

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

ДИССЕМИЛ, 14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: терифлуномид.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 14 мг терифлуномида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий и лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Препарат ДИССЕМИЛ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендованная доза терифлуномида составляет 14 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов*Лица пожилого возраста*

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Безопасность и эффективность терифлуномида у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь 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.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд- Пью).
- Беременность. Перед началом терапии терифлуномидом необходимо исключить беременность.
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции во время лечения терифлуномидом; после завершения лечения терифлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация терифлуномида остается выше 0,02 мкг/мл (см. раздел 5.2).
- Период грудного вскармливания.
- Тяжелый иммунодефицит, например, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).
- Тяжелое нарушение костномозгового кроветворения или клинически значимая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Почечная недостаточность тяжелой степени, требующая проведения гемодиализа (недостаточность клинического опыта применения).
- Тяжелые активные инфекции до момента выздоровления.
- Тяжелая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме).

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 превышающих верхнюю границу 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 печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Терифлуномид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

У пациентов, принимавших терифлуномид, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Повышения активности АЛТ в основном отмечались в течение первых 6 месяцев лечения. В половине случаев показатели вернулись к норме без отмены препарата. В клинических исследованиях применение терифлуномида прекращалось, если повышение активности АЛТ дважды превышало ВГН в 3 раза. Активность трансаминаз в сыворотке крови возвращалась к норме в течение, приблизительно, 2 месяцев после отмены терифлуномида.

Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения терифлуномидом. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения терифлуномида. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда терифлуномид применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене терифлуномида следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающем ВГН. Следует мониторировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии терифлуномидом, 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 (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 вероятная 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 необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем.

Гипопротеинемия

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

Артериальное давление

На фоне применения терифлуномида может повышаться артериальное давление. Необходимо контролировать артериальное давление перед началом лечения терифлуномидом и периодически во время лечения. В случае повышения артериального давления необходимо проводить соответствующую антигипертензивную терапию до и во время лечения терифлуномидом.

Инфекции

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

В плацебо контролируемых исследованиях при приеме терифлуномида повышения частоты тяжелых инфекций не наблюдалось. Однако, с учетом иммуномодулирующего эффекта терифлуномида, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть необходимость прекращения лечения 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 терифлуномид, должны немедленно сообщать о симптомах инфекций врачу. Пациентам с активными острыми и хроническими инфекциями не следует начинать лечение терифлуномидом до полного излечения. Прием терифлуномида не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушениях со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.

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

Нарушения функции легких

В клинических исследованиях терифлуномида не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При 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 нарушения

В плацебо контролируемых исследованиях наблюдалось уменьшение среднего количества лейкоцитов в крови приблизительно на 15 % от исходного уровня (главным образом, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и количества тромбоцитов приблизительно на 10 %. Перед началом терапии терифлуномидом и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии терифлуномидом необходимо проводить дополнительный мониторинг при появлении клинических симптомов и признаков, указывающих на наличие инфекции.

У пациентов с существующей анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями костномозгового кроветворения или имеющих высокий риск подавления костномозгового кроветворения, имеется повышенный риск развития гематологических нарушений при применении терифлуномида. В случае развития указанных нежелательных реакций для уменьшения концентрации терифлуномида в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.

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

Кожные реакции

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

Если возникает подозрение, что наблюдаемые со стороны кожи и/или слизистых оболочек реакции (язвенный стоматит) принимают характер тяжелых генерализованных кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза – синдрома Лайелла, лекарственно-обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами – DRESS-синдрома), лечение терифлуномидом и любыми другими препаратами, потенциально вызывающими подобные реакции, должно быть прекращено; следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида. В таких случаях пациенты не должны возобновлять лечение терифлуномидом (см. раздел 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 приема препарата состояние большинства пациентов улучшалось. Тем не менее, отмечалась значительная вариабельность исхода периферической нейропатии, т. е. у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего терифлуномид, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема терифлуномида и проведении процедуры 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 лефлуномид является исходным соединением терифлуномида, одновременный прием 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 терифлуномид принимался одновременно с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом на протяжении до одного года, не выявили проблем с безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не изучалась.

Переход на терифлуномид или с терифлуномида

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 терифлуномидом в течение 2-3-х месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на терифлуномид.

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

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

Вспомогательные вещества

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

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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 флаavin.

Мощные индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP) и транспортеров

Одновременное ежедневное применение рифампицина (индуктора изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A) в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней, а также прием индуктора эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина [P-gp] и белка резистентности к раку молочной железы [BCRP] и терифлуномида (разовая доза, составляющая 70 мг) приводили к снижению системной экспозиции терифлуномида приблизительно на 40 %. Во время лечения терифлуномидом рифампицин и другие известные индукторы CYP и переносчиков белков, такие как карбамазепин, 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 ведет к быстрому и существенному уменьшению концентрации терифлуномида в плазме крови, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение терифлуномида. Считается, что механизм ускоренного выведения обусловлен прерыванием печеночно-кишечной рециркуляции терифлуномида и/или желудочно-кишечным диализом терифлуномида.

Взаимодействия, связанные с влиянием терифлуномида на фармакокинетику других лекарственных 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 приема повторных 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 приема повторных доз терифлуномида было отмечено увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ для этинилэстрадиола (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). Хотя не ожидается, что взаимодействие с терифлуномидом окажет неблагоприятное воздействие на эффективность пероральных контрацептивов, следует его учитывать при выборе и коррекции доз пероральных контрацептивов при их комбинации с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на субстрат изофермента CYP1A2

Прием повторных доз терифлуномида снижал средние значения $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что позволяет предположить, что терифлуномид *in vivo* является слабым индуктором изофермента CYP1A2. В связи с этим лекарственные препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP1A2 (такие как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин), следует применять с осторожностью во время лечения терифлуномидом, поскольку это может привести к

снижению эффективности этих препаратов.

Воздействие терифлуномида на варфарин

Прием повторных доз терифлуномида не оказывал влияния на фармакокинетику S-варфарина, что свидетельствует о том, что терифлуномид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Тем не менее, было отмечено уменьшение на 25 % пикового Международного Нормализованного Отношения (МНО) при одновременном применении терифлуномида и варфарина, по сравнению с монотерапией варфарином. Поэтому при одновременном применении варфарина и терифлуномида рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и мониторинг МНО.

Влияние терифлуномида на субстраты переносчиков органических анионов 3 (ПОА3)

На фоне курсового приема терифлуномида наблюдается увеличение $C_{\max}$ и AUC (1,43- и 1,54-кратное, соответственно) цефаклора, что свидетельствует в пользу того, что *in vivo* терифлуномид является ингибитором ПОА3. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении терифлуномида и субстратов ПОА3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

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

На фоне приема повторных доз терифлуномида наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC (2,64- и 2,51-кратное, соответственно) розувастатина. Однако не наблюдалось заметного влияния данного увеличения системной экспозиции розувастатина в плазме крови на активность ГМГ-КоА редуктазы. Рекомендуется 50 % снижение дозы розувастатина при его одновременном приеме с терифлуномидом. Другие субстраты BCRP (такие как метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) и субстраты семейства OATP, особенно ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (такие как симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) одновременно с терифлуномидом следует применять с осторожностью. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков и симптомов повышения системной экспозиции этих лекарственных 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 на животных препарат оказывал токсическое воздействие на репродуктивную функцию.

Терифлуномид может вызвать серьезные врожденные пороки развития при его применении во время беременности, поэтому применение терифлуномида при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

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 случаев врожденных дефектов или выкидышей в связи с непреднамеренным воздействием терифлуномида в начале первого триместра при последующем проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. Отсутствуют клинические данные, касающиеся более позднего воздействия препарата в первом триместре беременности или позднее.

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, если концентрация терифлуномида в плазме крови превышает 0,02 мг/л. В течение указанного периода времени женщины должны обсуждать со своим лечащим врачом любые вопросы, связанные с прекращением применения или изменением средств контрацепции.

В случае задержки менструации на фоне приема 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 применением препарата во время беременности, проверить остаточную концентрацию терифлуномида. В случае если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида. Возможно, что быстрое снижение концентрации терифлуномида путем проведения процедуры ускоренного выведения препарата при первой задержке менструального цикла может снизить риски для плода.

Женщинам, принимающим терифлуномид и планирующим беременность, следует рекомендовать прекратить прием препарата и провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови ниже 0,02 мг/л.

Если процедура ускоренного выведения терифлуномида не проводится, концентрация терифлуномида в плазме крови может превышать 0,02 мг/л в среднем в течение 8 месяцев, однако некоторым пациенткам может потребоваться до 2 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.

Процедура ускоренного выведения терифлуномида

После прекращения терапии терифлуномидом, его выведение может быть ускорено с помощью одной из следующих процедур:

- прием внутрь колестирамина по 8 г каждые 8 часов в течение 11 дней. Если прием колестирамина по 8 г 3 раза в сутки плохо переносится, 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, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

После проведения процедуры ускоренного выведения препарата выполняют два отдельных теста с интервалом не менее 14 дней и периодом ожидания полтора месяца между первым выявлением в плазме в 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. Рекомендуются использовать альтернативные методы контрацепции.

Процедуру ускоренного выведения терифлуномида можно также выполнять в любое время после прекращения терапии терифлуномидом.

Применение у мужчин

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

Лактация

Исследования на животных продемонстрировали, что терифлуномид экскретируется в грудное молоко. Применение терифлуномида противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

Терифлуномид не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 профиля безопасности

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 терифлуноиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом.

Анализ объединенных данных плацебо-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуноида 1 раз в сутки 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуноидом, наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: головная боль, диарея, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), тошнота и алопеция. Обычно головная боль, диарея, тошнота и алопеция были легкой или умеренной степени тяжести, преходящими и редко приводящими к прекращению лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, развивающиеся при применении терифлуноида в дозе 7 мг и 14 мг (с частотой $\geq 1\%$ и на $\geq 1\%$ чаще, чем при приеме плацебо, в ходе плацебо-контролируемых исследований). Частоту определяли следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>		Грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес полости рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп				Тяжелые инфекции включая сепсис*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения легкой степени тяжести (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$)			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного

						типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке)*
Нарушения метаболизма и питания						Дислипидемия
Психические нарушения		Тревога				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, пояснично-крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром	Гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия			
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение				
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Интерстициальная болезнь легких*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит*, стоматит (афтозный или язвенный)*, колит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)				Острый гепатит, лекарственное поражение печени*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона*, лекарственно-обусловленная реакция с эозинофилией и системными

						симптомами (DRESS-синдром)*, псориаз (в том числе пустулезный псориаз ногтей)*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Поллакиурия				
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Меноррагия				
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови				
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Посттравматическая боль			

*пострегистрационный опыт применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Алопеция

Алопеция в виде истончения волос, снижения плотности волос, выпадения волос, связанная или не связанная с изменениями структуры волос, отмечалась у 13,9 % пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 5,1 % пациентов, принимавших плацебо. Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, и разрешение наблюдалось у 121 из 139 (87,1 %) пациентов. В группе терифлуномида 1,3 % пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.

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

Повышение активности АЛТ – Популяция пациентов в плацебо контролируемых исследованиях, в которых оценивалась безопасность		
	Плацебо (N=997)	Терифлуноמיד 14 мг (N=1002)
>3 ВГН	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ВГН	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ВГН	16/994(1,6 %)	9/999 (0,9 %)
>20 ВГН	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
АЛТ >3 ВГН и общий билирубин > 2 ВГН	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

ВГН - верхняя граница нормы

В группах пациентов, получавших терифлуноמיד, по сравнению с плацебо, чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ ≤ 3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим в обеих группах. Такое повышение активности АЛТ отмечалось в основном в первые 6 месяцев лечения. После прекращения лечения активность АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет.

Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственного поражения печени (см. раздел 4.4).

Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)

- Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуноמיד 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 терифлуноמיד 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 терифлуноמיד в дозе 14 мг, в сравнении с 13,6 % при приеме плацебо.

Инфекции

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

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

Реакции со стороны крови

В плацебо контролируемых исследованиях на фоне применения терифлуномида наблюдалось умеренное снижение количества лейкоцитов в периферической крови (<15 % от исходного уровня, в основном уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов). В то же время у некоторых пациентов отмечалось более выраженное снижение количества лейкоцитов. Данная нежелательная реакция возникала в течение первых 6 недель. Затем на фоне продолжающегося лечения количество лейкоцитов в периферической крови

стабилизировалось на сниженном уровне (<15 % уменьшение от исходного уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов в периферической крови (<2 %) и количества тромбоцитов в периферической крови (<10 %) было менее выраженным.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (полинейропатии и мононейропатии [туннельный запястный синдром]) развивались чаще в группе пациентов, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. В основных плацебо контролируемых исследованиях периферическая полинейропатия, подтвержденная исследованиями нервной проводимости, была отмечена у 1,9 % пациентов (17 из 898 пациентов) в группе терифлуномида 14 мг в сравнении с 0,4 % пациентов (4 из 898 пациентов) в группе плацебо. У 5 пациентов с периферической нейропатией, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг, было прекращено лечение; у 4 из них сообщалось о выздоровлении после прекращения лечения.

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

В клинических исследованиях на фоне приема терифлуномида не зафиксировано повышения риска возникновения злокачественных опухолей. Риск возникновения злокачественных опухолей, а именно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему.

Тяжелые кожные реакции

Во время пострегистрационного применения терифлуномида сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственно-обусловленную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Астения

В ходе плацебо-контролируемых исследований в группах применения плацебо, терифлуномида в дозе 7 мг и терифлуномида в дозе 14 мг частота развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Информации по передозировке или отравлении терифлуномидом у человека нет. Здоровые

добровольцы принимали терифлуномид в дозе 70 мг ежедневно в течение 14 дней. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуномида при приеме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение

В случае 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: Иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA31.

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 не полностью, но он может включать уменьшение числа активированных лимфоцитов в центральной нервной системе (ЦНС). Возможно, что терифлуномид уменьшает число периферических активированных лимфоцитов, которые могут мигрировать в ЦНС.

Фармакодинамические эффекты

Иммунная система (влияние на количество иммунных клеток в крови)

Влияние на количество иммунных клеток в крови: в ходе плацебо контролируемых исследований прием терифлуномида в дозе 14 мг 1 раз в сутки приводил к незначительному снижению среднего количества лимфоцитов в периферической крови (менее чем на $0,3 \times 10^9/\text{л}$), которое наблюдалось в течение первых 3-х месяцев лечения, после чего количество лимфоцитов в периферической крови стабилизировалось на достигнутом уровне и сохранялось на этом уровне до окончания лечения.

В клиническом исследовании, у пациентов, получавших лечение терифлуномидом, сохранялись адекватные иммунные реакции на сезонную противогриппозную вакцинацию, что соответствовало поддержанию реакции активной иммунизации. Пациенты в обеих группах приема терифлуномида (7 мг и 14 мг в сутки) после вакцинации достигали серопротективных титров антител: после вакцинации более 90 % пациентов достигли титра антител ≥ 40 к штаммам H1N1 и B. Для штамма H3N2 титры антител ≥ 40 были достигнуты у > 90 % пациентов в группе приема терифлуномида в дозе 7 мг в сутки, и у 77 % пациентов в группе приема терифлуномида в дозе 14 мг в сутки.

В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом фармакодинамическом исследовании, проведенном у здоровых добровольцев, был изучен иммунный ответ на введение инактивированной вакцины против бешенства (неоантигена). По окончании схемы вакцинации геометрические средние значения титров антител к

антирабической вакцине (вакцине против бешенства) в группе терифлуномида были ниже, чем в группе плацебо, достигая поствакцинального лечебного соотношения значений титров антител в группе терифлуномида против группы плацебо [90 % ДИ], составляющего 0,53 [0,35, 0,81]. Однако у всех добровольцев титры антирабических антител после вакцинации были выше 0,5 МЕ/мл (титра, являющегося пороговым для серопротекции). В том же исследовании, у добровольцев, получавших терифлуномид, способность к проявлению кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа на повторное введение таких антигенов, как антигены *Candida albicans*, *Trichophyton* или очищенный дериват (производное) белка туберкулина, не отличалась от таковой у добровольцев группы плацебо.

Влияние на интервал QT

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

Влияние на функцию почечных канальцев

В ходе плацебо контролируемых исследований наблюдалось 20–30 % снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов, принимавших терифлуномид, по сравнению с группой плацебо. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке составило около 10–15 % в группе терифлуномида по сравнению с группой плацебо. Такие эффекты считаются связанными с увеличением почечной канальцевой экскреции и не связаны с изменениями функции почечных клубочков.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность терифлуномида была продемонстрирована в ходе двух плацебо контролируемых исследований TEMSO и TOWER, в которых оценивался ежедневный прием терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом.

В исследование TEMSO были включены 1088 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для приема терифлуномида в дозах 7 мг (n=366) или 14 мг (n=359), или приема плацебо (n=363) в течение 108 недель. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующе-ремиттирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли, как минимум, 1 обострение в течение года, предшествующего исследованию или, как минимум, 2 обострения в течение 2-х лет, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS – Expanded Disability Status Scale) у пациентов не превышал 5,5. Средний возраст пациентов изучаемой группы составлял 37,9 лет. У большинства пациентов была ремиттирующая форма рассеянного склероза (91,5 %), также были представлены подгруппы пациентов с вторично-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 1.

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 исследование TOWER были включены 1169 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для приема терифлуномида в дозе 7 мг (n=408) или 14 мг (n=372), или приема плацебо (n=389). Длительность лечения составила 48 недель после включения последнего пациента. Все пациенты имели установленный диагноз рассеянного склероза (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли, как минимум, 1 обострение в течение года, предшествующего исследованию или, как минимум, 2 обострения в течение 2-х лет, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по EDSS у пациентов не превышал 5,5. Средний возраст исследуемой группы пациентов составлял 37,9 лет. Большинство пациентов имели рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (97,5 %), но были подгруппы пациентов с вторично-прогрессирующим (0,8 %) или прогрессирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом (1,7 %). Среднее количество обострений в течение года перед включением в исследование составляло 1,4. Средний балл по шкале EDSS у пациентов на момент включения в исследование составлял 2,50. Средняя продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов составляла 8 лет. Большинство пациентов (67,2 %) не принимало ПИТРС, в течение 2-х лет перед включением в исследование. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Главные результаты (для утвержденной дозы, популяция ITT – пациенты, начавшие лечение)

	Исследование TEMSO		Исследование TOWER	
	Терифлуномид 14 мг	Плацебо	Терифлуномид 14 мг	Плацебо
К-во пациентов	358	363	370	388
Клинические исходы				
Среднегодовая частота обострений	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Абсолютное снижение риска (ДИ_{95%})</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Процент пациентов без обострений 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 пациент, 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 кривых выживаяния Каплана-Мейера</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
<i>(ДИ_{95%}) по состоянию на 108 неделю</i>				

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 %
<i>Отношение рисков, рассчитанное на основе кривых выживания Каплана-Мейера (ДИ₉₅ %)</i>	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	
<i>Изменения относительно плацебо</i>	67 % ***			
Среднее количество очагов, накапливающих Гд (гадолиний) на сканограмме к неделе 108	0,38	1,18		
<i>Изменения относительно плацебо (ДИ₉₅%)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39) ****			
Количество отдельных активных очагов на сканограмме	0,75	2,46		
<i>Изменения относительно плацебо (ДИ₉₅%)</i>	69 % (59 %, 77 %) ****			

****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 рассеянного склероза и устойчивого (в течение 12 недель) прогрессирования инвалидизации. В соответствии с дизайном исследования высокая активность заболевания определялась при наличии 2-х или более обострений в течение года с визуализацией одного или более накапливающих гадолиний очагов на МРТ головного мозга. Подобный анализ подгрупп в исследовании TOWER не проводился, так как не было получено данных МРТ.

Отсутствуют данные о пациентах, не отвечающих на полный и адекватный курс лечения (в среднем 1 год терапии) бета-интерфероном, и имеющих как минимум 1 обострение в течение предыдущего года на фоне терапии, и как минимум 9 T2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или, как минимум, 1 очаг, накапливающий гадолиний, или о пациентах, у которых частота возникновения обострений не изменилась или уменьшилась в течение предыдущего года при сравнении с предыдущими 2 годами.

Клиническое исследование TOPIC было двойным слепым, плацебо контролируемым исследованием, в ходе которого оценивали прием терифлуномида в дозах 7 мг и 14 мг 1 раз в сутки в течение 108 недель пациентами с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом (средний возраст 32,1 лет). Основным критерием оценки было время до второго клинического эпизода (обострения). В общей сложности 618 пациентов были рандомизированы в группы, получающие 7 мг (n=205) или 14 мг (n=216) терифлуномида, или плацебо (n=197). Риск второго клинического обострения на протяжении 2-х лет составил 35,9 % в группе плацебо и 24,0 % в группе лечения терифлуномидом в дозе 14 мг (отношение рисков: 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 (PPRC), в том числе при раннем PPRC

с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом и МРТ-очагами различной давности и локализации.

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

Дети

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 составляет приблизительно 100 %. На фоне курсового перорального приема терифлуномида среднее значение времени достижения максимальных концентраций в плазме крови (t_{max}) составляет от 1 до 4 ч.

Пища не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику терифлуномида.

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

На основании средних прогнозированных фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании анализа популяционной фармакокинетики (PopPK) с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с рассеянным склерозом, при приеме терифлуномида наблюдается 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 активно (>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 включают окисление, N-ацетилирование и конъюгацию с сульфатом.

Элиминация

Терифлуномид выводится 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: через желудочно-кишечный тракт (с калом) 37,5 % и через почки (с мочой) 22,6 %. При применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида с применением колестирамина, дополнительно выделяется 23,1 % (в основном с калом). После однократного внутривенного введения общий клиренс терифлуномида из организма составляет 30,5 мл/ч.

Терифлуномид медленно выводится из плазмы крови. Без процедуры ускоренного выведения терифлуномида достижение концентрации терифлуномида в плазме крови менее 0,25 мг/л занимает в среднем 6 месяцев, а из-за индивидуальных различий в клиренсе терифлуномида оно может занять до 2-х лет.

Выведение может быть ускорено с помощью одной из следующих процедур:

- прием внутрь колестирамина по 8 г каждые 8 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.

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 процедуры ускоренного выведения терифлуномида может привести к активности заболевания.

Особые группы пациентов

Половая принадлежность, пациенты пожилого возраста

На основании результатов популяционного анализа фармакокинетики у здоровых добровольцев и у пациентов с рассеянным склерозом было выявлено несколько причин внутренней вариабельности фармакокинетических показателей: возраст, масса тела, пол, раса и концентрации альбумина и билирубина в крови. Тем не менее, их влияние остается ограниченным (изменение фармакокинетических показателей ≤ 31 %).

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипромеллоза Е5

Карбоксиметилкрахмал натрия

Лактозы моногидрат 200М

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Пленочная оболочка

Гипромеллоза Е5

Кальция карбонат

Макрогол 6000

Тальк

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.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 3, 5 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 2, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Фармасинтез»
664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3
Тел.: +7 (395) 255-03-55
Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Фармасинтез»
664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы. Люксембург, д. 184
Тел: 8-800-100-15-50
Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ДИССЕМИЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.