

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР

Торговое наименование: ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР

Международное непатентованное наименование (МНН): терифлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит:

действующее вещество: Терифлуномид 14 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 102, карбоксиметилкрахмал натрия, гипролоза, магния стеарат;

пленочная оболочка: Вивакоат® РС-8Р-532 голубой [гипромеллоза, титана диоксид (Е171), тальк, макрогол-8000, индигокармин (Е132)].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA31

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 (РС), 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)***

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 $0,3 \times 10^9/\text{л}$), которое наблюдалось в течение первых 3-х месяцев лечения, после чего количество лимфоцитов в периферической крови стабилизировалось на достигнутом уровне и сохранялось на этом уровне до окончания лечения.

В клиническом исследовании (КИ) 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 антирабических 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 реакций 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

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 (ДИ), 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 в функции почечных клубочков.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения терифлуномида 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 (РС).

В исследование TEMSO были включены 1088 пациентов с РС 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 РС (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 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 РС (91,5 %), также были представлены подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (4,7 %) или прогрессирующе-рецидивирующим РС (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 РС (ПИТРС) в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в Таблице 1.

Анализ отдаленных результатов, полученных в ходе долгосрочного дополнительного КИ 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 РРС 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 РС (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли как минимум 1 обострение в течение 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 РС (PPPC) (97,5 %), но были подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (0,8 %) или прогрессирующе-рецидивирующим РС (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	
	Терифлуномид 14 мг	Плацебо	Терифлуномид 14 мг	Плацебо
Количество пациентов	358	363	370	388
Клинические исходы				
Среднегодовая частота обострений	0,37	0,54	0,32	0,50
Абсолютное снижение риска (ДИ ₉₅ %)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)***	
Процент пациентов без обострений по состоянию на 108 недель	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Относительный риск (ДИ ₉₅ %)	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)**	
Процент пациентов, у которых имело место устойчивое (в течение 12 недель) прогрессирование инвалидизации по состоянию на 108 недель	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %

Отношение рисков, рассчитанное на основе кривых выживания Каплана-Мейера (ДИ ₉₅ %) по состоянию на 108 неделю	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
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 (ДИ ₉₅ %)	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 108 неделе	0,38	1,18		
Изменения относительно плацебо (ДИ ₉₅ %)	−0,80 (−1,20; −0,39)****			
Количество отдельных активных очагов на сканограмме	0,75	2,46		
Изменения относительно плацебо (ДИ ₉₅ %)	69 % (59 %, 77 %)****			

**** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ в сравнении с плацебо

¹BOD: 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 РС 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 минимум 1 обострение в течение предыдущего года на фоне терапии и как минимум 9 T2-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.

КИ 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 (95 % ДИ) 0,57 (0,38; 0,87), $p=0,0087$). Результаты, полученные в ходе КИ TOPIC, подтвердили эффективность терифлуномида при RPPC, в том числе при раннем RPPC 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. 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 интерфероном бета-1а не было выявлено. Процент пациентов с подтвержденной терапевтической неудачей к 96-ой 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 терифлуномида 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 прогнозируемых фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании анализа популяционной фармакокинетики (PopPK) с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с РС, при приеме терифлуномида наблюдалось медленное достижение равновесной концентрации (приблизительно 95 % равновесной концентрации достигается через 100 дней (3,5 месяца)). 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 терифлуномида 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 неизменном 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.

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 ч в течение 11 дней. Если прием

колестирамина по 8 г 3 раза в сутки плохо переносится пациентом, может быть использована схема приема колестирамина по 4 г каждые 8 ч.

- прием внутрь 50 г порошка активированного угля каждые 12 ч 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 терифлуномидом, то применение процедуры ускоренного выведения терифлуномида может привести к возврату 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 РС было выявлено несколько причин внутренней вариабельности фармакокинетических показателей: возраст, масса тела, пол, раса и концентрации альбумина и 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 (RRPS).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к терифлуномиду, лефлуномиду или какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации 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»).
- 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 гипопроотеинемия (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 терифлуномид оказывал токсическое воздействие на репродуктивную функцию.

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

Доступные клинические данные из реестров беременности, КИ, 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 данные, касающиеся более позднего воздействия препарата в первом триместре беременности или позднее.

Проспективные данные (из КИ 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 препаратов).

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

Женщинам, принимающим препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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-х лет для достижения концентрации терифлуномида 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 ч в течение 11 дней. Если прием колестирамина по 8 г 3 раза в сутки плохо переносится пациентом, может быть использована схема приема колестирамина по 4 г каждые 8 ч.
- прием внутрь 50 г порошка активированного угля каждые 12 ч 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.

После проведения процедуры ускоренного выведения терифлуномида выполняют 2 отдельных теста с интервалом не менее 14 дней и периодом ожидания 1,5 месяца между первым выявлением в плазме 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР.

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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР составляет 14 мг 1 раз в сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

Препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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 КИ. Терифлуномид противопоказан данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность терифлуномида у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности (по данным КИ)

В общей сложности в КИ 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 продолжительность применения препарата у пациентов с 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 РС.

Анализ объединенных данных плацебо-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуномида 1 раз в сутки 2047 пациентами с рецидивирующими формами РС. 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, проходящими и редко приводящими к прекращению лечения.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, развивающиеся при применении терифлуномида в дозе 7 мг и 14 мг (с частотой $\geq 1\%$ и на $\geq 1\%$ чаще, чем при приеме плацебо, в ходе плацебо-контролируемых исследований). Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Инфекции и инвазии

Часто: грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес полости рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп.

Нечасто: тяжелые инфекции, включая сепсис^a.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: нейтропения^b, анемия.

Нечасто: тромбоцитопения легкой степени тяжести (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции легкой степени тяжести.

Нечасто: реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Нечасто: дислипидемия.

Психические нарушения

Часто: тревога.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: парестезия, пояснично-крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром.

Нечасто: гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипертензия^b.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: интерстициальная болезнь легких.

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея, тошнота.

Часто: боль в животе, рвота, зубная боль.

Нечасто: панкреатит^b, стоматит (афтозный или язвенный), колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности АЛТ^b.

Часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)^b, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)^b.

Редко: острый гепатит.

Частота неизвестна: лекарственное поражение печени (ЛПП).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: сыпь, угри.

Нечасто: заболевания ногтей, псориаз (в том числе пустулезный псориаз и псориаз ногтей)^{a,b}, тяжелые кожные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона^a, лекарственно обусловленная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)^a.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: поллакиурия.

Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: меноррагия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль, астения^a.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов^b, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Нечасто: посттравматическая боль.

^a – см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»;

^b – см. раздел «Особые указания».

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. 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.

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 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 фермента АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет.

Также при пострегистрационном применении терифлуномида 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 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 терифлуномида 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 количества тромбоцитов в периферической крови (<10 %) было менее выраженным.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (полинейропатия и мононейропатия (туннельный запястный синдром)) развивалась 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 КИ 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 развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно.

Псориаз

В плацебо-контролируемых исследованиях частота развития псориаза составляла 0,3 %, 0,3 % и 0,4 % в группе плацебо, группе терифлуномида 7 мг и терифлуномида 14 мг соответственно.

Желудочно-кишечные расстройства

В пострегистрационном периоде применения терифлуномида у взрослых нечасто сообщалось о панкреатите, включая случаи некротизирующего панкреатита и псевдокист поджелудочной железы. Панкреатические явления могут возникнуть в любой момент во время лечения терифлуномидом, что может привести к госпитализации и/или необходимости корректирующей терапии.

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 РС.

Лечение

В случае передозировки или отравления для ускоренного выведения терифлуномида рекомендуется прием колестирамина или активированного угля. Рекомендованной процедурой ускоренного выведения терифлуномида является прием внутрь колестирамина по 8 г каждые 8 ч в течение 11 дней. Если прием колестирамина по 8 г 3 раза в сутки плохо переносится пациентом, может быть использована схема приема колестирамина по 4 г каждые 8 ч. В качестве альтернативного варианта можно принимать по 50 г порошка активированного угля каждые 12 ч на протяжении 11 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, связанные с воздействием других лекарственных препаратов на фармакокинетику терифлуномида

Главный путь биотрансформации терифлуномида – гидролиз, второстепенный путь – окисление с минимальным участием в нем изоферментов цитохрома системы P450 (CYP) и изоферментов моноаминоксидазы, содержащих флаavin.

Мощные индукторы изоферментов цитохрома P450 (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 так же 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 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 препаратов

Воздействие терифлуномида на субстрат 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 препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP2C8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон, следует применять с осторожностью.

Воздействие терифлуномида на пероральные контрацептивы

На фоне приема повторных доз терифлуномида было отмечено увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ для этинилэстрадиола (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ для левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). Хотя не ожидается, что взаимодействие с терифлуномидом окажет неблагоприятное воздействие на эффективность пероральных 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.

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, даунорубин, доксорубин) 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 препаратов, 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 РС.

Мониторинг

До начала лечения следует провести следующие исследования:

- измерение артериального давления;
- определение активности АЛТ;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.

Во время лечения терифлуномидом следует регулярно контролировать следующие параметры:

- артериальное давление;

- активность АЛТ. Следует 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 терифлуномида 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

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 терифлуномид, 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 терифлуномида. В КИ 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 терифлуномида.

Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР применяется одновременно с другими потенциально

гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР, особенно у пациентов, у которых развиваются такие симптомы, указывающие на нарушение функции печени, как необъяснимая тошнота, рвота, боли в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или потемнение мочи. При подозрении на наличие связи между нарушением функции печени и применением терифлуномида необходимо досрочно прекратить прием препарата и начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида (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 случаев развития острого гепатита в ходе проведения КИ, при проведении пострегистрационного исследования наблюдались случаи лекарственного поражения печени (ЛПП) (иногда жизнеугрожающие), часто в сочетании терифлуномида с другими гепатотоксическими лекарственными препаратами. Большинство случаев ЛПП возникало через несколько недель или месяцев после начала лечения терифлуномидом, однако ЛПП может возникать и при длительном применении.

Препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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

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 терифлуномида, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть необходимость прекращения лечения терифлуномидом и перед возобновлением терапии необходимо оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения терифлуномида необходимо рассмотреть необходимость проведения процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля.

Пациенты, принимающие препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР, должны немедленно сообщать о симптомах инфекций врачу. Пациентам с активными острыми и хроническими инфекциями не следует начинать лечение препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР до полного излечения. Прием препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушениях со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.

Безопасность приема терифлуномида у пациентов с латентной формой туберкулеза неизвестна. Скрининг на туберкулез в КИ систематически не проводился. Пациентам, имеющим положительный тест на туберкулез при скрининге, перед началом приема препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР необходимо пройти соответствующее лечение.

Нарушения функции легких

В КИ терифлуномида не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При пострегистрационном применении терифлуномида наблюдалось развитие интерстициальных болезней легких, включая острый интерстициальный пневмонит.

Во время лечения лефлуномидом, активным метаболитом которого является терифлуномид, сообщалось о развитии интерстициальных болезней легких, обострении ранее существовавших интерстициальных болезней легких.

Интерстициальные болезни легких могут развиваться остро в любое время в течение лечения и иметь различные клинические проявления.

Интерстициальные болезни легких 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР. В случае развития указанных нежелательных реакций для уменьшения концентрации терифлуномида в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

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

Кожные реакции

Сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, иногда с летальным исходом, включая развитие синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и лекарственно обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Если возникает подозрение, что наблюдаемые со стороны кожи и/или слизистых оболочек реакции (язвенный стоматит) принимают характер тяжелых генерализованных кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла), лекарственно обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)) лечение терифлуномидом и любыми другими препаратами, потенциально вызывающими подобные реакции, должно быть прекращено, следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида. В таких

случаях пациенты не должны возобновлять лечение терифлуномидом (см. раздел «Противопоказания»).

Во время терапии терифлуномидом сообщалось о случаях развития псориаза (в том числе пустулезного псориаза) и обострения уже имеющегося псориаза. На основании оценки заболевания и анамнеза пациента может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема терифлуномида или начале процедуры его ускоренного выведения.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимавших терифлуноמיד, наблюдались случаи периферической нейропатии. После прекращения приема терифлуномида состояние большинства пациентов улучшалось. Тем не менее, отмечалась значительная вариабельность исхода периферической нейропатии, то есть у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР и проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

Вакцинация

Два КИ показали, что вакцинации инактивированным неоантигеном (первая вакцинация), или повторным антигеном (ревакцинация), или сенсibilизирующим антигеном (стимуляция) были безопасными и эффективными во время лечения терифлуномидом. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования, и поэтому его следует избегать.

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия

Поскольку лефлуноמיד является исходным соединением для терифлуномида, одновременный прием терифлуномида с лефлуномидом не рекомендован.

Одновременное применение терифлуномида с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения РС, не изучалось. Исследования по безопасности, в которых терифлуноמיד принимался одновременно с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом на протяжении до одного года, не выявили проблем с безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения РС не изучалась.

Переход на препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР или с препарата ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР

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 могут произойти в случае начала терапии препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР в течение 2–3-х месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР.

С учетом периода полувыведения финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для элиминации из организма циркулирующих веществ. От 1 до 2-х месяцев необходимо для возвращения количества лимфоцитов к норме после прекращения применения финголимода. Начало лечения препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР.

У пациентов с РС медиана периода полувыведения из организма составляла приблизительно 19 дней на фоне приема повторных доз препарата в дозе 14 мг. Если принято решение о прекращении лечения препаратом ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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 ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.

Лактоза

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат ТЕРИФЛУНОМИД-ХИМРАР 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.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе фольги алюминиевой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ИИХР», Россия

Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Держатель РУ и Организация, принимающая претензии от потребителя

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

тел.: + 7 (495) 995-49-41, www.iihr.ru