МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕМОРИКС®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004143 - 270122
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-004143

Торговое наименование препарата: Феморикс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: терифлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: терифлуномид – 14,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат;

оболочка: гипромеллоза Е6, титана диоксид, тальк, макрогол 6000 S.

Описание

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

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 день приводил к незначительному снижению среднего количества лимфоцитов в периферической крови (менее чем на $0,3\times10^9$/л), которое наблюдалось в течение первых 3 месяцев лечения, после чего количество лимфоцитов в 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 достигали титра антител ≥40 к штаммам вируса гриппа H1N1 и B. Для штамма H3N2 титры антител ≥40 были достигнуты более чем 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 с участием здоровых добровольцев, был изучен иммунный ответ на введение инактивированной антирабической вакцины (вакцины против бешенства) (неоантигена). По окончании схемы вакцинации средние геометрические титров антител к антирабической вакцине в группе терифлуномида были ниже, чем в группе плацебо, достигая поствакцинального лечебного соотношения значений титров антител в группе терифлуномида по сравнению с группой плацебо (90 % доверительный интервал [ДИ] 0,53 [0,35, 0,81]), однако у всех добровольцев титры антирабических антител после вакцинации были выше 0,5 МЕ/мл (пороговое значение 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 из группы плацебо.

Влияние на интервал QT

В ходе плацебо-контролируемого исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, терифлуномид при средних равновесных концентрациях не

продемонстрировал потенциала к удлинению интервала QTcF по сравнению с плацебо: самое большое среднее различие между терифлуномидом и плацебо составило 3,45 мс с верхней границей 90 % 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 снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов, принимавших терифлуномид, на 20–30 % по сравнению с группой плацебо. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке составило около 10–15 % в группе терифлуномида по сравнению с группой плацебо. Считается, что такие эффекты связаны с увеличением почечной канальцевой экскреции и не связаны с изменениями функции почечных клубочков.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность терифлуномида была продемонстрирована в ходе исследований EFC6049/TEMSO и TOWER, которые были посвящены оценке ежедневного приема терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом. В исследовании TEMSO 1088 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом были рандомизированы для приема терифлуномида в дозе 7 мг (n=366) или 14 мг (n=359) либо приема плацебо (n=363) в течение 108 недель. Все пациенты имели установленный диагноз «рассеянный склероз (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующее течение, с или без прогрессирования». Пациенты перенесли как минимум 1 рецидив в течение года, предшествующего исследованию, или как минимум 2 рецидива за 2 года, предшествующих исследованию. При включении в исследование пациенты имели средний балл по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) ≤5,5. Средний возраст изучаемой популяции пациентов составлял 37,9 года. Большинство пациентов (91,5 %) имели ремиттирующую форму рассеянного склероза, также были представлены вторичная прогрессирующая (4,7 %) и прогрессирующе-рецидивирующая (3,9 %) формы заболевания. Среднее количество обострений в течение года перед включением в исследование составляло 1,4, при этом исходно у 36,2 % пациентов при магнитно-резонансной томографии (МРТ) были обнаружены очаги, накапливающие контрастное вещество (гадолиний). Медиана баллов по EDSS на момент включения в исследование составляла 2,50, у 249 (22,9 %) пациентов исходный балл по EDSS составлял >3,5. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составляла 8,7 года. Большинство пациентов (73 %) не принимали препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, в течение 2 лет перед включением в исследование.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

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) либо приема плацебо (n=389). Длительность лечения составила 48 недель после включения последнего пациента. Все пациенты имели установленный диагноз «рассеянный склероз (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующее течение, с или без прогрессирования» и перенесли как минимум 1 рецидив в течение года, предшествующего исследованию, или как минимум 2 рецидива за 2 года перед исследованием. При включении в исследование пациенты имели средний балл по EDSS ≤5,5. Средний возраст исследуемой популяции пациентов составлял 37,9 года. Большинство пациентов (97,5 %) имели рецидивирующе-ремиттирующую форму рассеянного склероза, но были и пациенты с вторично-прогрессирующей (0,8 %) и прогрессирующе-рецидивирующей (1,7 %) формами заболевания. Среднее количество рецидивов в течение года перед включением в исследование составляло 1,4. Медиана баллов по EDSS на момент включения в исследование составляла 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составляла 8 лет. Большинство пациентов (67,2 %) не принимали препараты, изменяющие течение заболевания, в течение 2 лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Главные результаты исследований TEMSO и TOWER (для указанной дозы; популяция пациентов, начавших лечение)

	Исследование TEMSO		**Исследование TOWER**	
	терифлуномид 14 мг	**плацебо**	**терифлуномид 14 мг**	**плацебо**
Количество пациентов	359	363	372	389
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)**	
Доля пациентов без рецидивов по состоянию на 108-ю неделю, %	56,5	45,6	57,1	46,8
Относительный риск ($ДИ_{95\,\%}$)	0,72 (0,58, 0,89)***		0,63 (0,50, 0,79)**	
Доля пациентов, у которых имело место устойчивое (в течение 12 недель) прогрессирование инвалидизации по состоянию на 108-ю неделю, %	20,2	27,3	15,8	19,7
Отношение рисков, рассчитанное на основе кривых выживания Каплана–Мейера ($ДИ_{95\,\%}$), по состоянию на 108-ю неделю	0,70 (0,51, 0,97)****		0,68 (0,47, 1,00)****	

	Исследование TEMSO		Исследование TOWER	
	терифлуномид 14 мг	плацебо	терифлуномид 14 мг	плацебо
Доля пациентов, у которых имело место устойчивое (в течение 24 недель) прогрессирование инвалидизации по состоянию на 108-ю 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				
Изменение BOD недели 108	0,72	2,21	Не измерялось	
Изменения относительно плацебо, %	67*			
Среднее количество очагов, накапливающих гадолиний, на снимке к 108-й неделе	0,38	1,18		
Изменения относительно плацебо ($ДИ_{95\ \%}$)	–0,8 (–1,20, –0,39)**			
Количество отдельных активных очагов на снимке	0,75	2,46		
Изменения относительно плацебо ($ДИ_{95\ \%}$), %	69 (59, 77)**			

* $p<0{,}001$; ** $p<0{,}0001$; *** $p<0{,}01$; **** $p<0{,}05$ по сравнению с плацебо.

BOD – общий объем очагов (мл) (Т2- и гипоинтенсивных Т1).

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 или более рецидивов в течение года с визуализацией одного или более накапливающих гадолиний очагов при 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) интерфероном бета и имеющих как минимум 1 рецидив в течение предыдущего года на фоне терапии и как минимум 9 Т2-гиперинтенсивных очагов при МРТ головного мозга или как минимум 1 очаг, накапливающий гадолиний, или о пациентах, у которых скорость возникновения обострений не изменилась или уменьшилась в течение предыдущего года по сравнению с предыдущими 2 годами.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOPIC оценивали принимаемые

1 раз в сутки дозы терифлуномида 7 мг и 14 мг в течение 108 недель у пациентов с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом (средний возраст 32,1 года). Основным критерием оценки было время до второго клинического эпизода (рецидива). В общей сложности 618 пациентов были рандомизированы в группы приема 7 мг (n=205) или 14 мг (n=216) терифлуномида или плацебо (n=197). Риск второго клинического обострения на протяжении 2 лет составил 35,9 % в группе плацебо и 24,0 % в группе лечения терифлуномидом в дозе 14 мг (отношение рисков 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,87; p=0,0087). Результаты, полученные в ходе исследования TOPIC, подтвердили эффективность терифлуномида при ремиттирующем рассеянном склерозе (в том числе с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом и МРТ-очагами различной давности и локализации).

Эффективность терифлуномида сравнивали с эффективностью подкожного введения интерферона бета-1а (в рекомендованной дозе, составляющей 44 мкг, 3 раза в неделю) в рамках исследования с участием 324 пациентов (TENERE). Минимальная продолжительность лечения составила 48 недель, максимальная – 114 недель. Время до терапевтической неудачи (подтвержденный рецидив или полное прекращение лечения, независимо от того, что произошло в первую очередь) было первичной конечной точкой. В группе терифлуномида 14 мг из 111 пациентов 22 (19,8 %) окончательно прекратили лечение. Причинами были нежелательные явления (10,8 %), недостаточная эффективность (3,6 %), другие причины (4,5 %) и потеря дальнейшего наблюдения (0,9 %). В группе интерферона бета-1а из 104 пациентов 30 (28,8 %) окончательно прекратили лечение. Причинами были нежелательные явления (21,2 %), недостаточная эффективность (1,9 %), другие причины (4,8 %) и невыполнение условий протокола (1,0 %). Статистически достоверных отличий по влиянию на первичную конечную точку между терифлуномидом в дозе 14 мг в сутки и интерфероном бета-1а в дозе 44 мг подкожно выявлено не было. Доля пациентов с подтвержденной терапевтической неудачей к 96-й неделе, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, составила 41,1 % на фоне приема терифлуномида в дозе 14 мг по сравнению с 44,4 % на фоне лечения интерфероном бета-1а (p=0,5953).

Клинические данные по 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 (C_{max}) в плазме крови составляет от 1 до 4 ч.

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику терифлуномида.

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

На основании средних прогнозированных фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании анализа популяционной фармакокинетики (PopPK) с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с рассеянным склерозом, показано, что 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 альбумином, 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, второстепенным – окисление. Второстепенные пути метаболизма также включают окисление, N-ацетилирование и конъюгацию с сульфатом.

Выведение

Терифлуномид выделяется 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, причем 37,5 % через желудочно-кишечный тракт (с калом) и 22,6 % через почки (с мочой). При проведении ускоренной процедуры 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 ускоренной процедуры выведения терифлуномида достижение его концентрации в плазме крови <0,02 мкг/мл занимает в среднем 8 месяцев, а из-за индивидуальных различий в клиренсе терифлуномида оно может занять до 2 лет. Ускоренная процедура выведения терифлуномида может быть применена в любое время после прекращения приема препарата.

Выведение терифлуномида 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 день плохо переносится, 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 из схем процедуры 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.

К концу 11-го дня обе схемы лечения способствуют успешному ускорению выведения терифлуномида, приводя к снижению концентрации терифлуномида в плазме крови более чем на 98 %.

Если пациент отвечал на лечение терифлуномидом, применение ускоренной процедуры выведения терифлуномида может привести к повторной активации заболевания.

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

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

Тяжелая почечная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику терифлуномида, поэтому коррекции дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не требуется.

Показания к применению

Лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд–Пью).
- Беременность. Перед началом терапии терифлуномидом необходимо исключить беременность.
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие надежные способы контрацепции во время лечения терифлуномидом. После завершения лечения терифлуномидом женщинам нельзя беременеть, пока плазменная концентрация терифлуномида остается выше 0,02 мкг/мл (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Период грудного вскармливания.
- Тяжелый иммунодефицит, например, СПИД.
- Тяжелое нарушение костномозгового кроветворения или клинически значимая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения.
- Тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа (недостаточность клинического опыта применения).
- Тяжелые активные инфекции до момента выздоровления.
- Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований по применению терифлуномида у беременных женщин не проводилось, однако, по данным исследований, проведенных на животных, терифлуномид при применении у беременных женщин может повышать риск гибели плода и оказывать тератогенное действие, поэтому применение терифлуномида при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

На основании данных, полученных в экспериментах на животных, минимальный риск ожидается при концентрации терифлуномида в плазме крови человека <0,02 мкг/мл. Если применение терифлуномида должно быть прекращено, рекомендуется проведение ускоренной процедуры выведения терифлуномида (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Выведение», и раздел «Особые указания»).

Женщинам детородного возраста до начала лечения необходимо оценить возможный серьезный риск для плода и использовать эффективные методы контрацепции в период лечения терифлуномидом, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме крови ≤0,02 мкг/мл (обычно этот период составляет 8 месяцев). В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо срочно проинформировать об этом лечащего 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 плазме крови. Если концентрация терифлуномида превышает 0,02 мкг/мл, рекомендуется провести процедуру его ускоренного выведения.

Женщинам, принимающим терифлуномид и планирующим беременность, следует рекомендовать проведение процедуры ускоренного выведения терифлуномида для быстрого снижения его концентрации в плазме крови. В связи с индивидуальными отклонениями в процессе выведения терифлуномида может потребоваться контроль концентраций терифлуномида в плазме крови в течение 2 лет после прекращения терапии. Процедуру ускоренного выведения терифлуномида можно использовать в любое время после прекращения терапии терифлуномидом.

Применение у мужчин

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

Фертильность

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

Период грудного вскармливания

Исследования на животных продемонстрировали, что терифлуномид проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли терифлуномид в грудное молоко у женщин.

Поскольку многие лекарственные препараты выделяются в грудное молоко, а также в связи с вероятностью развития серьезных нежелательных реакций, связанных с действием терифлуномида, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема терифлуномида с учетом необходимости его приема для матери.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендованная доза терифлуномида составляет 14 мг в сутки.

Таблетки следует принимать целиком, запивая водой.

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 – 14 мг). В 4 плацебо-контролируемых исследованиях (1045 и 1002 пациента в группах 7 мг и 14 мг терифлуномида соответственно) и 1 исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом 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 день 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуномидом, наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как головная боль, диарея, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), тошнота и алопеция. В основном головная боль, диарея, тошнота и алопеция были легкой или умеренной степени тяжести, преходящими и редко приводили к прекращению лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, развивавшиеся при применении терифлуномида в дозе 7 мг и 14 мг и возникавшие 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 (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и паразитарные заболевания		Грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, оральный герпес, инфекции зубов, ларингит, микоз стопы				Тяжелые инфекции, включая сепсис*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения легкой степени тяжести (тромбоциты $<100\times10^9$/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)*
Нарушения психики		Тревога				
Нарушения со стороны нервной	Головная боль	Парестезия, пояснично-крестцовый	Гиперестезия, невралгия, периферичес			

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
системы		радикулит, запястный туннельный синдром	кая нейропатия			
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение				
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия				
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), колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрасферазы				Острый гепатит, лекарственное поражение печени*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания						Дислипидемия
Нарушения	Алопеция	Сыпь, угри	Заболевания			Тяжелые кожные

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
со стороны кожи и подкожных тканей			ногтей			реакции, включая токсический эпидермальный некролиз или синдром Стивенса–Джонсона*, 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-скелетные боли, миалгия, артралгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Поллакиурия				
Нарушения со стороны половых		Меноррагия				

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
органов и молочной железы						
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови				

* 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 13,9 % 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 всего скальпа (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев со спонтанным разрешением у 121 (87,1 %) из 139 пациентов. В группе терифлуномида 1,3 % пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.

Таблица 3. Нежелательные реакции со стороны печени (данные 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 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 плацебо-контролируемых исследований)

- Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. отмечено у 19,9 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 15,5 % пациентов, принимавших плацебо.
- Повышение систолического артериального давления выше 160 мм рт. ст. у 3,8 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 2,0 % пациентов, принимавших плацебо.
- Повышение диастолического артериального давления выше 90 мм рт. ст. у 21,4 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 13,6 % пациентов, принимавших плацебо.

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях не наблюдалось увеличения количества случаев тяжелых инфекций (2,7 % в группе терифлуномида 14 мг против 2,0 % в группе плацебо). Тяжелые оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами) развивались в 0,2 % случаев в каждой из групп.

При постмаркетинговом применении наблюдались тяжелые инфекции, включая сепсис, иногда с летальным исходом.

Гематологические эффекты

В плацебо-контролируемых исследованиях на фоне применения терифлуномида наблюдалось умеренное уменьшение 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 уменьшение количества лейкоцитов. Данная нежелательная реакция возникла в течение первых 6 недель, затем на фоне продолжающегося лечения число лейкоцитов стабилизировалось на сниженном уровне (<15 % от исходного уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов (<2 %) и количества тромбоцитов (<10 %) в периферической крови было менее выраженным.

Периферическая нейропатия

В плацебо-контролируемых исследованиях периферическая нейропатия (полинейропатии и мононейропатии (туннельный запястный синдром)) чаще развивалась у пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. В основных плацебо-контролируемых исследованиях периферическая полинейропатия, подтвержденная исследованиями нервной проводимости, отмечалась в 1,9 % случаев (у 17 из 898 пациентов) в группе терифлуномида 14 мг по сравнению с 0,4 % случаев (4 из 898 пациентов) в группе плацебо. У 5 пациентов с периферической нейропатией, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, лечение было прекращено; сообщалось о выздоровлении 4 из них 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, оказывающих влияние на иммунную систему (класс-эффект).

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.

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 значимой передозировки или отравления для ускоренного выведения терифлуномида рекомендуется прием колестирамина или активированного угля. Процедура заключается в приеме колестирамина в дозе 8 г 3 раза в сутки в течение 11 дней. В случае плохой переносимости дозу колестирамина можно снизить 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 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 системы цитохрома P450 (CYP) и изоферментов моноаминоксидазы, содержащих флавин.

Мощные индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP)

Одновременное ежедневное применение рифампицина (индуктора изоферментов CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4) в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней, а также прием индуктора эффлюксных переносчиков P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и терифлуномида (разовая доза 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 изофермента CYP2C8 (репаглинид)

Было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно) после приема повторных доз терифлуномида, что позволяет предположить, что терифлуномид является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*. Следовательно, 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 оральные контрацептивы (0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)

На фоне приема повторных доз терифлуномида было отмечено увеличение средних значений C_{max} и AUC_{0-24} этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза соответственно) и левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза соответственно). Хотя не ожидается, что взаимодействие с терифлуномидом окажет неблагоприятное воздействие на эффективность пероральных контрацептивов, его следует учитывать при выборе и коррекции доз пероральных контрацептивов при их комбинации с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на субстрат изофермента CYP1A2 (кофеин)

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 их эффективности.

Воздействие терифлуномида на варфарин

Повторный прием 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 пикового международного нормализованного отношения (МНО) на 25 % при одновременном введении 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 (OAT3)

На фоне курсового приема терифлуномида наблюдается увеличение C_{max} и AUC (в 1,43 и 1,54 раза соответственно) цефаклора, что свидетельствует в пользу того, что *in vivo* терифлуномид является ингибитором OAT3, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении терифлуномида и субстратов OAT3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

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

На фоне приема повторных доз терифлуномида наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC (в 2,64 и 2,51 раза соответственно) розувастатина, однако не наблюдалось заметного влияния данного увеличения системной экспозиции розувастатина в плазме крови на активность ГМГ-КоА-редуктазы. Рекомендуется снижение дозы розувастатина на 50 % 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 препаратов. При необходимости следует рассмотреть вопрос о снижении их доз.

Особые указания

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом.

Мониторинг

До начала лечения следует провести следующие исследования:

- Измерение артериального давления.
- Определение активности АЛТ.
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.

Во время лечения терифлуномидом следует регулярно контролировать следующие параметры:

- Артериальное давление.

- Активность АЛТ. Следует 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 мкг/мл в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений в процессе выведения лекарственных препаратов выведение может длиться до 2 лет.

Скорость выведения препарата можно увеличить с помощью процедуры ускоренного выведения терифлуномида, описанной в разделе «Фармакокинетика» (подраздел «Выведение»), приводящей к снижению концентрации терифлуномида в плазме крови более чем на 98 %.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекции дозы не требуется.

Терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

У пациентов, принимавших терифлуномид, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Повышение активности АЛТ в основном отмечалось 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 терифлуномида.

Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения терифлуномидом. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения терифлуномида. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда терифлуномид применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене терифлуномида следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в сыворотке крови, более чем в 3

раза превышающего ВГН. Следует мониторировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии терифлуномидом, особенно у пациентов, у которых развиваются симптомы, указывающие на нарушение функции печени, например такие, как необъяснимая тошнота, рвота, боли в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или потемнение мочи. Если есть подозрения, что повреждение печени вызвано применением терифлуномида, его прием следует прекратить и начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Выведение») с еженедельным контролем показателей функции печени до их нормализации. Если развитие печеночной недостаточности вследствие приема терифлуномида признано маловероятным, так как была выявлена другая вероятная причина, может быть рассмотрен вопрос о возобновлении лечения 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 при сочетании терифлуномида с другими гепатотоксичными лекарственными средствами.

Пациентам, злоупотребляющим алкоголем, терифлуномид необходимо назначать с осторожностью.

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 отмечаться повышение артериального давления. Необходимо проконтролировать артериальное давление перед началом лечения, а затем периодически контролировать его во время лечения. В случае повышения артериального давления необходимо проводить соответствующую антигипертензивную терапию до и на фоне лечения терифлуномидом.

Инфекции

У пациентов с тяжелыми активными инфекциями начало лечения терифлуномидом необходимо отложить до полного выздоровления.

В плацебо-контролируемых исследованиях при приеме терифлуномида не наблюдалось повышения частоты тяжелых инфекций, однако, с учетом иммуномодулирующего эффекта

терифлуномида, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом, а перед возобновлением терапии – оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения препарата необходимо рассмотреть вопрос о проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля.

Пациенты, принимающие терифлуномид, должны немедленно сообщать о симптомах инфекций врачу. Пациенты с активными острыми и хроническими инфекциями не должны начинать лечение терифлуномидом до полного излечения. Прием терифлуномида не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушениях со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.

Безопасность терифлуномида 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 терифлуномида необходимо пройти соответствующее лечение.

Нарушения функции легких

В клинических исследованиях терифлуномида не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При постмаркетинговом применении терифлуномида наблюдались интерстициальные болезни 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 любой момент лечения, иметь различные клинические проявления и даже 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 прекращения терапии и для дальнейшего соответствующего обследования пациента. При необходимости отмены препарата следует рассмотреть вопрос о начале процедуры ускоренного выведения терифлуномида (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Выведение»).

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 и во время лечения терифлуномидом необходимо проводить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества

тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии терифлуномидом 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 терифлуномида. В случае развития указанных нежелательных реакций с целью уменьшения концентрации терифлуномида в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

При развитии выраженных гематологических реакций, включая панцитопению, применение терифлуномида и любого другого подавляющего костномозговое кроветворение препарата 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 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 (синдрома Лайелла), лекарственно-обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами – DRESS-синдрома), лечение терифлуномидом и любыми другими препаратами, потенциально вызывающими подобные реакции, должно быть прекращено; следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида. В таких случаях пациенты не должны возобновлять лечение терифлуномидом (см. раздел «Противопоказания»).

Во время терапии терифлуномидом сообщалось о случаях развития псориаза (в том числе пустулезного) 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 терифлуномид, 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 терифлуномид, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема терифлуномида и проведении процедуры его ускоренного выведения.

Вакцинация

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

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия

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

Одновременное применение терифлуномида с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, не изучалось. В исследованиях по безопасности, в которых терифлуномид принимался одновременно с интерфероном бета или глатирамера ацетатом на протяжении одного года, не выявлено проблем с безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не изучалась.

Переход на препарат Феморикс® или с препарата Феморикс®

На основании клинических данных, относящихся к одновременному применению терифлуномида с интерфероном бета или 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 терифлуномидом в течение 2–3 месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на терапию терифлуномидом.

С учетом периода полувыведения финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для элиминации из организма циркулирующих веществ. Для возвращения количества лимфоцитов к норме после прекращения применения финголимода необходимо

от 1 до 2 месяцев. Начало лечения терифлуномидом в течение этого временного интервала может привести к одновременной системной экспозиции финголимода и терифлуномида, что, в свою очередь, может приводить к аддитивному воздействию на иммунную систему. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии финголимодом на терифлуномид.

У пациентов с рассеянным склерозом медиана периода полувыведения из организма составляла приблизительно 19 дней на фоне повторного приема препарата в дозе 14 мг. Если принято решение о прекращении лечения терифлуномидом в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у некоторых пациентов может быть и дольше), начало терапии другим препаратом приведет к одновременной системной экспозиции с терифлуномидом. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Терифлуномид 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 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 2, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе с инструкцией по 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.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Российская Федерация

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107

Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3

Телефон/факс: +7 (495) 984-28-40

Руководитель отдела регистрации
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева