

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

МАВЕНКЛАД®

наименование лекарственного препарата

таблетки, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

НЕРФАРМА С.Р.Л., Италия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

030621

Дата внесения Изменения « ___ » _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакологические свойства</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Кладрибин (2-хлоро-2'-дезоксаденозин) является нуклеозидным аналогом 2'-дезоксаденозина. За счет наличия хлора в пуриновом кольце, кладрибин обладает резистентностью к действию аденозиндезаминазы, что увеличивает время нахождения пролекарства кладрибин в клетке. Последующее фосфорилирование кладрибина в его активную трифосфатную форму, 2-хлордезоксаденозинтрифосфат (Cd-АТФ), преимущественно происходит в лимфоцитах, так как для них характерен постоянный высокий уровень дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкий уровень 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует накоплению Cd-АТФ в лимфоцитах, что</p>	<p>Фармакологические свойства</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Кладрибин (2-хлоро-2'-дезоксаденозин) является нуклеозидным аналогом 2'-дезоксаденозина. За счет наличия хлора в пуриновом кольце, кладрибин обладает резистентностью к действию аденозиндезаминазы, что увеличивает время нахождения пролекарства кладрибин в клетке. Последующее фосфорилирование кладрибина в его активную трифосфатную форму, 2-хлордезоксаденозинтрифосфат (Cd-АТФ), преимущественно происходит в лимфоцитах, так как для них характерен постоянный высокий уровень дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкий уровень 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует накоплению Cd-АТФ в лимфоцитах, что</p>

132672

Старая редакция	Новая редакция
<p>приводит к гибели клеток. В результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина, чем лимфоциты.</p> <p>DCK представляет собой фермент, ограничивающий скорость превращения пролекарства кладрибин в его активную трифосфатную форму, что приводит к селективному уменьшению делящихся и неделящихся Т и В клеток.</p> <p>Первичный апоптоз-индуцирующий механизм действия Cd-ATP оказывает прямое и не прямое действие на синтез ДНК и функцию митохондрий. В делящихся клетках Cd-ATP препятствует синтезу ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы и избирательной конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках кладрибин вызывает одноцепочечные разрывы ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток. Имеются данные о том, что кладрибин также может вызывать прямой каспаз-зависимый и -независимый апоптоз посредством высвобождения цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора в цитозоль неделящихся клеток.</p> <p>Патогенез рассеянного склероза (РС) включает сложный каскад событий, в котором ключевую роль играют различные типы иммунных клеток, включая аутореактивные Т и</p>	<p>приводит к гибели клеток. В результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина, чем лимфоциты.</p> <p>DCK представляет собой фермент, ограничивающий скорость превращения пролекарства кладрибин в его активную трифосфатную форму, что приводит к селективному уменьшению делящихся и неделящихся Т и В клеток.</p> <p>Первичный апоптоз-индуцирующий механизм действия Cd-ATP оказывает прямое и не прямое действие на синтез ДНК и функцию митохондрий. В делящихся клетках Cd-ATP препятствует синтезу ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы и избирательной конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках кладрибин вызывает одноцепочечные разрывы ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток. Имеются данные о том, что кладрибин также может вызывать прямой каспаз-зависимый и -независимый апоптоз посредством высвобождения цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора в цитозоль неделящихся клеток.</p> <p>Патогенез рассеянного склероза (РС) включает сложный каскад событий, в котором ключевую роль играют различные типы иммунных клеток, включая аутореактивные Т и</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>В клетки. Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает свои терапевтические эффекты при рассеянном склерозе, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное воздействие на Т и В лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение в развитии рассеянного склероза.</p>	<p>В клетки. Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает свои терапевтические эффекты при рассеянном склерозе, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное воздействие на Т и В лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение в развитии рассеянного склероза.</p>
<p>Различия в уровне экспрессии DCK и 5'-NTases между подтипами иммунных клеток могут объяснять различия в чувствительности иммунных клеток к кладрибину. Из-за этих различий клетки врожденной иммунной системы в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки адаптивной иммунной системы.</p>	<p>Различия в уровне экспрессии DCK и 5'-NTases между подтипами иммунных клеток могут объяснять различия в чувствительности иммунных клеток к кладрибину. Из-за этих различий клетки врожденной иммунной системы в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки адаптивной иммунной системы.</p>
<p>Фармакодинамика</p>	<p>Фармакодинамика</p>
<p>Кладрибин оказывает длительные эффекты, преимущественно направленные на лимфоциты и аутоиммунные процессы, участвующие в патогенезе рассеянного склероза.</p>	<p>Кладрибин оказывает длительные эффекты, преимущественно направленные на лимфоциты и аутоиммунные процессы, участвующие в патогенезе рассеянного склероза.</p>
<p>В клинических исследованиях наибольшая частота лимфопении 3 или 4 степени тяжести (от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \times 10^9/\text{л}$ или менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у пациентов через 2 месяца после приема первой дозы кладрибина в течение каждого года терапии, что указывало на разрыв во времени между концентрацией кладрибина в плазме крови и максимальным гематологическим эффектом.</p>	<p>В клинических исследованиях наибольшая частота лимфопении 3 или 4 степени тяжести (от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \times 10^9/\text{л}$ или менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у пациентов через 2 месяца после приема первой дозы кладрибина в течение каждого года терапии, что указывало на разрыв во времени между концентрацией кладрибина в плазме крови и максимальным гематологическим эффектом.</p>
<p>Данные клинических исследований показывают, что при назначении препарата в рекомендуемой суммарной дозе 3,5 мг/кг</p>	<p>Данные клинических исследований показывают, что при назначении препарата в рекомендуемой суммарной дозе 3,5 мг/кг</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>массы тела постепенное возвращение показателей медианы числа лимфоцитов к нормальным значениям происходит на 84-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 30 недель после приема последней дозы кладрибина). Более чем у 75 % пациентов число лимфоцитов возвратилось к норме к 144-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 90 недель после приема последней дозы кладрибина).</p> <p>Терапия кладрибином в таблетках приводит к быстрому сокращению числа циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток. CD8+ Т-клетки показывают менее выраженное снижение и более быстрое восстановление, чем CD4+ Т-клетки, что приводит к временному снижению соотношения CD4/CD8. Кладрибин уменьшает число CD19+ В-клеток и CD16+/CD56+ естественных клеток-киллеров, которые также восстанавливаются быстрее, чем CD4+ Т-клетки.</p> <p><u>Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания</u></p> <p>Был проведен апостериорный анализ эффективности в подгруппах пациентов с высокой активностью заболевания, получавших кладрибин перорально в рекомендуемой дозе 3,5 мг/кг. Подгруппа пациентов включала:</p> <ul style="list-style-type: none"> пациенты с 1 обострением в течение предшествующего года и по крайней мере 1 T1Gd+ очаг или 9 или более T2 очагов на фоне проводимой терапии другими ПИТРС; 	<p>массы тела постепенное возвращение показателей медианы числа лимфоцитов к нормальным значениям происходит на 84-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 30 недель после приема последней дозы кладрибина). Более чем у 75 % пациентов число лимфоцитов возвратилось к норме к 144-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 90 недель после приема последней дозы кладрибина).</p> <p>Терапия кладрибином в таблетках приводит к быстрому сокращению числа циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток. CD8+ Т-клетки показывают менее выраженное снижение и более быстрое восстановление, чем CD4+ Т-клетки, что приводит к временному снижению соотношения CD4/CD8. Кладрибин уменьшает число CD19+ В-клеток и CD16+/CD56+ естественных клеток-киллеров, которые также восстанавливаются быстрее, чем CD4+ Т-клетки.</p> <p><u>Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания</u></p> <p>Был проведен апостериорный анализ эффективности в подгруппах пациентов с высокой активностью заболевания, получавших кладрибин перорально в рекомендуемой дозе 3,5 мг/кг. Подгруппа пациентов включала:</p> <ul style="list-style-type: none"> пациенты с 1 обострением в течение предшествующего года и по крайней мере 1 T1Gd+ очаг или 9 или более T2 очагов на фоне проводимой терапии другими ПИТРС;

Старая редакция	Новая редакция
<p>• пациенты с 2 или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p>Кладрибин является пролекарством и для его активации требуется внутриклеточное фосфорилирование. Фармакокинетические показатели кладрибина изучались при внутривенном и пероральном введении пациентам с рассеянным склерозом и пациентам с онкологическими заболеваниями, а также в исследованиях <i>in vitro</i>.</p> <p>Абсорбция</p> <p>После перорального введения кладрибин быстро всасывается. После приема внутрь 10 мг кладрибина средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови находится в диапазоне от 22 нг/мл до 29 нг/мл, а соответствующая площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет от 80 до 101 нг·ч/мл (среднее арифметическое из различных исследований). При приеме натощак среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) кладрибина в плазме крови составляет около 0,5 часа (в диапазоне от 0,5 ч до 1,5 ч). При одновременном приеме с высококалорийной пищей абсорбция кладрибина замедляется: среднее T_{max} составляет 1,5 часа (в диапазоне от 1 ч до 3 ч), а C_{max} снижается на 29 % (основываясь на среднем геометрическом значении), при этом AUC не изменяется.</p> <p>Биодоступность кладрибина после перорального введения в дозе 10 мг составляет</p>	<p>• пациенты с 2 или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.</p> <p><u>Вторично-прогрессирующий</u> <u>рассеянный</u> <u>склероз с обострениями</u></p> <p>Дополнительное клиническое исследование у пациентов, получавших кладрибин в качестве дополнительной терапии к интерферону бета, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + интерферон бета, также включало в себя ограниченное число пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (26 пациентов). У этих пациентов лечение кладрибином с дозировкой 3,5 мг/кг приводило к снижению среднегодовой частоты обострений по сравнению с плацебо (0,03 против 0,30, отношение рисков: 0,11, $p < 0,05$). Не было отмечено различий по показателю среднегодовой частоты обострений между пациентами с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентами с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом с обострениями. Влияние на прогрессирование инвалидизации не могло быть продемонстрировано ни в одной из подгрупп.</p> <p>Пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом были исключены из исследования CLARITY. Тем не менее апостериорный анализ смешанной когорты, включающей пациентов из исследований CLARITY и ONWARD, у которых в качестве приближенного показателя вторично-прогрессирующего рассеянного склероза был</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>около 40 %.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Объем распределения препарата большой, что указывает на его экстенсивное распределение в тканях и на внутриклеточное поглощение. В среднем объем распределения кладрибина составляет от 480 л до 490 л. Связь кладрибина с белками плазмы крови составляет 20 % и не зависит от концентрации препарата.</p> <p>Прохождению кладрибина через биологические мембраны способствуют различные транспортные белки, в том числе ENT1, CNT3 и BCRP.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> кладрибин лишь минимально связан с P-gp (P-гликопротеин).</p> <p>Клинически значимое взаимодействие с ингибиторами P-gp маловероятно. Возможные последствия влияния индукции P-gp на биодоступность кладрибина формально не изучались.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> показано незначительное опосредованное транспортными белками поглощение кладрибина гепатоцитами.</p> <p>Кладрибин обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Небольшое исследование у онкологических пациентов показало, что отношение концентрации кладрибина в цереброспинальной жидкости к концентрации его в плазме составляет 0,25.</p> <p>Кладрибин и/или его фосфорилированные метаболиты главным образом накапливаются и удерживаются в лимфоцитах. <i>In vitro</i></p>	<p>определен исходный уровень по шкале EDSS $\geq 3,5$, показал аналогичное снижение среднегодовой частоты обострений по сравнению с пациентами с оценкой по шкале EDSS ниже 3.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p>Кладрибин является пролекарством и для его активации требуется внутриклеточное фосфорилирование. Фармакокинетические показатели кладрибина изучались при внутривенном и пероральном введении пациентам с рассеянным склерозом и пациентам с онкологическими заболеваниями, а также в исследованиях <i>in vitro</i>.</p> <p>Абсорбция</p> <p>После перорального введения кладрибин быстро всасывается. После приема внутрь 10 мг кладрибина средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови находится в диапазоне от 22 нг/мл до 29 нг/мл, а соответствующая площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет от 80 до 101 нг·ч/мл (среднее арифметическое из различных исследований). При приеме натощак среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) кладрибина в плазме крови составляет около 0,5 часа (в диапазоне от 0,5 ч до 1,5 ч). При одновременном приеме с высококалорийной пищей абсорбция кладрибина замедляется: среднее T_{max} составляет 1,5 часа (в диапазоне от 1 ч до 3 ч), а C_{max} снижается на 29 % (основываясь на среднем геометрическом значении), при этом AUC не изменяется.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>отношение внеклеточной концентрации к внутриклеточной концентрации через 1 час после воздействия кладрибина составляло примерно 30/40.</p> <p><i>Биотрансформация</i></p> <p>Метаболизм кладрибина изучали у пациентов с рассеянным склерозом после однократного перорального введения дозы 10 мг и однократного внутривенного введения дозы 3 мг. Основным компонентом, присутствующим в плазме и в моче, являлся неизмененный кладрибин как после перорального, так и после внутривенного введения. Метаболит 2-хлороаденин был также обнаружен в плазме и в моче, в количестве $\leq 3\%$ от неизмененного кладрибина после перорального введения. Другие метаболиты определялись в плазме и в моче в следовых количествах.</p> <p>В клетках печени в условиях <i>in vitro</i> наблюдался незначительный метаболизм кладрибина (90 % кладрибина остается в неизмененном виде).</p> <p>Кладрибин не является релевантным субстратом для ферментов цитохрома P450 и потенциальным ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Предполагается, что ингибирование этих ферментов или генетические полиморфизмы (например, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) не окажут клинически значимого влияния на фармакокинетику кладрибина или его воздействие. Кладрибин не оказывает</p>	<p>Биодоступность кладрибина после перорального введения в дозе 10 мг составляет около 40 %.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Объем распределения препарата большой, что указывает на его экстенсивное распределение в тканях и на внутриклеточное поглощение. В среднем объем распределения кладрибина составляет от 480 л до 490 л. Связь кладрибина с белками плазмы крови составляет 20 % и не зависит от концентрации препарата.</p> <p>Прохождению кладрибина через биологические мембраны способствуют различные транспортные белки, в том числе ENT1, CNT3 и VCRP.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> кладрибин лишь минимально связан с P-gp (P-гликопротеин). Клинически значимое взаимодействие с ингибиторами P-gp маловероятно. Возможные последствия влияния индукции P-gp на биодоступность кладрибина формально не изучались.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> показано незначительное опосредованное транспортными белками поглощение кладрибина гепатоцитами.</p> <p>Кладрибин обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Небольшое исследование у онкологических пациентов показало, что отношение концентрации кладрибина в цереброспинальной жидкости к концентрации его в плазме составляет 0,25.</p> <p>Кладрибин и/или его фосфорилированные</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>клинически значимого индуктивного воздействия на ферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.</p> <p>После проникновения в клетку при участии дезоксицитидинкиназы (ДСК) происходит фосфорилирование кладрибина с образованием кладрибин-5'-монофосфата (Cd-AMP) (и также при участии дезоксигуанозинкиназы в митохондриях). В дальнейшем Cd-AMP фосфорилируется до дифосфата кладрибина (Cd-ADP) и трифосфата кладрибина (Cd-ATP). Дефосфорилирование и дезактивация Cd-AMP катализируются цитоплазматической 5'-нуклеотидазой (5'-Ntase). В исследовании внутриклеточной фармакокинетики Cd-AMP и Cd-ATP у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом уровни Cd-ATP составляли примерно половину от уровня Cd-AMP. Внутриклеточный период полувыведения Cd-ATP составляет 10 ч, Cd-AMP - 15 ч.</p> <p><i>Элиминация</i></p> <p>Основываясь на объединенных популяционных фармакокинетических данных различных исследований, медианные значения элиминации составили 22,2 л/ч для почечного клиренса и 23,4 л/ч для метаболического (внепочечного) клиренса. Почечный клиренс превышал скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активное выделение кладрибина почками. Метаболический клиренс кладрибина (примерно 50 %) включает в себя незначительный процесс метаболических изменений в печени и экстенсивное обширное</p>	<p>метаболиты главным образом накапливаются и удерживаются в лимфоцитах. <i>In vitro</i> отношение внеклеточной концентрации к внутриклеточной концентрации через 1 час после воздействия кладрибина составляло примерно 30/40.</p> <p><i>Биотрансформация</i></p> <p>Метаболизм кладрибина изучали у пациентов с рассеянным склерозом после однократного перорального введения дозы 10 мг и однократного внутривенного введения дозы 3 мг. Основным компонентом, присутствующим в плазме и в моче, являлся неизменный кладрибин как после перорального, так и после внутривенного введения. Метаболит 2-хлороаденин был также обнаружен в плазме и в моче, в количестве ≤ 3 % от неизменного кладрибина после перорального введения. Другие метаболиты определялись в плазме и в моче в следовых количествах.</p> <p>В клетках печени в условиях <i>in vitro</i> наблюдался незначительный метаболизм кладрибина (90 % кладрибина остается в неизменном виде).</p> <p>Кладрибин не является релевантным субстратом для ферментов цитохрома P450 и потенциальным ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Предполагается, что ингибирование этих ферментов или генетические полиморфизмы (например, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) не окажут клинически значимого влияния на</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>внутриклеточное распределение, улавливание активного трифосфата кладрибина (Cd-АТР) во внутриклеточное пространство (т.е. в лимфоциты) и последующее выведение внутриклеточного Cd-АТР в соответствии с жизненным циклом этих клеток.</p> <p>Период полувыведения кладрибина ($T_{1/2}$) - около 24 часов.</p> <p><i>Дозо-временная зависимость</i></p> <p>После перорального введения кладрибина в диапазоне доз от 3 мг до 20 мг C_{max} и AUC увеличивались пропорционально дозе, следовательно, на абсорбцию препарата не влияют процессы с ограничением по скорости или накоплению для доз до 20 мг.</p> <p>Не обнаружено значительного увеличения концентрации кладрибина в плазме крови после повторного введения. Нет данных, что фармакокинетика кладрибина после повторного введения может изменяться в зависимости от времени.</p> <p><i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i></p> <p>Не проводилось клинических исследований для оценки фармакокинетики кладрибина у пациентов с рассеянным склерозом пожилого возраста или педиатрического возраста, или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.</p> <p>На основе модели популяционной фармакокинетики статистически значимого влияния возраста (от 18 до 65 лет) или пола на фармакокинетику кладрибина не обнаружено.</p> <p><i>Пациенты с почечной недостаточностью.</i></p> <p>Почечный клиренс кладрибина зависит от</p>	<p>фармакокинетику кладрибина или его воздействие. Кладрибин не оказывает клинически значимого индуктивного воздействия на ферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.</p> <p>После проникновения в клетку при участии дезоксицитидинкиназы (ДСК) происходит фосфорилирование кладрибина с образованием кладрибин-5'-монофосфата (Cd-AMP) (и также при участии дезоксигуанозинкиназы в митохондриях). В дальнейшем Cd-AMP фосфорилируется до дифосфата кладрибина (Cd-ADP) и трифосфата кладрибина (Cd-АТР). Дефосфорилирование и дезактивация Cd-AMP катализируются цитоплазматической 5'-нуклеотидазой (5'-Ntase). В исследовании внутриклеточной фармакокинетики Cd-AMP и Cd-АТР у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом уровни Cd-АТР составляли примерно половину от уровня Cd-AMP. Внутриклеточный период полувыведения Cd-АТР составляет 10 ч, Cd-AMP - 15 ч.</p> <p><i>Элиминация</i></p> <p>Основываясь на объединенных популяционных фармакокинетических данных различных исследований, медианные значения элиминации составили 22,2 л/ч для почечного клиренса и 23,4 л/ч для метаболического (внепочечного) клиренса. Почечный клиренс превышал скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активное выделение кладрибина почками. Метаболический клиренс кладрибина (примерно 50 %) включает в себя</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>клиренса креатинина (КК). Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе пациентов с нормальной функцией почек и с легкой почечной недостаточностью, ожидается, что общий клиренс у пациентов с легкой почечной недостаточностью (КК = 60 мл/мин) будет умеренно снижаться, приводя к увеличению экспозиции на 25 %. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК = 40 мл/мин) предполагаемое уменьшение клиренса кладрибина составляет 30 % и у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК = 20 мл/мин) – 40 %.</p>	<p>незначительный процесс метаболических изменений в печени и экстенсивное обширное внутриклеточное распределение, улавливание активного трифосфата кладрибина (Cd-АТР) во внутриклеточное пространство (т.е. в лимфоциты) и последующее выведение внутриклеточного Cd-АТР в соответствии с жизненным циклом этих клеток.</p>
<p><i>Пациенты с печеночной недостаточностью.</i></p>	<p>Период полувыведения кладрибина ($T_{1/2}$) - около 24 часов.</p>
<p>Роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна.</p>	<p><i>Дозо-временная зависимость</i></p>
<p><i>Фармакокинетические взаимодействия.</i></p>	<p>После перорального введения кладрибина в диапазоне доз от 3 мг до 20 мг C_{max} и AUC увеличивались пропорционально дозе, следовательно, на абсорбцию препарата не влияют процессы с ограничением по скорости или накоплению для доз до 20 мг.</p>
<p>Исследование взаимодействия лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом показало, что биодоступность перорально введенного кладрибина в дозе 10 мг не изменялась при совместном применении с пантопрозолем.</p>	<p>Не обнаружено значительного увеличения концентрации кладрибина в плазме крови после повторного введения. Нет данных, что фармакокинетика кладрибина после повторного введения может изменяться в зависимости от времени.</p>
	<p><i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i></p> <p>Не проводилось клинических исследований для оценки фармакокинетики кладрибина у пациентов с рассеянным склерозом пожилого возраста или педиатрического возраста, или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.</p> <p>На основе модели популяционной фармакокинетики статистически значимого влияния возраста (от 18 до 65 лет) или пола на фармакокинетику кладрибина не обнаружено.</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p><i>Пациенты с почечной недостаточностью.</i></p> <p>Почечный клиренс кладрибина зависит от клиренса креатинина (КК). Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе пациентов с нормальной функцией почек и с легкой почечной недостаточностью, ожидается, что общий клиренс у пациентов с легкой почечной недостаточностью (КК = 60 мл/мин) будет умеренно снижаться, приводя к увеличению экспозиции на 25 %. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК = 40 мл/мин) предполагаемое уменьшение клиренса кладрибина составляет 30 % и у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК = 20 мл/мин) – 40 %.</p> <p><i>Пациенты с печеночной недостаточностью.</i></p> <p>Роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна.</p> <p><i>Фармакокинетические взаимодействия.</i></p> <p>Исследование взаимодействия лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом показало, что биодоступность перорально введенного кладрибина в дозе 10 мг не изменялась при совместном применении с пантопразолом.</p>
<p>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</p> <p><i>Контрацепция у мужчин и женщин</i></p> <p>Перед началом терапии во время 1-го и 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о возможном</p>	<p>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</p> <p><i>Контрацепция у мужчин и женщин</i></p> <p>Перед началом терапии во время 1-го и 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о возможном</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом необходимо пройти тест на беременность до начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором году терапии и использовать эффективные методы контрацепции во время приема препарата и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы.</p> <p>Женщины, использующие системные гормональные противозачаточные средства, должны добавить барьерный метод контрацепции во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 4 недель после последней дозы во время 1-го и 2-го года лечения.</p> <p>Женщины, которые забеременели во время терапии, должны прекратить лечение препаратом МАВЕНКЛАД®.</p> <p>Поскольку кладрибин угнетает синтез ДНК, можно ожидать неблагоприятные воздействия на гаметогенез человека. Поэтому пациенты мужского пола должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>Кладрибин ингибирует синтез ДНК, что может приводить к врожденным порокам развития при применении во время беременности.</p> <p>Исследования на животных показали</p>	<p>серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом необходимо пройти тест на беременность до начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором году терапии и использовать эффективные методы контрацепции во время применения кладрибина и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.</p> <p>Женщины, использующие системные гормональные противозачаточные средства, должны добавить барьерный метод контрацепции во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 4 недель после последней дозы во время 1-го и 2-го года лечения.</p> <p>Женщины, которые забеременели во время терапии, должны прекратить лечение препаратом МАВЕНКЛАД®.</p> <p>Поскольку кладрибин угнетает синтез ДНК, можно ожидать неблагоприятные воздействия на гаметогенез человека. Поэтому пациенты мужского пола должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время применения препарата МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>Кладрибин ингибирует синтез ДНК, что может приводить к врожденным порокам развития</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>токсичность препарата МАВЕНКЛАД® в отношении репродуктивной системы. МАВЕНКЛАД® противопоказан беременным женщинам (см. раздел «Противопоказания»). В случае наступления беременности в период лечения препарат должен быть отменен.</p> <p><i>Период грудного вскармливания</i></p> <p>Данные о проникновении кладрибина в грудное молоко человека отсутствуют. С учетом потенциальных нежелательных эффектов препарата рекомендуется прекращение грудного вскармливания во время терапии и в течение одной недели после приема последней дозы препарата МАВЕНКЛАД®.</p> <p><i>Фертильность</i></p> <p>Эффекты кладрибина на фертильность у пациентов мужского пола неизвестны. В исследованиях на животных нарушения тестикулярной функции наблюдались у мышей и обезьян. Влияния кладрибина на фертильность или репродуктивную функцию у мышей не обнаружено.</p>	<p>при применении во время беременности. Исследования на животных показали токсичность препарата МАВЕНКЛАД® в отношении репродуктивной системы. МАВЕНКЛАД® противопоказан беременным женщинам (см. раздел «Противопоказания»). В случае наступления беременности в период лечения препарат должен быть отменен.</p> <p><i>Период грудного вскармливания</i></p> <p>Данные о проникновении кладрибина в грудное молоко человека отсутствуют. С учетом потенциальных нежелательных эффектов препарата рекомендуется прекращение грудного вскармливания во время терапии и в течение одной недели после приема последней дозы препарата МАВЕНКЛАД®.</p> <p><i>Фертильность</i></p> <p>Эффекты кладрибина на фертильность у пациентов мужского пола неизвестны. В исследованиях на животных нарушения тестикулярной функции наблюдались у мышей и обезьян. Влияния кладрибина на фертильность или репродуктивную функцию у мышей не обнаружено.</p>
<p>Способ применения и дозы</p> <p><u>Способ применения</u></p> <p>Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Поскольку таблетки не покрыты оболочкой, их необходимо проглатывать сразу же после освобождения из блистера, не оставляя на поверхности и не держать в руках дольше, чем это необходимо. В случае если таблетка была</p>	<p>Способ применения и дозы</p> <p><u>Способ применения</u></p> <p>Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Поскольку таблетки не покрыты оболочкой, их необходимо проглатывать сразу же после освобождения из блистера, не оставляя на поверхности и не держать в руках дольше, чем это необходимо. В случае если таблетка была</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>оставлена на поверхности или если она разломалась в процессе высвобождения из блистера, поверхность необходимо тщательно вымыть.</p> <p>При обращении с препаратом руки должны быть сухими. После применения препарата необходимо тщательно вымыть руки.</p> <p><u>Рекомендуемая доза</u></p> <p>Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения: одна неделя в начале 1-го месяца и одна неделя в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых препарат принимают 1 раз в день в дозе 10 мг или 20 мг (одна или две таблетки) в зависимости от массы тела пациента.</p> <p>Расчёт дозы и количества препарата в зависимости от массы тела пациента представлены ниже в таблицах 1 и 2.</p> <p>После завершения 2 годовых курсов лечения дальнейший прием препарата в течение 3-го и 4-го года не требуется.</p> <p>Возобновление лечения после 4-х лет не изучалось.</p> <p><u>Критерии начала и продолжения лечения</u></p> <p>Число лимфоцитов должно быть:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®; - $\geq 0,8 \times 10^9 / \text{л}$ перед началом 2-го года 	<p>оставлена на поверхности или если она разломалась в процессе высвобождения из блистера, поверхность необходимо тщательно вымыть.</p> <p>При обращении с препаратом руки должны быть сухими. После применения препарата необходимо тщательно вымыть руки.</p> <p><u>Рекомендуемая доза</u></p> <p>Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения: одна неделя в начале 1-го месяца и одна неделя в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. По медицинским показаниям (например, для восстановления числа лимфоцитов) 2-й годовой курс лечения может быть отложен на срок до 6 месяцев. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых препарат принимают 1 раз в день в дозе 10 мг или 20 мг (одна или две таблетки) в зависимости от массы тела пациента.</p> <p>Расчёт дозы и количества препарата в зависимости от массы тела пациента представлены ниже в таблицах 1 и 2.</p> <p>После завершения 2 годовых курсов лечения дальнейший прием препарата в течение 3-го и 4-го года не требуется.</p> <p>Возобновление лечения после 4-х лет не изучалось.</p> <p><u>Критерии начала и продолжения лечения</u></p> <p>Число лимфоцитов должно быть:</p>

Старая редакция	Новая редакция																															
<p>лечения препаратом МАВЕНКЛАД®.</p> <p>При необходимости 2-й годовой курс лечения может быть отложен на срок до 6 месяцев до восстановления приемлемого числа лимфоцитов. В случае если период восстановления числа лимфоцитов занимает более 6 месяцев, прием препарата МАВЕНКЛАД® должен быть прекращен.</p> <p><u>Расчет дозы</u></p> <p>Расчет дозы в течение двух лет терапии проводится лечащим врачом на основании массы тела пациента в соответствии с Таблицей 1. Для некоторых диапазонов массы тела число таблеток может варьировать от одной недели лечения к другой. Пероральное применение кладрибина у пациентов массой тела менее 40 кг не исследовалось.</p> <p>Таблица 1. Доза препарата МАВЕНКЛАД® на неделю лечения в зависимости от массы тела пациента для каждого года терапии.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 25%;">Масса тела пациента, кг</th> <th colspan="2" style="width: 75%;">Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения</th> </tr> <tr> <th style="width: 25%;">1-я неделя лечения</th> <th style="width: 25%;">2-я неделя лечения</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>более или равно 40, но менее 50</td> <td>40 мг (4 таблетки)</td> <td>40 мг (4 таблетки)</td> </tr> <tr> <td>более или равно 50, но менее 60</td> <td>50 мг (5 таблеток)</td> <td>50 мг (5 таблеток)</td> </tr> <tr> <td>более или равно 60, но менее 70</td> <td>60 мг (6 таблеток)</td> <td>60 мг (6 таблеток)</td> </tr> <tr> <td>более или равно 70, но менее 80</td> <td>70 мг (7 таблеток)</td> <td>70 мг (7 таблеток)</td> </tr> </tbody> </table>	Масса тела пациента, кг	Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения		1-я неделя лечения	2-я неделя лечения	более или равно 40, но менее 50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)	более или равно 50, но менее 60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)	более или равно 60, но менее 70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)	более или равно 70, но менее 80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)	<p>– в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®;</p> <p>– $\geq 0,8 \times 10^9$/л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®.</p> <p>При необходимости 2-й годовой курс лечения может быть отложен на срок до 6 месяцев до восстановления приемлемого числа лимфоцитов. В случае если период восстановления числа лимфоцитов занимает более 6 месяцев, прием препарата МАВЕНКЛАД® должен быть прекращен.</p> <p><u>Расчет дозы</u></p> <p>Расчет дозы в течение двух лет терапии проводится лечащим врачом на основании массы тела пациента в соответствии с Таблицей 1. Для некоторых диапазонов массы тела число таблеток может варьировать от одной недели лечения к другой. Пероральное применение кладрибина у пациентов массой тела менее 40 кг не исследовалось.</p> <p>Таблица 1. Доза препарата МАВЕНКЛАД® на неделю лечения в зависимости от массы тела пациента для каждого года терапии.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 25%;">Масса тела пациента, кг</th> <th colspan="2" style="width: 75%;">Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения</th> </tr> <tr> <th style="width: 25%;">1-я неделя лечения</th> <th style="width: 25%;">2-я неделя лечения</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>более или равно 40, но менее 50</td> <td>40 мг (4 таблетки)</td> <td>40 мг (4 таблетки)</td> </tr> <tr> <td>более или равно 50, но менее 60</td> <td>50 мг (5 таблеток)</td> <td>50 мг (5 таблеток)</td> </tr> <tr> <td>более или равно 60, но менее 70</td> <td>60 мг (6 таблеток)</td> <td>60 мг (6 таблеток)</td> </tr> </tbody> </table>	Масса тела пациента, кг	Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения		1-я неделя лечения	2-я неделя лечения	более или равно 40, но менее 50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)	более или равно 50, но менее 60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)	более или равно 60, но менее 70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)
Масса тела пациента, кг		Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения																														
	1-я неделя лечения	2-я неделя лечения																														
более или равно 40, но менее 50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)																														
более или равно 50, но менее 60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)																														
более или равно 60, но менее 70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)																														
более или равно 70, но менее 80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)																														
Масса тела пациента, кг	Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения																															
	1-я неделя лечения	2-я неделя лечения																														
более или равно 40, но менее 50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)																														
более или равно 50, но менее 60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)																														
более или равно 60, но менее 70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)																														

Старая редакция			Новая редакция		
более или равно 80, но менее 90	80 мг (8 таблеток)	70 мг (7 таблеток)	более или равно 70, но менее 80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
более или равно 90, но менее 100	90 мг (9 таблеток)	80 мг (8 таблеток)	более или равно 80, но менее 90	80 мг (8 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
более или равно 100, но менее 110	100 мг (10 таблеток)	90 мг (9 таблеток)	более или равно 90, но менее 100	90 мг (9 таблеток)	80 мг (8 таблеток)
более или равно 110	100 мг (10 таблеток)	100 мг (10 таблеток)	более или равно 100, но менее 110	100 мг (10 таблеток)	90 мг (9 таблеток)
			более или равно 110	100 мг (10 таблеток)	100 мг (10 таблеток)

Таблица 2 показывает распределение общего числа таблеток по дням в течение недельного курса терапии. Интервал между приемом таблеток должен составлять 24 часа. Прием препарата должен осуществляться в одно и то же время суток в течение каждой недели терапии. Если суточная доза составляет 2 таблетки, таблетки принимают вместе как одну дозу.

Таблица 2. Распределение общего числа таблеток препарата МАВЕНКЛАД® в дозе 10 мг по дням в течение недельного курса терапии.

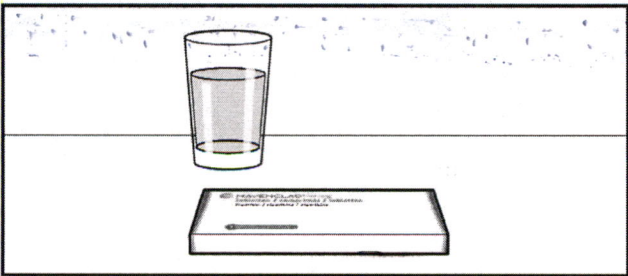
Общее число таблеток в неделю	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1

Таблица 2 показывает распределение общего числа таблеток по дням в течение недельного курса терапии. Интервал между приемом таблеток должен составлять 24 часа. Прием препарата должен осуществляться в одно и то же время суток в течение каждой недели терапии. Если суточная доза составляет 2 таблетки, таблетки принимают вместе как одну дозу.

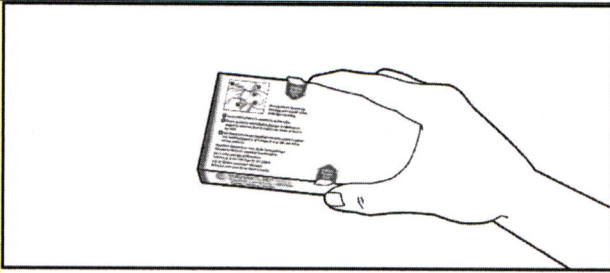
Таблица 2. Распределение общего числа таблеток препарата МАВЕНКЛАД® в дозе 10 мг по дням в течение недельного курса терапии.

Общее число таблеток в неделю	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1

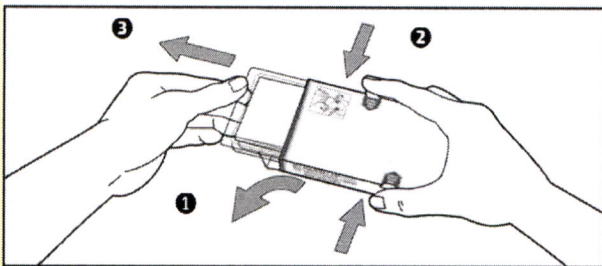
Старая редакция						Новая редакция					
10	2	2	2	2	2	7	2	2	1	1	1
<p>Пропущенную дозу препарата (1 или 2 таблетки) следует принять, как только вы об этом вспомнили, в тот же день в соответствии с графиком лечения.</p> <p>Пропущенная доза не должна приниматься вместе с последующей запланированной дозой на следующий день. В случае пропуска дозы пациент должен принять пропущенную дозу на следующий день, продлив, таким образом, курс приема препарата на сутки. Если пропущены две последовательные дозы, применяется то же правило, и число дней недельного курса лечения увеличивается на два дня.</p> <p>Особые группы пациентов</p> <p><u>Пациенты с почечной недостаточностью.</u></p> <p>Клинические исследования по применению препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.</p> <p>У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется.</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Пациенты с печеночной недостаточностью.</u></p> <p>Клинических исследований по применению препарата у пациентов с печеночной</p>						<p>Пропущенную дозу препарата (1 или 2 таблетки) следует принять, как только вы об этом вспомнили, в тот же день в соответствии с графиком лечения.</p> <p>Пропущенная доза не должна приниматься вместе с последующей запланированной дозой на следующий день. В случае пропуска дозы пациент должен принять пропущенную дозу на следующий день, продлив, таким образом, курс приема препарата на сутки. Если пропущены две последовательные дозы, применяется то же правило, и число дней недельного курса лечения увеличивается на два дня.</p> <p>Особые группы пациентов</p> <p><u>Пациенты с почечной недостаточностью.</u></p> <p>Клинические исследования по применению препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.</p> <p>У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется.</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел «Противопоказания»).</p>					
						8	2	2	2	1	1
						9	2	2	2	2	1
						10	2	2	2	2	2

Старая редакция	Новая редакция
<p>недостаточностью не проводились.</p> <p>Несмотря на то, что роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна, применение препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью > 6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).</u></p> <p>Клинические исследования по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «С осторожностью»).</p> <p><u>Детский и подростковый возраст.</u></p> <p>Безопасность и эффективность препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с рассеянным склерозом в возрасте до 18 лет не установлена, поэтому прием препарата в этой группе пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Инструкция по использованию специальной упаковки препарата МАВЕНКЛАД®</u></p>  <p>1. Вымойте и насухо вытрите руки, приготовьте стакан питьевой воды.</p>	<p><u>Пациенты с печеночной недостаточностью.</u></p> <p>Клинических исследований по применению препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.</p> <p>Несмотря на то, что роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна, применение препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью > 6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Пациенты с нарушением функции печени</u></p> <p>Значения уровня аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови должны быть получены перед началом терапии во время первого и второго года лечения (см. раздел «Особые указания»).</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).</u></p> <p>Клинические исследования по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «С осторожностью»).</p> <p><u>Детский и подростковый возраст.</u></p> <p>Безопасность и эффективность препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с рассеянным склерозом в возрасте до 18 лет не установлена, поэтому прием препарата в этой группе пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Инструкция по использованию специальной упаковки препарата</u></p>

Старая редакция



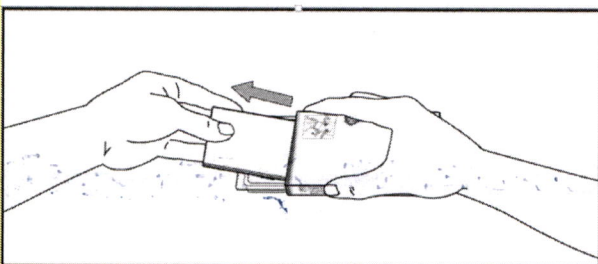
2. Возьмите упаковку препарата в руку и поверните к себе той стороной, где напечатана инструкция по обращению со специальной упаковкой.



3. (1) Откройте клапан картонной пачки с левой стороны.

(2) Одновременно нажмите и удерживайте в нажатом состоянии кнопки, расположенные на боковых поверхностях картонной пачки, указательным и большим пальцами правой руки.

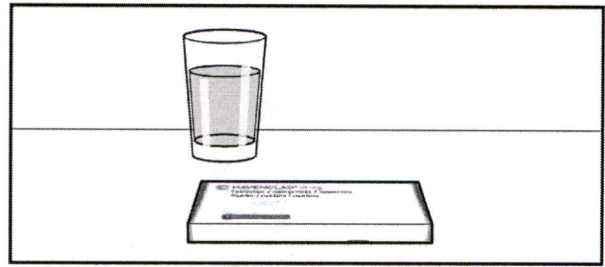
(3) Потяните пластиковый контейнер до упора, но не извлекайте его из пачки.



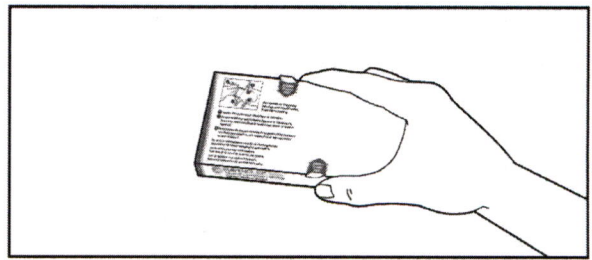
4. Возьмите из пластикового контейнера инструкцию по применению. Убедитесь в том, что вы ознакомились со всей информацией, представленной в инструкции, включая инструкцию по обращению со специальной упаковкой. Храните инструкцию в безопасном

Новая редакция

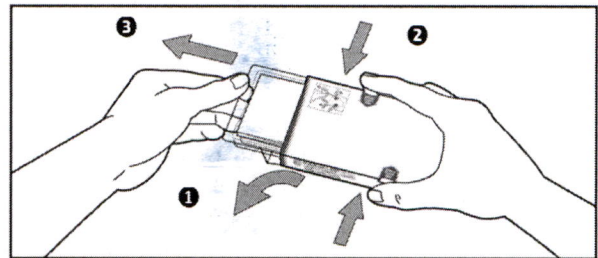
МАВЕНКЛАД®



1. Вымойте и насухо вытрите руки, приготовьте стакан питьевой воды.



2. Возьмите упаковку препарата в руку и поверните к себе той стороной, где напечатана инструкция по обращению со специальной упаковкой.



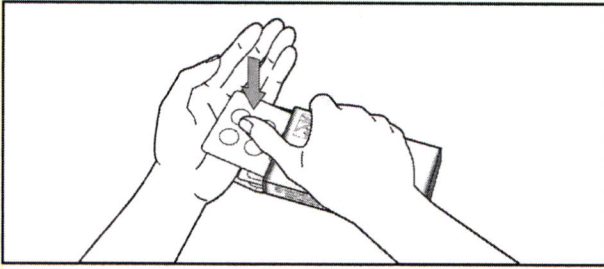
3. (1) Откройте клапан картонной пачки с левой стороны.

(2) Одновременно нажмите и удерживайте в нажатом состоянии кнопки, расположенные на боковых поверхностях картонной пачки, указательным и большим пальцами правой руки.

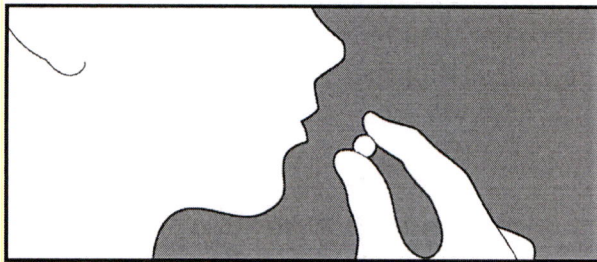
(3) Потяните пластиковый контейнер до упора, но не извлекайте его из пачки.

Старая редакция

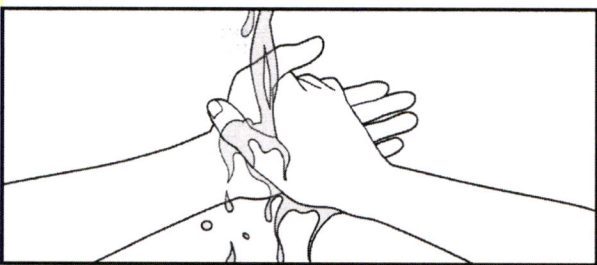
месте.



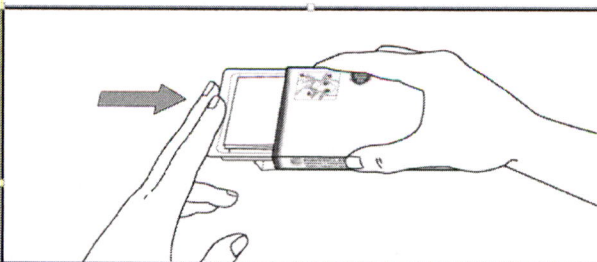
5. Приподнимите блистер из пластикового контейнера и выдавите большим пальцем на ладонь 1 или 2 таблетки согласно прописанной схеме лечения.



6. Положите таблетку в рот и запейте ее водой. Таблетку необходимо проглотить сразу, не разжевывая и не рассасывая. Необходимо избегать длительного контакта таблетки с кожей рук и касания руками носа, глаз и других частей тела.

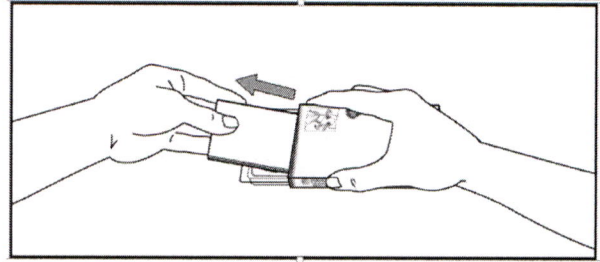


7. Тщательно вымойте руки с мылом.

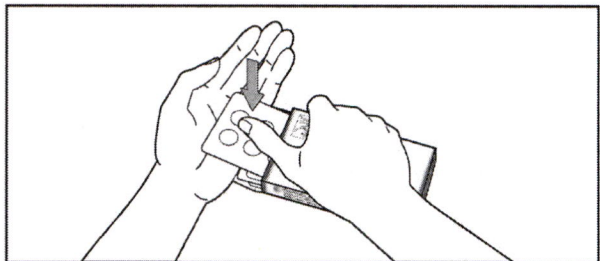


8. Верните контейнер с блистером назад в упаковку. Храните препарат в оригинальной

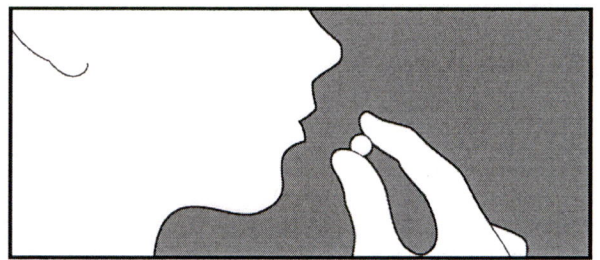
Новая редакция



4. Возьмите из пластикового контейнера инструкцию по применению. Убедитесь в том, что вы ознакомились со всей информацией, представленной в инструкции, включая инструкцию по обращению со специальной упаковкой. Храните инструкцию в безопасном месте.



5. Приподнимите блистер из пластикового контейнера и выдавите большим пальцем на ладонь 1 или 2 таблетки согласно прописанной схеме лечения.



6. Положите таблетку в рот и запейте ее водой. Таблетку необходимо проглотить сразу, не разжевывая и не рассасывая. Необходимо избегать длительного контакта таблетки с кожей рук и касания руками носа, глаз и других частей тела.

Старая редакция	Новая редакция
<p>упаковке для защиты от влаги.</p> <p>Храните таблетки МАВЕНКЛАД® в блистере до следующего приема. Не выдавливайте таблетки заранее. Не храните таблетки в другом контейнере.</p>	<div data-bbox="847 185 1453 450" data-label="Image"> </div> <p>7. Тщательно вымойте руки с мылом.</p> <div data-bbox="847 528 1453 792" data-label="Image"> </div> <p>8. Верните контейнер с блистером назад в упаковку. Храните препарат в оригинальной упаковке для защиты от влаги.</p> <p>Храните таблетки МАВЕНКЛАД® в блистере до следующего приема. Не выдавливайте таблетки заранее. Не храните таблетки в другом контейнере.</p>
<p>Побочное действие</p> <p>Для описания частоты возникновения нежелательных реакций (НР) используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).</p> <p><i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i></p> <p><u>Часто:</u> опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта.</p> <p><u>Очень редко:</u> туберкулез.</p> <p><i>Со стороны крови и лимфатической системы</i></p> <p><u>Очень часто:</u> лимфопения.</p> <p><u>Часто:</u> снижение числа нейтрофилов.</p>	<p>Побочное действие</p> <p>Для описания частоты возникновения нежелательных реакций (НР) используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).</p> <p><i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i></p> <p><u>Часто:</u> опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта.</p> <p><u>Очень редко:</u> туберкулез.</p> <p><i>Со стороны крови и лимфатической системы</i></p> <p><u>Очень часто:</u> лимфопения.</p> <p><u>Часто:</u> снижение числа нейтрофилов.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i></p> <p><u>Часто</u>: кожная сыпь, алопеция.</p> <p><i>Описание отдельных нежелательных реакций</i></p> <p><u>Лимфопения</u></p> <p>В клинических исследованиях у 20-25 % пациентов, получивших кумулятивную дозу кладрибина 3,5 мг/кг в течение 2 лет в качестве монотерапии, развивалась транзиторная лимфопения 3 или 4 степени тяжести, установленная по результатам лабораторных исследований. Лимфопения 4 степени тяжести наблюдалась у менее 1 % пациентов. Наиболее часто лимфопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у пациентов через 2 месяца после приема первой дозы кладрибина в рамках 1-го и 2-го годовых курсов терапии (частота лимфопении 3-й степени составила на 1-м и 2-м годах 4,0 % и 11,3 %, соответственно, частота лимфопении 4-й степени на 1-м и 2-м годах составила 0 % и 0,4 %, соответственно). Ожидается, что у большинства пациентов восстановление числа лимфоцитов до нормальных значений или до значения лимфопении 1-й степени происходит в течение девяти месяцев.</p> <p>Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кладрибином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кладрибином (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p>	<p><i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i></p> <p><u>Часто</u>: кожная сыпь, алопеция.</p> <p><i>Пострегистрационный опыт применения</i></p> <p><i>Со стороны иммунной системы</i></p> <p><u>Часто</u>: реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичные случаи ангионевротического отека.</p> <p><i>Описание отдельных нежелательных реакций</i></p> <p><u>Лимфопения</u></p> <p>В клинических исследованиях у 20-25 % пациентов, получивших кумулятивную дозу кладрибина 3,5 мг/кг в течение 2 лет в качестве монотерапии, развивалась транзиторная лимфопения 3 или 4 степени тяжести, установленная по результатам лабораторных исследований. Лимфопения 4 степени тяжести наблюдалась у менее 1 % пациентов. Наиболее часто лимфопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у пациентов через 2 месяца после приема первой дозы кладрибина в рамках 1-го и 2-го годовых курсов терапии (частота лимфопении 3-й степени составила на 1-м и 2-м годах 4,0 % и 11,3 %, соответственно, частота лимфопении 4-й степени на 1-м и 2-м годах составила 0 % и 0,4 %, соответственно). Ожидается, что у большинства пациентов восстановление числа лимфоцитов до нормальных значений или до значения лимфопении 1-й степени происходит в течение девяти месяцев.</p> <p>Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кладрибином,</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кладрибином (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p>
<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</p> <p>В состав препарата МАВЕНКЛАД® входит гидроксипропилбетадекс, который может увеличивать растворимость и системную биодоступность слаборастворимых лекарственных средств при совместном приеме. Прием других пероральных препаратов возможен не ранее, чем за 3 часа до или через 3 часа после приема препарата МАВЕНКЛАД®.</p> <p><u>Иммунодепрессивные препараты.</u></p> <p>Использование препарата у иммунокомпрометированных пациентов, включая пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн) или длительное лечение глюкокортикостероидами, противопоказано из-за риска дополнительного влияния на иммунную систему (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Проведение краткосрочной терапии глюкокортикостероидами допускается.</p> <p><u>Препараты, модифицирующие течение болезни.</u></p> <p>Совместное применение кладрибина с интерфероном бета может увеличить риск</p>	<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</p> <p>В состав препарата МАВЕНКЛАД® входит гидроксипропилбетадекс, который может увеличивать растворимость и системную биодоступность слаборастворимых лекарственных средств при совместном приеме. Прием других пероральных препаратов возможен не ранее, чем за 3 часа до или через 3 часа после приема препарата МАВЕНКЛАД®.</p> <p><u>Иммунодепрессивные препараты.</u></p> <p>Использование препарата у иммунокомпрометированных пациентов, включая пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн) или длительное лечение глюкокортикостероидами, противопоказано из-за риска дополнительного влияния на иммунную систему (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Проведение краткосрочной терапии глюкокортикостероидами допускается.</p> <p><u>Препараты, модифицирующие течение болезни.</u></p> <p>Совместное применение кладрибина с интерфероном бета может увеличить риск</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>развития лимфопении. Безопасность и эффективность применения препарата МАВЕНКЛАД® в комбинации с другими препаратами, модифицирующими течение болезни, у пациентов с рассеянным склерозом не установлена. Совместное применение не рекомендовано.</p>	<p>развития лимфопении. Безопасность и эффективность применения препарата МАВЕНКЛАД® в комбинации с другими препаратами, модифицирующими течение болезни, у пациентов с рассеянным склерозом не установлена. Совместное применение не рекомендовано.</p>
<p><u>Препараты, обладающие гематотоксическими свойствами.</u></p>	<p><u>Препараты, обладающие гематотоксическими свойствами.</u></p>
<p>При применении препарата МАВЕНКЛАД® до или совместно с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами (например, карбамазепин), можно ожидать дополнительные нежелательные эффекты со стороны крови. В таких случаях следует проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.</p>	<p>При применении препарата МАВЕНКЛАД® до или совместно с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами (например, карбамазепин), можно ожидать дополнительные нежелательные эффекты со стороны крови. В таких случаях следует проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.</p>
<p><u>Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами.</u></p>	<p><u>Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами.</u></p>
<p>Лечение препаратом МАВЕНКЛАД® не следует начинать в течение 4-6 недель после вакцинации живыми, в том числе аттенуированными вакцинами из-за повышения риска активизации инфекции.</p>	<p>Лечение препаратом МАВЕНКЛАД® не следует начинать в течение 4-6 недель после вакцинации живыми, в том числе аттенуированными вакцинами из-за повышения риска активизации инфекции.</p>
<p>Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами не должна назначаться как во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД®, так и после прекращения приема препарата до тех пор, пока число лейкоцитов в крови не вернется к норме.</p>	<p>Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами не должна назначаться как во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД®, так и после прекращения приема препарата до тех пор, пока число лейкоцитов в крови не вернется к норме.</p>
<p><u>Сильнодействующие ингибиторы транспортных белков ENT1, CNT3, BCRP.</u></p>	<p><u>Сильнодействующие ингибиторы транспортных белков ENT1, CNT3, BCRP.</u></p>
<p>На уровне абсорбции кладрибина единственное возможное клинически значимое</p>	<p>На уровне абсорбции кладрибина единственное возможное клинически значимое</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>взаимодействие вероятно с белками резистентности рака молочной железы (<u>BCRP</u> или <u>ABCG2</u>). Ингибирование белков BCRP в желудочно-кишечном тракте может увеличивать биодоступность кладрибина при пероральном приёме и его системное действие. Известные BCRP ингибиторы (например, элтромбопаг) <i>in vivo</i> могут менять фармакокинетические параметры субстратов транспортных белков на 20 %.</p> <p>Данные исследований <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что кладрибин является субстратом уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT1) и концентрирующих переносчиков нуклеозидов (CNT3) транспортных белков. Следовательно, биодоступность, внутриклеточное распределение и почечная элиминация кладрибина теоретически могут быть изменены под действием сильнодействующих ингибиторов транспортных белков ENT1 и CNT3, таких как дилазеп, нифедипин, нимодипин, цилостазол, сулиндак или резерпин.</p> <p>Однако их непосредственное влияние на действие кладрибина трудно предсказать.</p> <p>Несмотря на то что клиническое значение таких взаимодействий неизвестно, рекомендуется избегать совместного назначения сильнодействующих ингибиторов транспортных белков (ENT1, CNT3 или BCRP) в течение 4-5 дней терапии кладрибином. В случае если это невозможно, следует рассмотреть выбор альтернативного</p>	<p>взаимодействие вероятно с белками резистентности рака молочной железы (<u>BCRP</u> или <u>ABCG2</u>). Ингибирование белков BCRP в желудочно-кишечном тракте может увеличивать биодоступность кладрибина при пероральном приёме и его системное действие. Известные BCRP ингибиторы (например, элтромбопаг) <i>in vivo</i> могут менять фармакокинетические параметры субстратов транспортных белков на 20 %.</p> <p>Данные исследований <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что кладрибин является субстратом уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT1) и концентрирующих переносчиков нуклеозидов (CNT3) транспортных белков. Следовательно, биодоступность, внутриклеточное распределение и почечная элиминация кладрибина теоретически могут быть изменены под действием сильнодействующих ингибиторов транспортных белков ENT1, CNT3 и BCRP, таких как дилазеп, нифедипин, нимодипин, цилостазол, сулиндак или резерпин.</p> <p>Однако их непосредственное влияние на действие кладрибина трудно предсказать.</p> <p>Несмотря на то что клиническое значение таких взаимодействий неизвестно, рекомендуется избегать совместного назначения сильнодействующих ингибиторов транспортных белков (ENT1, CNT3 или BCRP) в течение 4-5 дней терапии кладрибином. В случае если это невозможно, следует рассмотреть выбор альтернативного</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>лекарственного препарата с отсутствием или с минимальным ингибированием транспортных белков ENT1, CNT3 или BCRP. Если и это невозможно, рекомендуется снижение дозы этих лекарственных препаратов до минимальной поддерживающей, отдельный прием препаратов и тщательное наблюдение за пациентами.</p>	<p>лекарственного препарата с отсутствием или с минимальным ингибированием транспортных белков ENT1, CNT3 или BCRP. Если и это невозможно, рекомендуется снижение дозы этих лекарственных препаратов до минимальной поддерживающей, отдельный прием препаратов и тщательное наблюдение за пациентами.</p>
<p><i>Сильнодействующие индукторы транспортных белков BCRP и P-гликопротеина.</i></p>	<p><i>Сильнодействующие индукторы транспортных белков BCRP и P-гликопротеина.</i></p>
<p>Влияние сильнодействующих индукторов эффлюксных транспортных белков BCRP и P-гликопротеина на биодоступность и распределение кладрибина не изучалось.</p>	<p>Влияние сильнодействующих индукторов эффлюксных транспортных белков BCRP и P-гликопротеина на биодоступность и распределение кладрибина не изучалось.</p>
<p>Снижение эффектов кладрибина возможно при совместном применении индукторов транспортных белков BCRP (например, кортикостероидов) или индукторов транспортных белков P-гликопротеина (например, рифампицина, препаратов зверобоя).</p>	<p>Снижение эффектов кладрибина возможно при совместном применении индукторов транспортных белков BCRP (например, кортикостероидов) или индукторов транспортных белков P-гликопротеина (например, рифампицина, препаратов зверобоя).</p>
<p><i>Гормональные контрацептивные средства.</i> В настоящее время не установлено, влияет ли кладрибин на снижение эффективности системных гормональных контрацептивных средств. В связи с этим женщинам, которые применяют системные гормональные контрацептивные средства, необходимо дополнительно пользоваться барьерными методами контрацепции на фоне терапии кладрибином и в течение как минимум 4 недель после приема последней дозы препарата каждого года лечения кладрибином</p>	<p><i>Гормональные контрацептивные средства.</i> В настоящее время не установлено, влияет ли кладрибин на снижение эффективности системных гормональных контрацептивных средств. В связи с этим женщинам, которые применяют системные гормональные контрацептивные средства, необходимо дополнительно пользоваться барьерными методами контрацепции на фоне применения кладрибина и в течение как минимум 4 недель после приема последней дозы препарата каждого года лечения кладрибином в</p>

Старая редакция	Новая редакция
в таблетках.	таблетках.
<p>Особые указания</p> <p><u>Гематологический мониторинг.</u></p> <p>Механизм действия кладрибина связан с уменьшением числа лимфоцитов. Снижение числа лимфоцитов является дозозависимым. Уменьшение числа нейтрофилов, эритроцитов, уровня гематокрита, уровня гемоглобина, а также тромбоцитов по сравнению с начальными значениями наблюдалось в ходе клинических исследований, однако данные параметры обычно остаются в норме.</p> <p>Аддитивные нежелательные гематологические реакции возможны, если кладрибин назначается до или совместно с другими лекарственными средствами, которые влияют на показатели крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p>Число лимфоцитов должно определяться:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; • перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; • через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. <p>Для принятия решения о лечении исходя из числа лимфоцитов, смотри раздел «Способ</p>	<p>Особые указания</p> <p><u>Гематологический мониторинг.</u></p> <p>Механизм действия кладрибина связан с уменьшением числа лимфоцитов. Снижение числа лимфоцитов является дозозависимым. Уменьшение числа нейтрофилов, эритроцитов, уровня гематокрита, уровня гемоглобина, а также тромбоцитов по сравнению с начальными значениями наблюдалось в ходе клинических исследований, однако данные параметры обычно остаются в норме.</p> <p>Аддитивные нежелательные гематологические реакции возможны, если кладрибин назначается до или совместно с другими лекарственными средствами, которые влияют на показатели крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p>Число лимфоцитов должно определяться:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; • перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; • через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. <p>Для принятия решения о лечении исходя из числа лимфоцитов, смотри раздел «Способ</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>применения и дозы» и подраздел «Инфекционные заболевания».</p> <p><u>Инфекционные заболевания.</u></p> <p>При приеме кладрибина может ослабляться иммунная защита организма и повышаться вероятность развития или обострения инфекционных заболеваний. До начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует исключить ВИЧ-инфекцию, активный туберкулез, активный гепатит (см. раздел «Противопоказания»). Могут активироваться латентные инфекции, в том числе туберкулез и гепатит. Поэтому до начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Начало терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует отложить до полного выздоровления.</p> <p>Начало терапии также следует отложить в случае острой инфекции до ее разрешения. Особое внимание следует уделять пациентам, не имеющим в анамнезе указание на перенесенную инфекцию, вызываемую вирусом ветряной оспы (varicella zoster). Таким серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. Начало терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует отложить на 4-6 недель для обеспечения полного эффекта вакцинации.</p> <p>Увеличение заболеваемости опоясывающим лишаем (Herpes zoster) было отмечено у пациентов, принимающих кладрибин. Если число лимфоцитов не превышает $0,2 \times 10^9/\text{л}$,</p>	<p>применения и дозы» и подраздел «Инфекционные заболевания».</p> <p><u>Инфекционные заболевания.</u></p> <p>При приеме кладрибина может ослабляться иммунная защита организма и повышаться вероятность развития или обострения инфекционных заболеваний. До начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует исключить ВИЧ-инфекцию, хронический активный туберкулез, хронический активный гепатит (см. раздел «Противопоказания»). Могут активироваться латентные инфекции, в том числе туберкулез и гепатит. Поэтому до начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Начало терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует отложить до полного выздоровления.</p> <p>Начало терапии также следует отложить в случае острой инфекции до ее разрешения.</p> <p><u>Опоясывающий лишай.</u></p> <p>Особое внимание следует уделять пациентам, не имеющим в анамнезе указание на перенесенную инфекцию, вызываемую вирусом ветряной оспы (varicella zoster). Таким серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. Начало терапии препаратом МАВЕНКЛАД® следует отложить на 4-6 недель для обеспечения полного эффекта вакцинации.</p> <p>Увеличение заболеваемости опоясывающим лишаем (Herpes zoster) было отмечено у</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>следует назначить профилактическое антигерпетическое лечение на период пока сохраняется лимфопения 4 степени.</p> <p>Пациентов с числом лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов инфекции, в особенности опоясывающего лишая. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Лечение препаратом МАВЕНКЛАД® может быть прервано или отложено до полного выздоровления.</p> <p>Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) были зарегистрированы у пациентов, получавших кладрибин по поводу волосатоклеточного лейкоза с другим режимом дозирования.</p> <p>В базе данных клинических исследований кладрибина при рассеянном склерозе (1976 пациентов, 8650 пациенто-лет) не отмечено ни одного случая ПМЛ. Тем не менее перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® (обычно в течение предшествующих 3 месяцев) необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ). Это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития ПМЛ.</p> <p><u>Злокачественные новообразования.</u></p> <p>В клинических исследованиях и долгосрочных наблюдениях у пациентов, получавших кумулятивную дозу кладрибина в таблетках 3,5 мг/кг, частота злокачественных</p>	<p>пациентов, принимающих кладрибин. Если число лимфоцитов не превышает $0,2 \times 10^9/\text{л}$, следует назначить профилактическое антигерпетическое лечение на период пока сохраняется лимфопения 4 степени.</p> <p>Пациентов с числом лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов инфекции, в особенности опоясывающего лишая. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Лечение препаратом МАВЕНКЛАД® может быть прервано или отложено до полного выздоровления.</p> <p><u>Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.</u></p> <p>Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) были зарегистрированы у пациентов, получавших кладрибин по поводу волосатоклеточного лейкоза с другим режимом дозирования.</p> <p>В базе данных клинических исследований кладрибина при рассеянном склерозе (1976 пациентов, 9855 пациенто-лет) не отмечено ни одного случая ПМЛ. Тем не менее перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® (обычно в течение предшествующих 3 месяцев) необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ). Это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития ПМЛ.</p> <p><u>Злокачественные новообразования.</u></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>новообразований была выше (10 случаев на 3414 пациенто-лет или 0,29 случаев на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, получавших плацебо (3 случая на 2022 пациенто-лет или 0,15 случаев на 100 пациенто-лет).</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Вопрос о назначении препарата МАВЕНКЛАД® пациентам с указанием на злокачественное образование в анамнезе должен решаться индивидуально с учетом соотношения возможного риска и пользы для пациента. Пациентам, получавшим терапию препаратом МАВЕНКЛАД®, рекомендовано проходить стандартные обследования на выявление злокачественных новообразований.</p> <p><u>Контрацепция у мужчин и женщин.</u></p> <p>Перед началом терапии во время первого и второго года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о возможном серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.</p> <p>У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы</p>	<p>В клинических исследованиях и долгосрочных наблюдениях у пациентов, получавших кумулятивную дозу кладрибина в таблетках 3,5 мг/кг, частота злокачественных новообразований была выше (10 случаев на 3919 пациенто-лет или 0,26 случаев на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, получавших плацебо (3 случая на 2415 пациенто-лет или 0,12 случаев на 100 пациенто-лет).</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Вопрос о назначении препарата МАВЕНКЛАД® пациентам с указанием на злокачественное образование в анамнезе должен решаться индивидуально с учетом соотношения возможного риска и пользы для пациента. Пациентам, получавшим терапию препаратом МАВЕНКЛАД®, рекомендовано проходить стандартные обследования на выявление злокачественных новообразований.</p> <p><u>Нарушения функции печени</u></p> <p>Поражения печени, в том числе серьезные случаи, нечасто отмечались у пациентов, получавших терапию препаратом МАВЕНКЛАД®, особенно у тех пациентов, в анамнезе которых были зафиксированы отклоняющиеся от нормы показатели функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы.</p> <p><u>Переливание крови.</u></p> <p>Пациентам, которым требуется переливание крови, рекомендуется до переливания крови провести облучение клеточных компонентов с целью предотвращения трансфузионно-обусловленной реакции «трансплантат против хозяина». Рекомендуется консультация специалиста-гематолога.</p> <p><u>Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты.</u></p> <p>У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получавшими препарат МАВЕНКЛАД®.</p> <p><u>Пациенты педиатрического возраста.</u></p> <p>Безопасность и эффективность препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с рассеянным</p>	<p>общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p> <p>Если у пациента возникают клинические признаки, включая повышение уровня ферментов печени неустановленной этиологии, или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность (например, тошнота неустановленной этиологии, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия или окрашивание мочи в желтый и/или темный цвет), следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®.</p> <p><u>Контрацепция у мужчин и женщин.</u></p> <p>Перед началом терапии во время первого и второго года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о возможном серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.</p> <p>У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время применения препарата МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>склерозом педиатрического возраста не установлена. Прием препарата пациентам до 18 лет противопоказан.</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста.</u></p> <p>Клинические исследования по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при использовании препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов пожилого возраста, принимая во внимание большую вероятность почечной или печеночной недостаточности, сопутствующих заболеваний и совместного применения лекарственных препаратов.</p> <p><u>Пациенты с почечной недостаточностью.</u></p> <p>Клинические исследования по применению препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.</p> <p>У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется.</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Пациенты с печеночной недостаточностью.</u></p> <p>Клинических исследований по применению препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.</p>	<p>использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время применения препарата МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.</p> <p><u>Переливание крови.</u></p> <p>Пациентам, которым требуется переливание крови, рекомендуется до переливания крови провести облучение клеточных компонентов с целью предотвращения трансфузионно-обусловленной реакции «трансплантат против хозяина». Рекомендуется консультация специалиста-гематолога.</p> <p><u>Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты.</u></p> <p>У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получавшими препарат МАВЕНКЛАД®.</p> <p><u>Пациенты педиатрического возраста.</u></p> <p>Безопасность и эффективность препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с рассеянным склерозом педиатрического возраста не установлена. Прием препарата пациентам до</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Несмотря на то что роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна, применение препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью больше 6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Непереносимость фруктозы.</u></p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® содержит сорбитол в своем составе, поэтому пациентам с непереносимостью фруктозы прием препарата не рекомендован.</p>	<p>18 лет противопоказан.</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста.</u></p> <p>Клинические исследования по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при использовании препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов пожилого возраста, принимая во внимание большую вероятность почечной или печеночной недостаточности, сопутствующих заболеваний и совместного применения лекарственных препаратов.</p> <p><u>Пациенты с почечной недостаточностью.</u></p> <p>Клинические исследования по применению препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.</p> <p>У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется.</p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Пациенты с печеночной недостаточностью.</u></p> <p>Клинических исследований по применению препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.</p> <p>Несмотря на то что роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна,</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>применение препарата МАВЕНКЛАД® у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью больше 6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><u>Непереносимость фруктозы.</u></p> <p>Препарат МАВЕНКЛАД® содержит сорбитол в своем составе, поэтому пациентам с непереносимостью фруктозы прием препарата не рекомендован.</p>

Директор по регистрации
 ООО «ЧоричФарм» (по доверенности)



А.В. Чорич