МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абаджио®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг

лекарственная форма, дозировка

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

наименование производителя, страна

Изменение № 2 280521

Дата внесения Изменения «____» _____20 г.

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

135469

Старая редакция	Новая редакция
терифлуномида, соответственно) и одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) составила около 672 дней.	терифлуномида, соответственно) и одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) составила около 672 дней.
Терифлуномид является основным метаболитом лефлуномида. Информация о профиле безопасности лефлуномида у пациентов с ревматоидным или псориатическим артритом может быть применима к терифлуномиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом.	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	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

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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).</td><td>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).</td></tr>
<tr><td><table><tr><th>Системно-органны</th><th>Очень часто</th><th>Часто</th><th>Нечасто</th><th>Редко</th><th>Очень редко</th><th>Неизвестно</th></tr></table></td><td><table><tr><th>Системно-органны</th><th>Очень часто</th><th>Часто</th><th>Нечасто</th><th>Редко</th><th>Очень редко</th><th>Неизвестно</th></tr></table></td></tr>
</table>

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

135469

Старая редакция							Новая редакция						
ческой системы			сти (тромбоциты <100 x10^9/л)				ческой системы			сти (тромбоциты <100 x10^9/л)			
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке) (пострегистрационный опыт применения)	Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке)*
Нарушения психики		Тревога					Нарушения психики		Тревога				
Нарушения со стор	Головная боль	Парестезия, пояс	Гипестезия, невр				Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, поясничнo-крестцовый радикулит, запас	Гипестезия, невралгия, периферическая нейропатия			

135469

Старая редакция							Новая редакция						
оны нервной системы		ничной-крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром.	алгия, периферическая нейропатия						тный туннельный синдром.				
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение					Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение				
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия					Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Интерстициальная болезнь легких (пострегистрационный опыт применения)	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Интерстициальная болезнь легких*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит, стоматит (афтозный или язвенный	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит*, стоматит (афтозный или язвенный)*, колит*
Нарушения со стороны пече							Нарушения со стороны пече	Повышение активности	Повышение активности				Острый гепатит, лекарств

135469

Старая редакция							Новая редакция						
тракта						) (пострегистрационный опыт применения)	ни и желчевыводящих путей	аланинаминотрансферазы (АЛТ)	гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)				енное поражение печени*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Повышение активности гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)				Острый гепатит	Нарушения со стороны обмена веществ и питания						Дислипидемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания						Дислипидемия	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона*,
Нарушения со стороны кожи и подкожн	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая эпид							

135469

Старая редакция							Новая редакция						
ых тканей						ермальный некролиз или синдром Стивенса-Джонсона (пострегистрационный опыт применения), псориаз (в том числе пустулезный псориаз)							лекарственно-обусловленная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)*, псориаз (в том числе пустулезный псориаз и псориаз ногтей)*, заболевания ногтей*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия					Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной		Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящи		Полакиурия											

135469

Старая редакция							Новая редакция						
х путей							ткани						
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Менорргия					Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Полакиурия				
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения					Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Менорргия				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уров					Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения				
							Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение				

1135469

Старая редакция						
		ень креатинфосфокиназы в крови				
Травмы, отравления и осложнения процедур			Посттравматическая боль			

Новая редакция						
		количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови				
Травмы, отравления и осложнения процедур			Посттравматическая боль			

**пострегистрационный опыт применения.*

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.

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 13,9 % пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 5,1 % пациентов, принимавших плацебо.

135469

Старая редакция

Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, с ее спонтанным разрешением у 121 из 139 (87,1%) пациентов. В группе терифлуномида 1,3 % пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.

Нежелательные реакции со стороны печени (данные из плацебо контролируемых исследований)

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

Новая редакция

Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, и разрешение наблюдалось 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

135469

Старая редакция	Новая редакция
В группах пациентов, получавших терифлуномид, по сравнению с плацебо, чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ ≤3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим в обеих группах. Такое повышение активности АЛТ отмечалось в основном в первые 6 месяцев лечения. После прекращения лечения активность АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет. Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственного поражения печени (см. раздел «Особые указания»). *Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)* – Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9 % пациентов, принимавших	В группах пациентов, получавших терифлуномид, по сравнению с плацебо, чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ ≤3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим в обеих группах. Такое повышение активности АЛТ отмечалось в основном в первые 6 месяцев лечения. После прекращения лечения активность АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет. Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственного поражения печени (см. раздел «Особые указания»). *Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)* – Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9 % пациентов, принимавших

135469

Старая редакция	Новая редакция
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.	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)	*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)

135469

Старая редакция	Новая редакция
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 уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов в периферической крови (< 2 %) и	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 уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов в периферической крови (< 2 %) и

135469

Старая редакция	Новая редакция
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*	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*

135469

Старая редакция	Новая редакция
(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	*(включая кисты и полипы)* В клинических исследованиях на фоне приема терифлуномида не зафиксировано повышения риска возникновения злокачественных опухолей. Риск возникновения злокачественных опухолей, а именно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему. *Тяжелые кожные реакции* Во время пострегистрационного применения терифлуномида сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственно-обусловленную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Астения* В ходе плацебо-контролируемых исследований в группах применения плацебо, терифлуномида в дозе 7 мг и терифлуномида в дозе 14 мг частота

1135469

Старая редакция	Новая редакция
развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно.	развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно.

Руководитель Регуляторного
Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3

135469