

Абаджио (Терифлуномид)

—

Aubagio

Лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом.

Владелец регистрационного удостоверения:

GENZYME EUROPE, B.V. (Нидерланды)

Произведено:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

Код АТХ: L04AA31 (Teriflunomide)

Активное

вещество:

терифлуномид (teriflunomide) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

• Абаджио®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой рег. №: ЛП-002520 от 04.07.14 — Бессрочно Дата перерегистрации: 07.07.16
------------	--

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Абаджио®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-голубого цвета, пятиугольные, на одной стороне таблетки отпечатано «14», на другой

выгравирован логотип фирмы.

	1 таб.
терифлуномид	14 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 76 мг, крахмал кукурузный — 38 мг, гидроксипропилцеллюлоза — 3.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 10.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 7.5 мг, магния стеарат — 0.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза — 3.607 мг, титана диоксид E 171 — 0.902 мг, тальк — 0.271 мг, макрогол — 0.158 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина E 132 — 0.062 мг

14 шт. — блистеры из алюминиевой фольги (2) — упаковки (1) типа «рукав» — пачки картонные.

14 шт. — блистеры из алюминиевой фольги (2) — упаковки (3) типа «рукав» — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Иммунодепрессивный препарат, применяемый при рассеянном склерозе

Фармако-терапевтическая группа: Селективный иммунодепрессант

Фармакологическое действие

Терифлуномид — иммуномодулирующий лекарственный препарат с противовоспалительными свойствами, селективно и обратимо ингибирующий митохондриальный фермент дигидрооротатдигидрогеназу (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 действия терифлуномида при рассеянном склерозе, до конца не изучен, но может быть обусловлен уменьшением количества циркулирующих лимфоцитов.

Фармакодинамические эффекты

Иммунная система

Влияние на количество иммунных клеток в крови: в ходе плацебо-

контролируемых исследований прием терифлуномида в дозе 14 мг один раз в день в среднем приводил к незначительному снижению количества лимфоцитов, менее чем на $0,3 \times 10\%$, что было отмечено в течение первых 3-х месяцев лечения. Достигнутые уровни сохранялись до окончания лечения.

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 QTcFпо сравнению с плацебо: самое большое среднее различие между терифлуномидом и плацебо составило 3,45 мс с верхней границей 90%-доверительного интервала, равной 6,45 мс.

Воздействие на канальцевые функции почек

В ходе плацебо-контролируемых исследований было отмечено более выраженное снижение концентраций мочевой кислоты в сыворотке в диапазоне от 20 до 30% у пациентов, принимавших терифлуномид, по сравнению с плацебо. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке составило около 10% в группе терифлуномида по сравнению с плацебо. Предполагается, что такие эффекты связаны с увеличением канальцевой экскреции и не связаны с изменениями в клубочковых функциях.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность Абаджио была продемонстрирована в ходе исследования CFC6049/TEMPO, которое было посвящено оценке ежедневного приема терифлуномида в дозе 7 мг и 14 мг у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РС).

Одна тысяча восемьдесят восемь пациентов с РС были рандомизированы для приема 7 мг ($n=366$) или 14 мг ($n=359$) терифлуномида или плацебо ($n=363$) в течение 108 недель. Всем пациентам был поставлен диагноз (на основании критериев МакДональда (2001)) рассеянный склероз, рецидивирующее течение, с или без прогрессирования; у пациентов был отмечен, как минимум, 1 рецидив в течение года, предшествующего исследованию или, как минимум, 2 рецидива за 2 года, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по расширенной

шкале инвалидности (EDSS) составлял $\leq 5,5$. Средний возраст популяции исследования — 37,9 лет. Результаты исследования представлены в таблице I. В целом 1169 пациентов с PPC были включены в исследование TOWER для приёма 7 мг (n=408) или 14 мг (n=372) терифлуномида или плацебо (n=389). Длительность лечения составила 48 недель после включения последнего пациента. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянный склероз (основанный на критерии МакДональда (2001)), рецидивирующее течение, с или без прогрессии, и перенесли как минимум один эпизод рецидива за год перед исследованием или как минимум 2 рецидива за два года перед исследованием. При включении пациенты имели оценку по Расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) $< 5,5$.

Средний возраст исследуемых пациентов был 37,9 лет. Большинство пациентов имели рецидивирующий ремитирующий рассеянный склероз (97,5%), но были подгруппы пациентов с вторичным прогрессирующим (0,8%) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (1,7%). Среднее количество рецидивов в течение года перед включением в исследование — 1,4. Средний исходный балл EDSS — 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов — 8 лет.

Большинство пациентов (67,2%) не принимало препаратов, изменяющих течение заболевания, в течение 2-х лет перед включением в исследование.

Эффективность терифлуномида сравнивали с эффективностью подкожной формы 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. Риск неэффективности терапии (подтвержденный рецидив или полное прекращение лечения, независимо от того, что произошло в первую очередь) стал первичной конечной точкой. Количество пациентов, постоянно прекративших лечение, в группе терифлуномида 14 мг — 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, постоянно прекративших лечение, в группе интерферона бета-1а — 30 из 104 (28,8%). Причинами были нежелательные явления (21,2%), недостаточная

эффективность (1,9%), другие причины (4,8%) и невыполнение условий протокола (1%). Терафлуноמיד в дозе 14 мг/день не превосходил интерферон-бета 1а по влиянию на первичную конечную точку. Процент пациентов с подтвержденной неудачей терапии к 96-ой неделе по методу Каплана-

Мейера составил 41,1% на фоне терафлуномида 14 мг по сравнению с 44,4% на фоне интерферона бета-1а ($p=0,5953$).

Клинические данные об эффективности и безопасности применения терафлуномида у детей в возрасте от 0 до 18 лет отсутствуют.

Фармакокинетика

Всасывание

Среднее T_{max} в плазме составляет от 1 до 4 ч после многократного перорального введения терафлуномида при высокой биодоступности (приблизительно 100%).

Пища не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику терафлуномида. На основании средних прогнозированных фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании анализа популяционной фармакокинетики (PopPK) с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с рассеянным склерозом, отмечается медленное приближение к равновесной концентрации (т.е., приблизительно, 100 дней (3,5 мес) до достижения 95% равновесных концентраций), а предполагаемая норма накопления AUC превышают исходную приблизительно в 34 раза.

Распределение

Терафлуноמיד активно связывается с белками плазмы ($> 99\%$), вероятно, с альбумином и, по большей части, распределяется в плазме. V_d после однократного внутривенного введения препарата низкий (11 л).

Биотрансформация

Терафлуноמיד умеренно метаболизируется и является единственным

компонентом, определяемым в плазме.

Терифлуномид выделяется в желудочно-кишечный тракт, в основном, с желчью в неизмененном виде. $T_{1/2}$ после многократного приема составляет 19 дней. После однократного внутривенного введения общий клиренс терифлуномида из организма составил 30,5 мл/ч.

Выведение терифлуномида из кровотока можно ускорить с помощью назначения колестирамина или активированного угля, вероятно, за счет прерывания процесса реабсорбции в кишечнике. Концентрации терифлуномида, измеренные во время 11-дневной процедуры, направленной на ускорение выведения терифлуномида с помощью приема колестирамина в дозе 4 г 3 раза в день; колестирамина 8 г 3 раза в день или 50 г активированного угля 2 раза в день после прекращения лечения терифлуномидом, указывают на то, что эти схемы привели к снижению концентрации терифлуномида в плазме более чем на 98%. При этом действие колестирамина было более быстрым, чем действие активированного угля. Выбор между тремя процедурами ускоренного выведения должен зависеть от переносимости у пациента. При плохой переносимости колестирамина в дозе 8 г 3 раза в день, можно использовать дозу 4 г 3 раза в день. В качестве альтернативы можно также использовать активированный уголь (препарат необязательно принимать 11 дней подряд, если только нет необходимости в быстром снижении концентраций терифлуномида в плазме).

Показания препарата Абаджио®

- лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом.

Режим дозирования

Рекомендованная доза Абаджио составляет 14 мг в день.

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

Побочное действие

Терифлуномид — основной метаболит лефлуномида. Информация о профиле безопасности лефлуномида у пациентов с ревматоидным или псориатическим артритом может быть использована при назначении терифлуномида пациентам с рассеянным склерозом. По результатам плацебо-контролируемых исследований наиболее частыми нежелательными реакциями в группе пациентов, принимавших терифлуномид 14 мг, относительно плацебо-группы были следующие: грипп (11,8% против 9,3%), инфекция верхних дыхательных путей (10,8% против 9,0%), инфекция мочевыводящих путей (10,6% против 9,5%), парестезия (10,6% против 7,8%), диарея (17,3% против 8,3%), повышенная активность АЛТ (14,0% против 7,1%), тошнота (14,2% против 6,9%) и алопеция (14,7% против 4,3%). В целом диарея, тошнота и алопеция носили легкий или умеренный характер, проходили быстро и изредка приводили к прекращению терапии.

Нежелательные реакции, отмеченные при приеме Абаджио в дозе 14 мг в сутки в ходе плацебо-контролируемых исследований, приведены ниже. Частоту определяли следующим образом: очень частые ($> 1/10$); частые ($> 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($> 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); неизвестные (невозможно установить по имеющимся данным).

Инфекционные осложнения: очень часто — грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочеполовых путей, ларингит, микоз стоп; часто — бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес ротовой полости, инфекции пародонта.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто — нейтропения, нечасто — анемия, тромбоцитопения легкой степени.

Со стороны иммунной системы: часто — аллергическая реакция легкой степени.

Психические нарушения: часто — тревога.

Со стороны нервной системы: очень часто — парестезия; часто — пояснично-крестцовый радикулит, заболевания запястного канала, гиперестезия,

невралгия, периферическая нейропатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальные заболевания легких *.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, тошнота; часто — рвота, зубная боль; очень редко — панкреатит*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алоpecia, часто — сыпь, угревая сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто — мышечно-скелетные боли, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы: часто — меннорегия.

Реакция в месте введения, осложнения процедуры: часто — боль, посттравматическая боль.

Лабораторные показатели: очень часто — увеличение уровня АЛТ; часто — увеличение уровня ГГТ, увеличение уровня АСТ, уменьшение веса, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов.

Травмы, отравления и осложнения процедуры: часто — посттравматическая боль

* — только на основании информации о профиле безопасности лефлуномида.

Описание отдельных нежелательных реакций

Алоpecia

Алоpecia была описана как истончение волос, снижение плотности волосяного покрова, потеря волос, связанная или не связанная с изменениями в текстуре волос у 15,2 % пациентов, принимавших терифлуомид в дозе 14 мг по сравнению с 4,3 % 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 выздоровлением у 57 из 63 (90%) пациентов. 1,5% участников прекратили терапию в связи с алопецией в группе терифлуномида по сравнению с 0% в группе плацебо.

Нежелательные реакции со стороны печени

В плацебо-контролируемых исследованиях было установлено:

Увеличение уровня АЛТ (на основании лабораторных данных) в соответствии с исходным статусом — Популяция изучения безопасности в плацебо-контролируемых исследованиях		
	Плацебо(N=420)	Тсрифлуномид 14 мг (N=413)
>1 — ≤3 ВГН	124/420 (29.5%)	205/413 (49,6%)
>3 — ≤5 ВГН	15/420(3,6%)	16/413 (3,9%)
>3 ВГН	26/420 (6,2%)	25/413 (6.1%)
>5 ВГН	11/420(2.6%)	9/413(2,2%)
>10 ВГН	6/420(1,4%)	4/413(1,0%)
>5 — ≤20 ВГН	9/420 (2,1%)	7/413 (1,7%)
>20 ВГН	2/420 (0.5%)	2/413 (0,5%)
АЛТ >3 ВГН	и 1	1
Общ. билирубин>2 ВГН		

В группах пациентов, получавших терифлуномод, чаще по сравнению с плацебо наблюдалось увеличение активности трансаминазы АЛТ менее или равное 3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим во всех группах. Повышение уровня АЛТ отмечалось в основном в первые шесть месяцев лечения. После прекращения лечения активность фермента АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности фермента АЛТ варьировало от месяцев до лет.

Влияние на артериальное давление

В плацебо-контролируемых исследованиях было установлено следующее:

- систолическое артериальное давление было выше 140 мм рт. ст. у 18,6% пациентов, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг в день в сравнении с 17,8% на фоне плацебо;
- систолическое артериальное давление было выше 160 мм рт. ст. у 4,1% пациентов, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг в день в сравнении с 2,6% на фоне плацебо;
- диастолическое давление крови было выше 90 мм рт. ст. у 20,3% пациентов, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг в день в сравнении с 17,1% на фоне плацебо.

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях в группе терифлуномида 14 мг увеличения количества случаев серьезных инфекций не наблюдалось (2,2% в сравнении с 2,1% в плацебо). Серьезные оппортунистические инфекции отмечены в 0,2% случаев в каждой группе.

Гематологические эффекты

Среднее уменьшение количества лейкоцитов (<15% от исходного уровня, в основном уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов) наблюдалось в плацебо-контролируемых исследованиях на фоне применения Абаджиро. В то же время у некоторых пациентов отмечалось более выраженное уменьшение количества лейкоцитов. Данная нежелательная реакция происходила в ходе первых 6 недель. Затем на фоне продолжающегося лечения число лейкоцитов стабилизировалось на достигнутом уровне (<15% уменьшения от исходного уровня). Влияние на количество эритроцитов (< 2%) и тромбоцитов (< 10%) было менее выраженным.

Периферическая нейропатия

В плацебо-контролируемых исследованиях в группах терифлуномида 14 мг наблюдалось увеличение количества случаев периферической нейропатии, включая и полинейропатию, и мононейропатию (так называемый синдром запястного канала), в сравнении с плацебо. В основных плацебо-контролируемых исследованиях периферическая полинейропатия, подтвержденная исследованиями нервной проводимости, была отмечена у

2,2% пациентов (15 из 685) в группе терифлуномида 14 мг в сравнении с 0,6% (4 пациента из 708) в группе плацебо. Лечение было прервано у 7 пациентов с периферической нейропатией. Выздоровление после прекращения лечения было зафиксировано у 2 из них.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределённые (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 средств, влияющих на иммунную систему.

Противопоказания к применению

- гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ;
- тяжелая форма печеночной недостаточности (класс C по шкале Чайлд-Пью);
- беременность (перед началом терапии терифлуномидом необходимо исключить беременность), кормление грудью;
- женщины с сохраненным детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции и при плазменной концентрации терифлуномида выше 0.02 мг/л;
- тяжелый иммунодефицит, например СПИД;
- тяжелое нарушение костномозгового кроветворения, включая клинически значимую анемию, лейкопению, нейтропению или тромбоцитопению;
- тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа;
- тяжелые активные инфекции;
- тяжелая гипопроотеинемия;
- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность

Данные о применении терифлуномида беременными женщинами ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Терифлуномид не рекомендован во время беременности. Беременным женщинам следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме.

Женщинам детородного возраста до начала лечения необходимо оценить возможный серьезный потенциальный риск для плода и использовать эффективные средства контрацепции в период лечения препаратом Абаджио, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мг/л (обычно период составляет 8 мес). В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом врача и выполнить тест на беременность. В случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с беременностью, проверить остаточную концентрацию терифлуномида. В случае, если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется повторить процедуру ускоренной элиминации.

Женщинам, стремящимся к беременности, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме. В связи с индивидуальными отклонениями в клиренсе лекарственного препарата может потребоваться контроль концентраций терифлуномида в плазме в течение 2-х лет после прекращения терапии. Процедуру ускоренного выведения можно также использовать в любое время после прекращения терапии Абаджио. Процедура ускоренной элиминации:

- колестирамин в дозе 8 г 3 раза в день на протяжении 11 дней, или в случае плохой переносимости этой дозы можно использовать дозу 4 г колестирамина 3 раза в день;
- альтернативно можно принимать по 50 г активированного угля

каждые 12 часов на протяжении 11 дней.

Фертильность

Результаты исследований на животных не продемонстрировали какого-либо воздействия на фертильность. Несмотря на отсутствие данных для людей, воздействие на мужскую и женскую фертильность маловероятно.

Грудное вскармливание

Исследования на животных продемонстрировали выделение терифлуномида в грудное молоко. Неизвестно, попадает ли этот лекарственный препарат в грудное молоко у женщин. В связи с тем, что многие лекарственные препараты выделяются в грудное молоко, а также в связи с вероятностью развития серьезных нежелательных реакций, связанных с действием Абаджио, у грудных детей, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении приема лекарственного препарата с учетом степени необходимости лекарственного препарата для матери.

Применение у мужчин

Риск эмбриофетальной токсичности со стороны мужчин в результате терапии терифлуномидом считается низким.

Применение при нарушениях функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Терифлуномид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Применение при нарушениях функции

почек

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

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

Применение у детей

Безопасность и эффективность Абаджио у детей в возрасте до 18 лет не установлена. Терифлуномид не назначается у детей в возрасте до 10 лет для лечения рассеянного склероза.

Применение у пожилых пациентов

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

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;
- Активность АЛТ (АЛТ);
- Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, и определение количества тромбоцитов в крови.

Во время лечения терифлуномидом следует регулярно контролировать следующие параметры:

- Артериальное давление;
- Активность АЛТ (АЛТ);
- В случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекции) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, и определение количества тромбоцитов в крови.

Процедура ускоренного выведения

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

Выведение препарата можно ускорить посредством любой из описанных ниже процедур, приводящих к снижению более чем на 98% уровня концентрации терифлуномида в плазме:

- прием колестирамина в дозе 8 г каждые 8 ч в течение 11 дней. При плохой переносимости колестирамина в дозе 8 г 3 раза в день можно уменьшить дозу до 4 г три раза в день;
- прием активированного угля (50 г порошка) каждые 12 ч в течение 11 дней (при плохой переносимости ежедневный прием не обязателен).

Процедура ускоренного выведения может быть использована в любое время после прекращения приёма терифлуномида.

Пациенты старшей возрастной группы

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

Почечная недостаточность

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

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящиеся на гемодиализе, не принимали участия в клинических исследованиях.

Терифлуномид этой группе пациентов противопоказан.

Детская популяция

Безопасность и эффективность Абаджио у детей в возрасте от 10 до 18 лет не установлена. Терифлуномид не назначается у детей в возрасте до 10 лет для лечения рассеянного склероза.

Влияние на печень

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Терифлуномид противопоказан пациентам с печёночной недостаточностью тяжелой степени. У пациентов, принимавших терифлуномид, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Эти нежелательные реакции происходили в основном в первые 6 месяцев лечения. Активность печеночных ферментов необходимо проконтролировать перед началом терапии терифлуномидом, затем каждые две недели в течение первых 6 месяцев лечения, и каждые 8 недель впоследствии, или при соответствующих клинических признаках и симптомах, таких как тошнота, рвота, боль в брюшной полости, утомляемость, потеря аппетита или желтуха и/или потемнение мочи. Для АЛТ допустимо повышение, кратное 2-3 верхним границам нормы, при этом мониторинг должен проводиться еженедельно. Терапия терифлуномидом должна прекращаться, если есть подозрение на поражение печени. Рассматривайте необходимость прекращения терапии терифлуномидом при подтверждённом повышении активности печеночных ферментов (более чем в 3 раза от ВГН). Пациенты с заболеваниями печени в анамнезе входят в группу риска нарушения функции печени на фоне приёма терифлуномида. В данной группе пациентов симптомы поражения печени должны тщательно мониторироваться.

Абаджио необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем.

Поскольку терифлуномид в высокой степени связан с белком, и поскольку связывание зависит от уровня альбумина, 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 отмечаться повышение артериального давления. Необходимо проконтролировать артериальное давление перед началом лечения терифлуномидом, и периодически впоследствии. В случае повышения артериального давления необходимо проводить соответствующую антигипертензивную терапию до и на фоне лечения терифлуномидом.

Инфекции

Начало лечения терифлуномидом необходимо откладывать у пациентов, имеющих серьёзные активные инфекции до полного выздоровления.

В плацебо-контролируемых исследованиях при приеме терифлуномида повышения частоты серьезных инфекции не отмечено. Однако с учетом иммуномодулирующего эффекта Абаджио, в случае развития у пациента серьезной инфекции необходимо рассмотреть необходимость приостановки лечения препаратом, и перед возобновлением терапии необходимо оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения препарата необходимо рассмотреть необходимость в проведении ускоренной элиминации с помощью колестирамина или активированного угля.

Пациенты, принимающие препарат Абаджио, должны немедленно сообщать о симптомах инфекции врачу. Пациенты с активными острыми и хроническими инфекциями не должны начинать лечение препаратом Абаджио до полного излечения.

Безопасность препарата Абаджио у лиц с латентной туберкулезной инфекцией неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим позитивный тест на туберкулез на скрининге, перед началом приема препарата Абаджио необходимо пройти соответствующее лечение.

Респираторные реакции

В клинических исследованиях терифлуномида случаев интерстициальных

заболеваний легких не зафиксировано. Однако о таких заболеваниях, которые потенциально являются фатальными, сообщалось на фоне применения лефлуномида. На фоне терапии могут развиваться интерстициальные заболевания легких. Риск повышен у пациентов, у которых развивалась такие заболевания на фоне лечения лефлуномидом.

Легочные симптомы, такие как постоянный кашель и одышка, могут стать причиной прекращения терапии и проведения дальнейшего обследования.

Гематологические эффекты

Наблюдается среднее уменьшение количества белых клеток крови менее чем на 15% от исходного уровня. В качестве меры предосторожности перед началом терапии препаратом Абаджио необходимо выполнить общий клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. На фоне терапии Абаджио необходимо выполнять общий клинический анализ крови при появлении определенных симптомов и признаков (например, при инфекциях).

У пациентов с существующей анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушенной функцией костного мозга или имеющих риск супрессии костномозгового кроветворения, риск гематологических заболеваний на фоне терапии Абаджио повышен. В случае развития указанных нежелательных реакций необходимо рассмотреть возможность применения процедуры ускоренного выведения для уменьшения концентрации тсрифлуномида в плазме.

В случаях выраженных гематологических реакций, включая панцитопению. прием Абаджио и любой другой миелосупрессирующей терапии должен быть прекращен, и необходимо рассмотреть целесообразность проведения процедуры ускоренного выведения.

Кожные реакции

В клинических исследованиях терифлуномида случаев тяжелых кожных реакций не зафиксировано. У пациентов, прошедших лечение лефлуномидом, сообщалось о редких случаях синдрома Стивенса-Джонсона или токсичного эпидермального некроза. В случае появления язвенного стоматита прием терифлуномида следует прекратить. Если кожные и/или

слизистые реакции наблюдаются при росте подозрения о серьезной генерализованной кожной реакции (синдром Стивенса-Джонсона или токсичный эридермальный некроз — синдром Лайелла), прием терифлуномида и любых других возможно связанных препаратов необходимо прекратить, а также следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения. В таких случаях пациентам не следует вновь назначать терифлуномид.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимавших Абаджио, были зафиксированы случаи периферической нейропатии. После прекращения приема препарата выраженность нежелательной реакции у большинства пациентов уменьшилась. Однако у некоторых пациентов периферическая нейропатия исчезла полностью, а у некоторых симптомы оставались. Если пациент, принимавший Абаджио, имеет подтвержденную периферическую нейропатию, следует рассмотреть возможность прекращения приема Абаджио и проведение процедуры ускоренного выведения.

Вакцинация

В клинических исследованиях пациенты, принимавшие терифлуномид, имели нормальный иммунный ответ на сезонные вакцины от гриппа, соответствующий нормальному ответу на бустерную вакцинацию. У данных пациентов был достигнут титр антител, достаточный для ссропротекции. Данных об эффективности и безопасности первичной вакцинации против неопатогенов нет. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования и поэтому его следует избегать.

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия

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

Совместный прием с антиинсопластическими или иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения рассеянного склероза, не изучался. Исследования безопасности, В которых тсрифлуномид одновременно вводился с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом на

протяжении одного года, не выявили проблем с безопасностью, но наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций, в сравнении с монотерапией терифлуномидом. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не исследовалась.

Переход на или с Абаджио

На основании клинических данных, относящихся к одновременному приему 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 терифлуномида.

В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба одновременная экспозиция, и, следовательно, одновременное воздействие на иммунную систему может произойти в случае начала терапии Абаджио в течение 2-3-х месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на Абаджио. С учетом периода полувыведения финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для элиминации из организма циркулирующих веществ. От 1 до 2-х месяцев необходимо для возвращения количества лимфоцитов к норме после прекращения приема финголимода. Это может привести к сочетанному воздействию на иммунную систему. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии финголимом на Абаджио.

Лактоза

Поскольку таблетки Абаджио содержат лактозу, пациентам с проблемами непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Lapp или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Абаджио не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться механизмами. Однако

при возникновении нежелательных явлений со стороны нервной системы, например головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Передозировка

Симптомы: информации по передозировке или интоксикации терифлуномидом у человека нет. Терифлуномид в дозе 70 мг ежедневно принимался здоровыми участниками в течение 14 дней. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуномида при приёме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение: в случае существенной передозировки или токсичности для ускоренного выведения рекомендуется колестирамин или активированный уголь. Рекомендованной процедурой является приём колестирамина в дозе 8 г 3 раза в день в течение 11 дней, или в случае плохой переносимости этой дозы, можно снизить дозу колестирамина до 4 г. Альтернативно можно принимать по 50 г активированного угля каждые 12 часов на протяжении 11 дней.

Лекарственное взаимодействие

Фармакокинетические взаимодействия с другими веществами при приеме терифлуномида

Первичный путь биотрансформации терифлуномида — гидролиз; второстепенный путь — окисление.

Одновременное длительное применение (600 мг один раз в день в течение 22 дней) рифампицина (индуктора изофермента CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), а так же индуктора белков-переносчиков, Р-гликопротеина [P-gp] и белка резистентности к раку молочной железы [BCRP], и терифлуномида (разовая доза, составляющая 70 мг) привели к снижению воздействия терифлуномида приблизительно на 40%. Рифампицин и другие известные индукторы CYP и белков переносчиков, такие как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и зверобой продырявленный следует назначать с осторожностью на фоне

терапии терифлуномидом.

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, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение. Механизмом ускоренного выведения, вероятно, является прерывание печеночно-кишечных циклов и/или желудочно-кишечный диализ терифлуномида.

Фармакокинетические взаимодействия терифлуномида с другими веществами

Воздействие терифлуномида на субстрат CYP2C8: репаглинид

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

Воздействие терифлуномида на оральные контрацептивы: 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела

После приема многократных доз терифлуномида было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и AUC₀₋₂₄ для этинилэстрадиола (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и Стах и AUC₀₋₂₄ и левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). При том, что такое взаимодействие терифлуномида не должно оказать неблагоприятного воздействия на эффективность оральных контрацептивов, следует учитывать тип или дозу оральных контрацептивов, используемых в сочетании с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на субстрат изофермента CYP1A2: кофеин

Повторные дозы терифлуномида снизили среднее значение C_{max} и AUC для кофеина (субстрат изофермента CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, что

позволяет предположить, что терифлуномид в меньшей степени индуцирует изофермент CYP1A2 *in vivo*. Поэтому лекарственные препараты, метаболизирующиеся под действием изофермента CYP1A2 (такие, как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин) во время лечения с применением терифлуномида следует использовать с осторожностью, поскольку это может привести к снижению эффективности этих продуктов.

Воздействие терифлуномида на варфарин

Повторные дозы терифлуномида не оказали влияния на фармакокинетику S-варфарина, что показывает, что терифлуномид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Тем не менее, было отмечено уменьшение на 25% пикового международного нормализованного отношения (МНО) при одновременном введении терифлуномида и варфарина, по сравнению с введением только варфарина. Поэтому при одновременном введении варфарина и терифлуномида рекомендуется тщательный последующий и текущий контроль МНО.

Влияние терифлуномида на субстраты переносчиков органических анионов 3 (ПОАЗ)

Наблюдается увеличение концентрации C_{max} и AUC (1,43 и 1,54-кратное соответственно) цефаклора, после повторных доз терифлуномида, что говорит о том, что терифлуномид является ингибитором ПОАЗ *in vivo*. Поэтому следует проявлять предосторожность, если терифлуномид назначается совместно с субстратами ПОАЗ, такими как цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

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

Наблюдалось увеличение значения C_{max} и AUC (2,64 и 2,51-кратное соответственно) розувастатина, после введения повторных доз терифлуномида. Однако не наблюдалось явного влияния данного увеличения экспозиции розувастатина в плазме на активность HMG-CoA редуктазы. Для розувастатина уменьшение дозы на 50% рекомендуется для совместного приёма с терифлуномидом. Другие субстанции BCRP (например,

метотрексат, топотекан, сульфазалин, даунорубин, доксорубин) и семейство ОАТР, особенно ингибиторы HMG-CoA редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) одновременно с терифлуномидом следует назначать с осторожностью. У пациентов необходимо проводить тщательный мониторинг на признаки и симптомы избыточного воздействия лекарственных средств и при необходимости уменьшать дозу.

Условия хранения препарата Абаджио®

Хранить при температуре от 2° до 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности препарата Абаджио®

Срок годности — 3 года.

Условия реализации

По рецепту.