

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Терифлуномид ПСК, 14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: терифлуномид

Каждая таблетка содержит 14 мг терифлуномида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от голубого до бледно-голубого цвета, поверхность таблеток гладкая. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Терифлуномид ПСК показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендованная доза препарата Терифлуномид ПСК составляет по 14 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Препарат Терифлуномид ПСК необходимо назначать с осторожностью в связи с недостаточным количеством данных об эффективности и безопасности в данной возрастной группе.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Препарат Терифлуномид ПСК противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Дети

Препарат Терифлуномид ПСК противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

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

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к терифлуномиду, лефлуномиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Тяжелый иммунодефицит, например, синдром приобретенного иммунодефицита (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 от них.
- Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 аланинаминотрансферазы (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 выше верхней границы нормы (ВГН) мониторинг следует проводить еженедельно;
- в случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекции) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.

Процедура ускоренного выведения терифлуномида из организма

Терифлуномид медленно выводится из плазмы: концентрации в плазме достигают значений ниже 0,02 мг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений в процессе выведения лекарственных веществ выведение может длиться до 2-х лет.

Выведение препарата можно ускорить с помощью процедуры ускоренного выведения терифлуномида, описанной в разделе 5.2., приводящей к снижению более чем на 98% концентрации терифлуномида в плазме крови.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печёночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелой печёночной недостаточностью.

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 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 препарат Терифлуномид ПСК применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене препарата Терифлуномид ПСК следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в сыворотке крови, более чем в три раза превышающем ВГН. Следует мониторировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии препаратом Терифлуномид ПСК, 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 5.2), 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 причина, можно рассматривать возобновление терапии терифлуномидом с еженедельным контролем показателей функции печени до их нормализации.

Кроме случая развития острого гепатита в ходе проведения клинических исследований, при проведении пострегистрационного исследования наблюдались случаи лекарственного поражения печени (иногда жизнеугрожающие), часто в сочетании терифлуномида с другими гепатотоксическими лекарственными средствами.

Злоупотребление алкоголем

Терифлуномид ПСК необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем.

Гипопроотеинемия

Поскольку терифлуномид в высокой степени связывается с белками крови, в основном с альбуминами, концентрация несвязанного терифлуномида в плазме может повышаться у пациентов с гипопроотеинемией, например, при нефротическом синдроме. Терифлуномид не следует назначать пациентам с выраженной гипопроотеинемией.

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 препарата Терифлуномид ПСК, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть необходимость прекращения лечения препаратом, и перед возобновлением терапии необходимо

оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения препарата необходимо рассмотреть необходимость проведения процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля.

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

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

Нарушения функции легких

В клинических исследованиях 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 5.2).

Гематологические эффекты

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 ПСК и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии препаратом Терифлуномид ПСК 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 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 ПСК 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 4.3).

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 терифлуномид, наблюдались случаи периферической нейропатии. После прекращения приёма препарата состояние большинства пациентов улучшалось. Тем не менее, отмечалась значительная вариабельность исхода периферической нейропатии, т.е. у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего препарат Терифлуномид ПСК, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приёма препарата Терифлуномид ПСК и проведение процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

Вакцинация

Два клинических исследования показали, что вакцинации инактивированным неоантигеном (первая вакцинация) или повторным антигеном (ревакцинация) или сенсibiliзирующим 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 приём терифлуномида с лефлуномидом не рекомендован.

Одновременное применение терифлуномида с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, не изучалось. Исследования по безопасности, в которых 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 приёме для лечения рассеянного склероза не изучалась.

Переход на препарат Терифлуноמיד ПСК или с препарата Терифлуноמיד ПСК

На основании клинических данных, относящихся к одновременному применению терифлуномида с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом, можно сказать, что нет никакой необходимости в периоде ожидания при начале терапии терифлуномидом после интерферона бета или глатирамера ацетата, или при начале терапии интерфероном бета или глатирамера ацетатом после терапии терифлуномидом.

В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба одновременная системная экспозиция, и, следовательно, одновременное воздействие на иммунную систему может произойти в случае начала терапии препаратом Терифлуноמיד ПСК в течение 2-3 месяцев после прекращения приёма натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на Терифлуноמיד ПСК.

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

У пациентов с рассеянным склерозом медиана периода полувыведения из организма ($t_{1/2z}$) была приблизительно 19 дней на фоне приема повторных доз препарата в дозе 14 мг. Если принято решение о прекращении лечения препаратом Терифлуномид ПСК в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у некоторых пациентов может быть и дольше) начало другой терапии приведёт к одновременной системной экспозиции с препаратом Терифлуномид ПСК. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с воздействием других лекарственных средств на фармакокинетику терифлуномида

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

Мощные индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP) и транспортеров: одновременное ежедневное применение рифампицина (индуктора изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A) в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 22 дней, а так же прием индуктора эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина (Р-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, фенobarбитал, фенитоин и Зверобой продырявленный следует назначать с осторожностью.

Колестирамин или активированный уголь

Не рекомендован одновременный прием терифлуномида и колестирамина или активированного угля, поскольку это ведёт к быстрому и существенному уменьшению концентрации терифлуномида в плазме крови, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение терифлуномида. Считается, что механизм ускоренного выведения

обусловлен прерыванием печеночно-кишечной рециркуляции терифлуномида и/или желудочно-кишечным диализом терифлуномида.

Взаимодействия, связанные с влиянием терифлуномида на фармакокинетику других лекарственных средств

Воздействие терифлуномида на субстраты CYP2C8

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

Воздействие терифлуномида на пероральные контрацептивы

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Терифлуномид может вызывать серьезные врожденные пороки развития при его применении во время беременности, поэтому применение терифлуномида при беременности противопоказано.

Доступные клинические данные из реестров беременности, клинических исследований, случаев фармаконадзора и опубликованной научной литературы крайне ограничены, поэтому не позволяют сделать какие-либо определенные выводы, но эти данные не указывают на увеличение числа случаев врожденных пороков развития 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.

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

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время и после терапии, пока 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 изменения средств контрацепции.

В случае задержки менструации на фоне приема препарата Терифлуномид ПСК 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, быстрое снижение концентрации терифлуномида путем проведения процедуры ускоренного выведения препарата при первой задержке менструального цикла может снизить риски для плода.

Женщинам, принимающим препарат Терифлуномид ПСК 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.

Процедуры ускоренного выведения терифлуномида описаны в разделе 5.2. После проведения процедуры ускоренного выведения препарата выполняют два 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.

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

Применение у мужчин

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

Лактация

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

В связи с тем, что многие лекарственные препараты попадают в грудное молоко, а также в связи с вероятностью развития у грудных детей серьезных нежелательных реакций, связанных с действием терифлуномида, следует принять решение или о прекращении грудного вскармливания, или о прекращении приема препарата, учитывая необходимость его приема для матери.

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Терифлуномид ПСК 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В общей сложности в клинических исследованиях терифлуномида принимали участие 2267 пациентов (1155 пациентов принимали ежедневную дозу 7 мг, а 1112 пациентов – дозу 14 мг). В четырех плацебо-контролируемых исследованиях (1045 и 1002 пациента в группах 7 мг и 14 мг терифлуномида, соответственно) и одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) составила около 672 дней.

Терифлуномид является основным метаболитом лефлуномида. Информация о профиле безопасности лефлуномида у пациентов с ревматоидным или псориатическим артритом может быть применима к терифлуномиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом.

Анализ объединённых данных плацебо-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуномида один раз в день 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуномидом, наиболее часто сообщалось следующих о нежелательных реакциях: головная боль, диарея, повышение активности АЛТ, тошнота и алопеция. Обычно головная боль, диарея, тошнота и алопеция были легкой или умеренной степени тяжести, преходящими и редко приводящими к прекращению лечения.

Ниже приведены нежелательные реакции, развивающиеся при применении терифлуномида в дозе 7 мг и 14 мг и возникавшие с частотой $\geq 1\%$ и на $\geq 1\%$ чаще, чем при приеме плацебо, в ходе плацебо-контролируемых исследований. Частоту определяли следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$). частота неизвестна (определить частоту встречаемости 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; частота неизвестна – тяжелые инфекции, включая сепсис.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения, анемия; нечасто: тромбоцитопения легкой степени тяжести (тромбоциты $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции легкой степени тяжести; частота неизвестна – реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна – дислипидемия.

Психические нарушения: часто – чувство тревоги.

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.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – интерстициальные заболевания лёгких.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея, тошнота; часто – боли в эпигастральной области, рвота, зубная боль; частота неизвестна – панкреатит, стоматит (афтозный или язвенный), колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ; часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ); частота неизвестна: острый гепатит, лекарственное поражение печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто: сыпь, акне (угревые высыпания); нечасто – болезни ногтей; частота неизвестна – тяжелые кожные реакции, включая эпидермальный некролиз или синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), псориаз (в том числе пустулезный псориаз и псориаз ногтей).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечно-скелетные боли, миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – поллакиурия (учащенное мочеиспускание).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – меноррагия (обильные менструации).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – боль, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови, уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови, повышение активности креатининфосфокиназы в крови.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: нечасто – посттравматическая боль.

Описание отдельных нежелательных реакций

Алопеция

Алопеция была описана, как истончение волос, снижение плотности волосяного покрова, потеря волос, связанная или не связанная с изменениями в текстуре волос 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, 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)

В группах пациентов, получавших терифлуномид, по сравнению с плацебо чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ менее или равное 3 ВГН (таблица 1). 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 фермента АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности фермента АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет.

Таблица 1 – Изменение активности АЛТ в проведенных плацебо-контролируемых исследованиях

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 %)

Также при пострегистрационном применении терифлуномида отмечались случаи лекарственного поражения печени.

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 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 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 (полинейропатии и мононейропатии (туннельный запястный синдром) развивались чаще в группе пациентов, принимавших терифлуномид 14 мг по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо в плацебо-контролируемых исследованиях. 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 выздоровлении после прекращения лечения.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

В клинических исследованиях на фоне приёма 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 (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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

<http://roszdravnadzor.gov.ru>.

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс.: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

<http://www.rceth.by>.

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

Тел.: +7 (7172) 78-99-11

<http://www.ndda.kz>.

4.9. Передозировка

Не рекомендуется назначение препарата в дозах, превышающих указанные в разделе 4.2.

Симптомы

Информации о 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.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: селективный иммунодепрессант.

Код АТХ: L04AA

Механизм действия

Терифлуномид – иммуномодулирующий лекарственный препарат с противовоспалительными свойствами, селективно и обратимо ингибирующий митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу (ДГО-ДГ), который необходим для синтеза пиримидина *de novo*. Таким образом, терифлуномид блокирует пролиферацию стимулированных лимфоцитов, для которых необходим синтез пиримидина *de novo*. Точный механизм, с помощью которого терифлуномид оказывает свое терапевтическое действие при рассеянном склерозе, изучен неполностью, 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

Влияние на количество иммунных клеток в крови

Влияние на количество иммунных клеток в крови: в ходе плацебо-контролируемых исследований прием терифлуномида в дозе 14 мг один раз в день приводил к незначительному снижению среднего количества лимфоцитов в периферической крови (менее чем на $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$), 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 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 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 терифлуноמיד, способность к проявлению кожных реакции гиперчувствительности замедленного типа на повторное введение таких антигенов, как антигены *Candida albicans*, *Trichophyton* или очищенный дериват (производное) белка туберкулина, не отличалась от таковой у добровольцев группы плацебо.

Влияние на интервал QT

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

Влияние на функцию почечных канальцев

В ходе плацебо-контролируемых исследований наблюдалось 20-30 % снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов, принимавших терифлуноמיד, 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 терифлуномида была продемонстрирована в ходе исследований EFC6049/TEMSO и TOWER, которые были посвящены оценке ежедневного приема терифлуномида в дозе 7 мг и 14 мг у пациентов с РРС.

В целом 1088 пациентов с РРС были рандомизированы в исследование TEMSO для приема в течение 108 недель терифлуномида в дозе 7 мг (n=366) или 14 мг (n=359), или приема плацебо (n=363). Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (РС) (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 оценки инвалидизации (EDSS – Expanded Disability Status Scale) составлял $\leq 5,5$. Средний возраст изучаемой группы пациентов составлял 37,9 лет. Большинство пациентов имели ремиттирующую форму рассеянного склероза (91,5 %), также были представлены подгруппы пациентов с вторичным прогрессирующим (4,7 %) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (3,9 %). Среднее количество обострений в течение года перед включением в исследование составляло 1,4, при этом исходно у 36,2 % пациентов были очаги, накапливающие контрастное вещество гадолиний. Средний балл по шкале EDSS на момент включения в исследование составлял 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов была 8,7 лет. Большинство пациентов (73 %) не принимало препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 2.

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

В целом 1169 пациентов с РРС были включены в исследование TOWER для приёма терифлуномида в дозе 7 мг (n=408) или 14 мг (n=372), или приема плацебо (n=389). Длительность лечения составила 48 недель после включения последнего пациента. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (на основании критериев Макдональда (2001)), рецидивирующее течение с или без прогрессии, и перенесли, как минимум, один рецидив в течение года, предшествующего исследованию, или, как минимум, 2 рецидива за два года перед исследованием. При включении в исследование пациенты имели балл по Расширенной EDSS, составляющий $\leq 5,5$.

Средний возраст исследуемой группы пациентов составлял 37,9 лет. Большинство пациентов имели рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (97,5 %), но были подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (0,8 %) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (1,7 %). Среднее количество рецидивов в течение года перед включением в исследование составляло 1,4. Медиана баллов EDSS у пациентов на момент включения в исследование составляла 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составляла 8 лет. Большинство пациентов (67,2 %) не принимало препаратов, изменяющих течение заболевания, в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Главные результаты (для утвержденной дозы, популяция ИТТ-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
<i>Абсолютное снижение риска (95 % ДИ)</i>	–0,17 (–0,26, –0,08)***		–0,18 (–0,27, –0,09)***	
Процент пациентов без рецидивов по состоянию на 108 неделю	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Относительный риск (ДИ_{95%})</i>	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 неделю	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Отношение рисков, рассчитанное на основе</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	

кривых выживания Каплана-Мейера (ДИ _{95%}) по состоянию на 108 неделю			(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)	
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 неделе 108	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 %)****			

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

¹ – BOD: общий объем очагов в мл (T2 и гипоинтенсивных T1)

Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания

В исследовании TEMSO в подгруппе пациентов с высокой активностью заболевания (n=127) наблюдался устойчивый эффект терапии терифлуномидом в отношении обострений РС 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 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 рецидив 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.

Клиническое исследование TOPIC было двойным слепым, плацебо контролируемым, исследованием, в ходе которого оценивали принимаемые один раз в сутки дозы терифлуномида 7 мг и 14 мг в течение 108 недель пациентами с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом (средний возраст 32,1 лет). Основным критерием оценки было время до второго клинического эпизода (рецидива). 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 лет составил 35,9 % в группе плацебо и 24,0 % в группе лечения терифлуномидом в дозе 14 мг (отношение рисков: 0,57, 95 % доверительный интервал: 0,38-0,87, p=0,0087). Результаты, полученные в ходе клинического исследования TOPIC, подтвердили эффективность терифлуномида при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе (PPPC) (в том числе при раннем PPPC 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, три 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. 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 14 мг/день и п/к интерфероном бета-1а 44 мг в сутки не было выявлено. Процент пациентов с подтвержденной терапевтической неудачей к 96-ой неделе по методу Каплана-Мейера составил 41,1 % на фоне терифлуномида 14 мг 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность препарата 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 7 мг и 14 мг терифлуномида 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 рассеянным склерозом, при приеме терифлуномида наблюдалось медленное достижение равновесной концентрации (приблизительно 95 % равновесной концентрации достигается через 100 дней (3,5 месяца)), а предполагаемый коэффициент накопления терифлуномида при достижении равновесной концентрации составляет 34 (при оценке по площади под кривой «концентрация-время» (AUC)).

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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 через желудочно-кишечный тракт (с калом) 37,5 % и через почки (с мочой) 22,6 %. При применении 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 концентрации терифлуномида в плазме крови менее 0,25 мг/л занимает в среднем 6 месяцев, а из-за индивидуальных различий в клиренсе терифлуномида оно может занять до 2-х лет.

Выведение может быть ускорено с помощью одной из следующих процедур:

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

- Прием внутрь 50 г порошка активированного угля каждые 12 часов в течение 11 дней. Если какая-либо процедура ускоренного выведения терифлуномида плохо переносится пациентом, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

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.

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, применение ускоренной процедуры выведения терифлуномида может привести к возвращению активности заболевания.

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 средней степени не оказывает влияния на фармакокинетику терифлуномида. Поэтому коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени не предполагается. Фармакокинетика терифлуномида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел 4.3).

Почечная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат,
крахмал кукурузный,
карбоксиметилкрахмал натрия,
гипролоза,
целлюлоза микрокристаллическая (тип 102),
кремния диоксид коллоидный,
магния стеарат.

Пленочная оболочка Опадрай 03F505111 голубой, включающий:

гипромеллоза,
титана диоксид,
тальк,
макрогол 6000,
FD&C голубой №2 индигокармин алюминиевый лак.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30° С (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал-ПВХ/ПВДХ. По 1 или 2 блистеров по 14 таблеток или по 1 или 3 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают пачку из картона.

На пачку из картона может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Адрес места производства

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс», 220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, дом 51, 4 этаж, оф. 54.

Тел: +375 29 640 42 86.

E-mail: pv@pharmassistance.by.

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Терифлуномид ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>