МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абаджио®

Регистрационный номер: ЛП-002520.

Торговое наименование: Абаджио®.

Международное непатентованное наименование: терифлуномид.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой*, содержится:

действующее вещество: терифлуномид – 14,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат;

пленочное покрытие Opadray® система покрытия пленкой 03F20651 голубой: гипромеллоза, титана диоксид Е 171, тальк, макрогол, алюминиевый лак индигокармина Е 132.

* В процессе приготовления таблеток, покрытых оболочкой, для связывания и пленочного покрытия используется вода очищенная (ЕФ, Ф.США/НФ), которая удаляется в процессе обработки.

Описание

123675

Пятиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-голубого цвета; на одной стороне таблетки отпечатано «14», на другой выгравирован логотип фирмы.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: селективный иммунодепрессант.

Код АТХ: L04AA.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Терифлуномид – иммуномодулирующий лекарственный препарат с противовоспалительными свойствами, селективно и обратимо ингибирующий митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу (ДГО-ДГ), который необходим для синтеза пиримидина *de novo.* Таким образом, терифлуномид блокирует пролиферацию стимулированных лимфоцитов, для которых необходим синтез пиримидина *de novo*. Точный механизм, с помощью которого терифлуномид оказывает свое терапевтическое действие при рассеянном склерозе, изучен не полностью, но он может включать уменьшение числа активированных лимфоцитов в центральной нервной системе (ЦНС). Возможно, что терифлуномид уменьшает число периферических активированных лимфоцитов, которые могут мигрировать в ЦНС.

Фармакодинамические эффекты

Иммунная система (влияние на количество иммунных клеток в крови)

Влияние на количество иммунных клеток в крови: в ходе плацебо контролируемых исследований прием терифлуномида в дозе 14 мг 1 раз в сутки приводил к незначительному снижению среднего количества лимфоцитов в периферической крови (менее чем на 0,3 х 10^9/л), которое наблюдалось в течение первых 3-х месяцев лечения, после чего количество лимфоцитов в

123675

периферической крови стабилизировалось на достигнутом уровне и сохранялось на этом уровне до окончания лечения.

В клиническом исследовании, у пациентов, получавших лечение терифлуномидом, сохранялись адекватные иммунные реакции на сезонную противогриппозную вакцинацию, что соответствовало поддержанию реакции активной иммунизации. Пациенты в обеих группах приема терифлуномида (7 мг и 14 мг в сутки) после вакцинации достигали серопротективных титров антител: после вакцинации более 90 % пациентов достигли титра антител ≥ 40 к штаммам H1N1 и B. Для штамма H3N2 титры антител ≥ 40 были достигнуты у > 90 % пациентов в группе приема терифлуномида в дозе 7 мг в сутки, и у 77 % пациентов в группе приема терифлуномида в дозе 14 мг в сутки.

В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом фармакодинамическом исследовании, проведенном у здоровых добровольцев, был изучен иммунный ответ на введение инактивированной вакцины против бешенства (неоантигена). По окончании схемы вакцинации геометрические средние значения титров антител к антирабической вакцине (вакцине против бешенства) в группе терифлуномида были ниже, чем в группе плацебо, достигая поствакцинального лечебного соотношения значений титров антител в группе терифлуномида против группы плацебо [90% ДИ], составляющего 0,53 [0,35, 0,81]. Однако у всех добровольцев титры антирабитических антител после вакцинации были выше 0,5 МЕ/мл (титра, являющегося пороговым для серопротекции). В том же исследовании, у добровольцев, получавших терифлуномид, способность к проявлению кожных реакции гиперчувствительности замедленного типа на повторное введение таких антигенов, как антигены Candida albicans, Trichophyton или очищенный дериват (производное) белка туберкулина, не отличалась от таковой у добровольцев группы плацебо.

Влияние на интервал QT

123675

В ходе плацебо контролируемого исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, терифлуномид при средних концентрациях в равновесном состоянии не показал какого-либо потенциала для удлинения интервала QTcF по сравнению с плацебо: самое большое среднее различие между терифлуномидом и плацебо составило 3,45 мс с верхней границей 90%-го доверительного интервала, равной 6,45 мс. При этом ни одно значение QTcF не было ≥ 480 мс, и ни одно изменение длительности этого интервала не было > 60 мс по сравнению с исходным значением.

Влияние на функцию почечных канальцев

В ходе плацебо контролируемых исследований наблюдалось 20-30 % снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов, принимавших терифлуномид, по сравнению с группой плацебо. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке составило около 10-15 % в группе терифлуномида по сравнению с группой плацебо. Такие эффекты считаются связанными с увеличением почечной канальцевой экскреции и не связаны с изменениями функции почечных клубочков.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Абаджио® была продемонстрирована в ходе двух плацебо контролируемых исследований TEMSO и TOWER, в которых оценивался ежедневный прием терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом.

В исследование TEMSO были включены 1088 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для приема терифлуномида в дозах 7 мг (n=366) или 14 мг (n=359), или приема плацебо (n=363) в течение 108 недель. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующе-ремиттирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли, как минимум, 1 обострение в течение года, предшествующего исследованию или,

123675

как минимум, 2 обострения в течение 2-х лет, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS - Expanded Disability Status Scale) у пациентов не превышал 5,5. Средний возраст пациентов изучаемой группы составлял 37,9 лет. У большинства пациентов была ремиттирующая форма рассеянного склероза (91,5 %), также были представлены подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (4,7 %) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (3,9 %). Среднее количество обострений в течение года перед включением в исследование составляло 1,4, при этом исходно у 36,2 % пациентов были очаги, накапливающие контрастное вещество гадолиний. Средний балл по шкале EDSS на момент включения в исследование составлял 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов была 8,7 лет. Большинство пациентов (73 %) не принимало препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Анализ отдаленных результатов, полученных в ходе долгосрочного дополнительного клинического исследования TEMSO (медиана общей продолжительности лечения составила приблизительно 5 лет, максимальная продолжительность лечения составила приблизительно 8,5 лет) не выявил новых или неожиданных данных по безопасности препарата.

В исследование TOWER были включены 1169 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для приема терифлуномида в дозе 7 мг (n=408) или 14 мг (n=372), или приема плацебо (n=389). Длительность лечения составила 48 недель после включения последнего пациента. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли, как минимум, 1 обострение в течение

123675

года, предшествующего исследованию или, как минимум, 2 обострения в течение 2-х лет, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по EDSS у пациентов не превышал 5,5. Средний возраст исследуемой группы пациентов составлял 37,9 лет. Большинство пациентов имели рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (97,5%), но были подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (0,8 %) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (1,7%). Среднее количество обострений в течение года перед включением в исследование составляло 1,4. Средний балл по шкале EDSS у пациентов на момент включения в исследование составлял 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составляла 8 лет. Большинство пациентов (67,2 %) не принимало ПИТРС, в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Главные результаты (для утвержденной дозы, популяция ITT-пациенты, начавшие лечение)

	Исследование TEMSO		**Исследование TOWER**	
	Терифлуном ид 14 мг	**Плацебо**	**Терифлуном ид 14 мг**	**Плацебо**
К-во пациентов	**358**	**363**	**370**	**388**
Клинические исходы				
Среднегодовая частота обострений	0,37	0,54	0,32	0,50
Абсолютное снижение риска (ДИ95%)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Процент пациентов без обострений по состоянию на 108 неделю	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Относительный риск (ДИ95 %)	0,72 (0,58, 0,89)**		0,63 (0,50, 0,79)****	
Процент пациент, у которых имело место устойчивое (в течение 12 недель) прогрессирование инвалидизации по состоянию на 108 неделю	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Отношение рисков, рассчитанное на основе кривых выживания Каплана-Мейера	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	

123675

(*ДИ95%*) по состоянию на 108 неделю				
Процент пациентов, у которых имело место устойчивое (в течение 24 недель) прогрессирование инвалидизации по состоянию на 108 неделю	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Отношение рисков, рассчитанное на основе кривых выживания Каплана-Мейера (ДИ95 %)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Конечные точки МРТ (магнитно-резонансная томография)				
Изменение BOD неделя 108[1]	0,72	2,21	Не определялось	
Изменения относительно плацебо	67 % ***			
Среднее количество очагов, накапливающих Гд (гадолиний) на сканограмме к неделе 108	0,38	1,18		
Изменения относительно плацебо (ДИ95%)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Количество отдельных активных очагов на сканограмме	0,75	2,46		
Изменения относительно плацебо (ДИ95%)	69 % (59 %, 77 %)****			

****p<0,0001 ***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05 в сравнении с плацебо
[1]. BOD: общий объем очагов в мл (T2 и гипоинтенсивных T1)

- *Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания*

В исследовании TEMSO в подгруппе пациентов с высокой активностью заболевания (n=127) наблюдался устойчивый эффект терапии терифлуномидом в отношении обострений рассеянного склероза и устойчивого (в течение 12 недель) прогрессирования инвалидизации. В соответствии с дизайном исследования высокая активность заболевания определялась при наличии 2-х или более обострений в течение года с визуализацией одного или более накапливающих гадолиний очагов на МРТ головного мозга. Подобный анализ подгрупп в исследовании TOWER не проводился, так как не было получено данных МРТ.

Отсутствуют данные о пациентах, не отвечающих на полный и адекватный курс лечения (в среднем 1 год терапии) бета-интерфероном, и имеющих как

123675

минимум 1 обострение в течение предыдущего года на фоне терапии, и как минимум 9 Т2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или, как минимум, 1 очаг, накапливающий гадолиний, или о пациентах, у которых частота возникновения обострений не изменилась или уменьшилась в течение предыдущего года при сравнении с предыдущими 2 годами.

Клиническое исследование TOPIC было двойным слепым, плацебо контролируемым исследованием, в ходе которого оценивали прием терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг 1 раз в сутки в течение 108 недель пациентами с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом (средний возраст 32,1 лет). Основным критерием оценки было время до второго клинического эпизода (обострения). В общей сложности 618 пациентов были рандомизированы в группы, получающие 7 мг (n=205) или 14 мг (n=216) терифлуномида, или плацебо (n=197). Риск второго клинического обострения на протяжении 2-х лет составил 35,9 % в группе плацебо и 24,0 % в группе лечения терифлуномидом в дозе 14 мг (отношение рисков: 0,57, 95% доверительный интервал: 0,38 – 0,87, p=0,0087). Результаты, полученные в ходе клинического исследования TOPIC, подтвердили эффективность терифлуномида при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе (РРРС), в том числе при раннем РРРС с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом и МРТ-очагами различной давности и локализации.

В рамках исследования TENERE с участием 324 пациентов эффективность терифлуномида сравнивали с эффективностью подкожного введения интерферона бета-1а (в рекомендованной дозе, составляющей 44 мкг, 3 раза в неделю). Минимальная продолжительность лечения составила 48 недель; максимальная - 114 недель. Время до терапевтической неудачи (подтвержденное обострение или полное прекращение лечения, независимо от того, что произошло в первую очередь) было первичной конечной точкой.

123675

Количество пациентов, окончательно прекративших лечение, в группе терифлуномида 14 мг составило 22 из 111 (19,8 %). Причинами были нежелательные явления (10,8 %), недостаточная эффективность (3,6 %), другие причины (4,5 %) и потеря для дальнейшего наблюдения (0,9 %). Количество пациентов, окончательно прекративших лечение, в группе интерферона бета-1а составило 30 из 104 (28,8 %). Причинами были нежелательные явления (21,2 %), недостаточная эффективность (1,9 %), другие причины (4,8 %) и невыполнение условий протокола (1 %). Статистически достоверных отличий по влиянию на первичную конечную точку между терифлуномидом в дозе 14 мг в сутки и п/к интерфероном бета-1а в дозе 44 мг в сутки не было выявлено. Процент пациентов с подтвержденной терапевтической неудачей к 96-й неделе по методу Каплана-Мейера составил 41,1 % на фоне терифлуномида по сравнению с 44,4 % на фоне интерферона бета-1а (p=0,5953).

Применение у детей

Клинические данные об эффективности и безопасности применения терифлуномида у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность препарата составляет приблизительно 100 %. На фоне курсового перорального приема терифлуномида среднее значение времени достижения максимальных концентраций в плазме крови (t_{max}) составляет от 1 до 4 ч.

Пища не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику терифлуномида.

После приема внутрь терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг его системная экспозиция увеличивается пропорционально дозе.

На основании средних прогнозированных фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании анализа популяционной фармакокинетики (PopPK)

123675

с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с рассеянным склерозом, при приеме терифлуномида наблюдалось медленное достижение равновесной концентрации (приблизительно 95 % равновесной концентрации достигается через 100 дней (3,5 месяца)), а предполагаемый коэффициент накопления терифлуномида при достижении равновесной концентрации составляет 34 (при оценке по площади под кривой «концентрация-время» (AUC)).

Распределение

Терифлуномид в высокой степени (> 99%) связывается с белками плазмы крови, вероятно, с альбуминами, и преимущественно распределяется в плазме. Объем распределения после однократного внутривенного введения препарата составляет 11 л.

Биотрансформация

Терифлуномид умеренно метаболизируется и является единственным веществом, которое определяется в плазме крови. Главным путем биотрансформации для незначительного количества метаболитов терифлуномида является гидролиз с окислением в качестве второстепенного пути метаболизма. Второстепенные пути метаболизма включают окисление, N-ацетилирование и конъюгацию с сульфатом.

Выведение

Терифлуномид выводится через желудочно-кишечный тракт, в основном, с желчью в неизмененном виде и, возможно, путем прямой секреции. В течение 21 дня выводится 60,1 % от принятой дозы препарата: через желудочно-кишечный тракт (с калом) 37,5 % и через почки (с мочой) - 22,6 %. При применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида с применением колестирамина, дополнительно выделяется 23,1 % (в основном с калом). После однократного внутривенного введения общий клиренс терифлуномида из организма составляет 30,5 мл/ч.

123675

Терифлуномид медленно выводится из плазмы крови. Без *процедуры ускоренного выведения* терифлуномида достижение концентрации терифлуномида в плазме крови менее 0,25 мг/л занимает в среднем 6 месяцев, а из-за индивидуальных различий в клиренсе терифлуномида оно может занять до 2-х лет.

Выведение может быть ускорено с помощью одной из следующих процедур:

• прием внутрь колестирамина по 8 г каждые 8 часов в течение 11 дней. Если прием колестирамина по 8 г 3 раза в день плохо переносится пациентом, может быть использована схема приема колестирамина по 4 г каждые 8 часов.

• прием внутрь 50 г порошка активированного угля каждые 12 часов в течение 11 дней.

Если какая-либо процедура ускоренного выведения терифлуномида плохо переносится пациентом, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

К концу 11 дней обе схемы лечения успешно ускоряли выведение терифлуномида, приводя к снижению концентрации терифлуномида в плазме крови более чем на 98 %.

Если пациент отвечал на лечение препаратом Абаджио®, применение процедуры ускоренного выведения терифлуномида может привести к активности заболевания.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Половая принадлежность, пациенты пожилого возраста

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики у здоровых добровольцев и у пациентов с рассеянным склерозом было выявлено несколько причин внутренней вариабельности фармакокинетических показателей: возраст, масса тела, пол, раса и концентрации альбумина и

123675

билирубина в крови. Тем не менее, их влияние остается ограниченным (изменение фармакокинетических показателей ≤ 31 %).

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести не оказывает влияния на фармакокинетику терифлуномида. Поэтому коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не предполагается. Фармакокинетика терифлуномида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалась (см. раздел «Противопоказания»).

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность тяжелой степени не оказывает влияния на фармакокинетику терифлуномида. Поэтому коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не требуется.

Показания к применению

Лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРРС).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к терифлуномиду, лефлуномиду или какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Беременность. Перед началом терапии терифлуномидом необходимо исключить беременность.
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции во время лечения терифлуномидом; после завершения лечения терифлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация терифлуномида остается выше 0,02 мкг/мл (см. раздел «Фармакокинетика»).

123675

- Период грудного вскармливания.
- Тяжелый иммунодефицит, например, СПИД.
- Тяжелое нарушение костномозгового кроветворения или клинически значимая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Почечная недостаточность тяжелой степени, требующая проведения гемодиализа (недостаточность клинического опыта применения).
- Тяжелые активные инфекции до момента выздоровления.
- Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время имеются ограниченные данные о применении терифлуномида у беременных женщин. В исследованиях на животных препарат оказывал токсическое воздействие на репродуктивную функцию.

Терифлуномид может вызвать серьезные врожденные пороки развития при его применении во время беременности, поэтому применение терифлуномида при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Доступные клинические данные из реестров беременности, клинических исследований, случаев фармаконадзора и опубликованной научной литературы крайне ограничены, поэтому не позволяют сделать какие-либо определенные выводы, но эти данные не указывают на увеличение случаев врожденных дефектов или выкидышей в связи с непреднамеренным воздействием терифлуномида в начале первого триместра при последующем проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. Отсутствуют клинические

123675

данные, касающиеся более позднего воздействия препарата в первом триместре беременности или позднее.

Проспективные данные (из клинических исследований и пострегистрационных отчетов) для более 150 случаев беременности у пациентов, которые получали терифлуномид, и более 300 случаев беременности у пациентов, которые получали лефлуномид, не подтверждают повышенную частоту случаев врожденных пороков развития или выкидышей после приема терифлуномида в раннем первом триместре при последующем проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. Не наблюдалось закономерности развития основных врожденных пороков развития у человека. Ограниченные данные включают в себя недостаточное количество зарегистрированных случаев беременности, небольшую продолжительность воздействия лекарственного препарата в случае зарегистрированной беременности, неполное предоставление данных и неспособность контролировать искажающие факторы (такие как основное заболевание матери и применение сопутствующих лекарственных средств).

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время и после терапии, если концентрация терифлуномида в плазме крови превышает 0,02 мг/л. В течение указанного периода времени женщины должны обсуждать со своим лечащим врачом любые вопросы, связанные с прекращением применения или изменением средств контрацепции.

В случае задержки менструации на фоне приема препарата Абаджио® необходимо срочно информировать об этом врача и выполнить тест на беременность. В случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с применением препарата во время беременности, проверить остаточную концентрацию терифлуномида. В случае если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида. Возможно, что быстрое снижение

123675

концентрации терифлуномида путем проведения процедуры ускоренного выведения препарата при первой задержке менструального цикла может снизить риски для плода.

Женщинам, принимающим препарат Абаджио® и планирующим беременность, следует рекомендовать прекратить прием препарата и провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови ниже 0,02 мг/л.

Если процедура ускоренного выведения терифлуномида не проводится, концентрация терифлуномида в плазме крови может превышать 0,02 мг/л в среднем в течение 8 месяцев, однако некоторым пациенткам может потребоваться до 2 лет для достижения концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л. Поэтому следует измерить концентрацию терифлуномида в плазме крови, прежде чем планировать беременность. После выявления концентрации терифлуномида в плазме ниже 0,02 мг/л необходимо измерить концентрацию в плазме еще раз не менее чем через 14 дней. Если оба значения концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л, это означает, что риск для плода отсутствует.

Процедура ускоренного выведения терифлуномида

После прекращения терапии терифлуномидом, его выведение может быть ускорено с помощью одной из следующих процедур:

• прием внутрь колестирамина по 8 г каждые 8 часов в течение 11 дней. Если прием колестирамина по 8 г 3 раза в сутки плохо переносится, может быть использована схема приема колестирамина по 4 г каждые 8 часов.

• прием внутрь 50 г порошка активированного угля каждые 12 часов в течение 11 дней.

Если какая-либо процедура ускоренного выведения терифлуномида плохо переносится, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

123675

После проведения процедуры ускоренного выведения препарата выполняют два отдельных теста с интервалом не менее 14 дней и периодом ожидания полтора месяца между первым выявлением в плазме в концентрации ниже 0,02 мг/л и моментом оплодотворения.

Колестирамин и активированный уголь могут оказывать влияние на всасывание эстрогенов и прогестагенов, поэтому нельзя гарантировать надежную контрацепцию оральными контрацептивами во время процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Процедуру ускоренного выведения терифлуномида можно также выполнять в любое время после прекращения терапии препаратом Абаджио®.

Применение у мужчин

Риск эмбриофетальной токсичности, связанной с лечением терифлуномидом мужчин, считается низким.

Период грудного вскармливания

Исследования на животных продемонстрировали, что терифлуномид экскретируется в грудное молоко. Применение терифлуномида противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

Результаты исследований на животных не продемонстрировали какого-либо влияния терифлуномида на фертильность. Хотя отсутствуют соответствующие данные для человека, воздействие на мужскую и женскую фертильность считается маловероятным.

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза препарата Абаджио® составляет 14 мг 1 раз в сутки.

Таблетки следует принимать внутрь целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.

Особые группы пациентов

123675

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

Препарат Абаджио® необходимо назначать с осторожностью пациентам в возрасте 65 лет и старше в связи с недостаточным количеством данных об эффективности и безопасности терифлуномида в данной возрастной группе.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени, не находящихся на гемодиализе, коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящиеся на гемодиализе, не принимали участия в клинических исследованиях. Терифлуномид противопоказан данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Абаджио® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

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 одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя

123675

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 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

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**
Инфекционные и		Грипп, инфекции				Тяжелые инфекции

123675

паразитарные заболевания		верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес полости рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп				, включая сепсис (пострегистрационный опыт)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения легкой степени тяжести (тромбоциты <100x10^9/л)			
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедлен

123675

						ного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке) (пострегистрационный опыт применения)
Нарушения психики		Тревога				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, пояснично-крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром.	Гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия			
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение				
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной						Интерстициальная болезнь легких (пострегистрацион

123675

клетки и средостения						ный опыт применения)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит, стоматит (афтозный или язвенный) (пострегистрационный опыт применения)
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 кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая эпидерма

123675

						льный некролиз или синдром Стивенса - Джонсона (пострегистрационный опыт применения), псориаз (в том числе пустулезный псориаз)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Поллакиурия				
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Меноррагия				

123675

Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови				
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, 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

123675

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)

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 %)
>20 ВГН	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
АЛТ >3 ВГН и общий билирубин > 2 ВГН	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

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»).

123675

Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)

- 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 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 % 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 уровне (< 15 % уменьшение от исходного

123675

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 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

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.

123675

Передозировка

Симптомы

Информации по передозировке или отравлении терифлуномидом у человека нет. Здоровые добровольцы принимали терифлуномид в дозе 70 мг ежедневно в течение 14 дней. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуномида при приеме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение

В случае передозировки или отравления для ускоренного выведения терифлуномида рекомендуется прием колестирамина или активированного угля. Рекомендованной процедурой является прием колестирамина в дозе 8 г 3 раза в сутки в течение 11 дней, в случае плохой переносимости этой дозы, можно снизить дозу колестирамина до 4 г 3 раза в сутки. В качестве альтернативного варианта можно принимать по 50 г активированного угля каждые 12 ч на протяжении 11 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, связанные с воздействием других лекарственных средств на фармакокинетику терифлуномида

Главный путь биотрансформации терифлуномида – гидролиз; второстепенный путь – окисление, с минимальным участием в нем изоферментов цитохрома системы Р450 (CYP) и изоферментов моноаминоксидазы, содержащих флавин.

Мощные индукторы изоферментов цитохрома Р450 (CYP) и транспортеров

Одновременное ежедневное применение рифампицина (индуктора изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A) в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней, а также прием индуктора эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина [P-gp] и белка резистентности к раку молочной железы [BCRP] и терифлуномида (разовая доза, составляющая 70 мг) приводили к снижению системной экспозиции терифлуномида приблизительно

123675

на 40 %. Во время лечения терифлуномидом рифампицин и другие известные индукторы CYP и переносчиков белков, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и зверобой продырявленный следует назначать с осторожностью.

Колестирамин или активированный уголь

Не рекомендован одновременный прием терифлуномида и колестирамина или активированного угля, поскольку это ведет к быстрому и существенному уменьшению концентрации терифлуномида в плазме крови, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение терифлуномида. Считается, что механизм ускоренного выведения обусловлен прерыванием печеночно-кишечной рециркуляции терифлуномида и/или желудочно-кишечным диализом терифлуномида.

Взаимодействия, связанные с влиянием терифлуномида на фармакокинетику других лекарственных средств*Воздействие терифлуномида на субстраты CYP2C8*

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

Воздействие терифлуномида на пероральные контрацептивы

На фоне приема повторных доз терифлуномида было отмечено увеличение средних значений C_{max} и AUC_{0-24} для этинилэстрадиола (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и C_{max} и AUC_{0-24} левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). Хотя не ожидается, что взаимодействие с терифлуномидом окажет неблагоприятное воздействие на эффективность пероральных

123675

контрацептивов, следует его учитывать при выборе и коррекции доз пероральных контрацептивов при их комбинации с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на субстрат изофермента CYP1A2

Прием повторных доз терифлуномида снижал средние значения C_{max} и AUC кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что позволяет предположить, что терифлуномид *in vivo* является слабым индуктором изофермента CYP1A2. В связи с этим лекарственные препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP1A2 (такие как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин), следует применять с осторожностью во время лечения терифлуномидом, поскольку это может привести к снижению эффективности этих препаратов.

Воздействие терифлуномида на варфарин

Прием повторных доз терифлуномида не оказывал влияния на фармакокинетику S-варфарина, что свидетельствует о том, что терифлуномид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Тем не менее, было отмечено уменьшение на 25 % пикового Международного Нормализованного Отношения (МНО) при одновременном применении терифлуномида и варфарина, по сравнению с монотерапией варфарином. Поэтому при одновременном применении варфарина и терифлуномида рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и мониторинг МНО.

Влияние терифлуномида на субстраты переносчиков органических анионов 3 (ПОА3)

На фоне курсового приема терифлуномида наблюдается увеличение C_{max} и AUC (1,43- и 1,54-кратное, соответственно) цефаклора, что свидетельствует в пользу того, что *in vivo* терифлуномид является ингибитором ПОА3. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении терифлуномида и субстратов ПОА3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

123675

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

На фоне приема повторных доз терифлуномида наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC (2,64- и 2,51-кратное, соответственно) розувастатина. Однако не наблюдалось заметного влияния данного увеличения системной экспозиции розувастатина в плазме крови на активность ГМГ-КоА редуктазы. Рекомендуется 50 % снижение дозы розувастатина при его одновременном приеме с терифлуномидом. Другие субстраты BCRP (такие как метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и субстраты семейства OATP, особенно ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (такие как симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) одновременно с терифлуномидом следует применять с осторожностью. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков и симптомов повышения системной экспозиции этих лекарственных средств, и, при необходимости, следует рассмотреть вопрос о снижении их доз.

Влияние терифлуномида на субстраты изоферментов CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6

Прием терифлуномида не оказывал влияния на фармакокинетику бупропиона (субстрата изофермента CYP2B6), мидазолама (субстрата изофермента CYP3A), S-варфарина (субстрата изофермента CYP2C9), омепразола (субстрата изофермента CYP2C19) и метопролола (субстрата изофермента CYP2D6).

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;

123675

- 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 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.

Процедура ускоренного выведения терифлуномида из организма

Терифлуномид медленно выводится из плазмы: концентрации в плазме 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

123675

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 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 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

123675

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 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 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

123675

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 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.

Безопасность препарата Абаджио® у пациентов с латентной формой туберкулеза неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим положительный тест на туберкулез при скрининге, перед началом приема препарата Абаджио® необходимо пройти соответствующее лечение.

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.

123675

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 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

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 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

123675

рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

В случаях выраженных гематологических нарушений, включая панцитопению, применение препарата Абаджио® и любого другого подавляющего костномозговое кроветворение препарата должно быть прекращено, и следует рассмотреть вопрос о проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

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.

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).

В случае появления язвенного стоматита прием терифлуномида 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

123675

основании оценки заболевания и анамнеза пациента может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема терифлуномида или начале процедуры его ускоренного выведения.

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 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

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

123675

безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не изучалась.

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 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

123675

препаратом Абаджио® в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у 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

Поскольку таблетки препарата Абаджио® содержат лактозу, пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Абаджио® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться механизмами. Однако при возникновении нежелательных явлений со стороны нервной системы, например, головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг.

При упаковке Санофи Винтроп Индустрия, Франция

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой. По 2 блистера, запечатанных в картонный «карман», помещают в упаковку типа «рукав». По 1 или 3 упаковки типа «рукав» вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На каждую открывающуюся сторону пачки картонной наклеивают антиконтрафактный стикер (контроль вскрытия).

При упаковке АО «ОРТАТ», Российская Федерация или АО «Р-Фарм», Российская Федерация

По 2 блистера из фольги алюминиевой с инструкцией по применению

123675

помещают в пачку картонную. На каждую открывающуюся сторону пачки картонной наклеивают стикер контроля вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2° до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

Указывается только при упаковке Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Sanofi Winthrop Industrie, France.

56 route de Choisy au Bac, 60205 Compiegne, France.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Санофи Россия», Российская Федерация.

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Или (указывается только при упаковке АО «ОРТАТ», Российская Федерация)

Производитель/фасовщик (первичная упаковка)

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

123675

Sanofi Winthrop Industrie, France.

56 route de Choisy au Bac, 60205 Compiegne, France.

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка/Выпускающий контроль качества)

АО «ОРТАТ», Российская Федерация.

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «ОРТАТ», Российская Федерация.

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново.

Тел./факс +7 (4942) 650-806.

Или (указывается только при упаковке АО «Р-Фарм», Российская Федерация)

Производитель/фасовщик (первичная упаковка)

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Sanofi Winthrop Industrie, France.

56 route de Choisy au Bac, 60205 Compiegne, France.

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка/Выпускающий контроль качества)

АО «Р-Фарм», Российская Федерация.

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д.15.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Р-Фарм», Российская Федерация.

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д.15.

Тел.: +7(495) 956-79-37.

E-mail: QA@rpharm.ru

Руководитель Регуляторного Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

CCDS v 05-06

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2 ФГБУ НЦЭСМП

123675