

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Терифлуноид Канон

Регистрационный номер: ЛП-007356

Торговое наименование: Терифлуноид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: терифлуноид.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

действующее вещество: терифлуноид 14,00 мг;
вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 3,50 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 2,50 мг, крахмал кукурузный 42,00 мг, лактозы моногидрат 76,00 мг, магния стеарат 1,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 10,50 мг;
пленочная оболочка: Опадрай 20А 2050277 синий 5,00 мг, в том числе: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,6875 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,6875 мг, тальк 1,0000 мг, титана диоксид 0,5500 мг, индигокармин 0,0700 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0050 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: селективный иммунодепрессант.

Код АТХ: L04AA.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Терифлуноид - иммуномодулирующий лекарственный препарат с противовоспалительными свойствами, селективно и обратимо ингибирующий митохондриальный фермент дигидрооратдегидрогеназу (ДГО-ДГ), который необходим для синтеза пиримидина *de novo*. Таким образом, терифлуноид блокирует пролиферацию стимулируемых лимфоцитов, для которых необходим синтез пиримидина *de novo*. Точный механизм, с помощью которого терифлуноид оказывает свое терапевтическое действие при рассеянном склерозе, изучен неполностью, но он может включать уменьшение числа активированных лимфоцитов в центральной нервной системе (ЦНС). Возможно, что терифлуноид 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 placebo- контролируемых исследований прием терифлуноида в дозе 14 мг один раз в день приводил к незначительному снижению среднего количества лимфоцитов в периферической крови (меньше чем на 0,3 x 10⁹/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 терифлуноидом, сохранялись адекватные иммунные реакции на сезонную противогриппозную вакцинацию, что соответствовало поддерживающей реакции активной иммунизации. Пациенты в обеих группах приема терифлуноида (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 терифлуноида в дозе 7 мг в сутки, и у 77 % пациентов в группе приема терифлуноида в дозе 14 мг в сутки.

В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом фармакодинамическом исследовании, проведенном у здоровых добровольцев, был изучен иммунный ответ на введение инактивированной вакцины против бешенства (неоантигена). По окончании схемы вакцинации геометрические средние титров антител к антирабической вакцине (вакцине против бешенства) в группе терифлуноида были ниже, чем в группе плацебо, достигая поствакцинального лечебного соотношения значений титров антител в группе терифлуноида 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 терифлуноид, способность к проявлению кожных реакции гиперчувствительности замедленного типа на повторное введение таких антигенов, как антигены *Candida Albicans*, *Trichophyton* или очищенный дериват (производное) белка туберкулина, не отличалась от таковой у добровольцев группы плацебо.

Влияние на интервал QT

В ходе placebo-контролируемого исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, терифлуноид при средних концентрациях в равновесном состоянии не показал какого-либо потенциала для удлинения интервала QTcF по сравнению с плацебо: самое большое среднее различие между терифлуноидом 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 placebo-контролируемых исследований наблюдалось 20-30% снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов, принимавших терифлуноид, по сравнению с группой плацебо. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке составило около 10-15% в группе терифлуноида по сравнению с группой плацебо. Такие эффекты считаются связанными с увеличением почечной канальцевой экскреции и не связаны с изменениями в функции почечных клубочков.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность терифлуноида была продемонстрирована в ходе двух placebo- контролируемых исследований TEMSO и TOWER, в которых оценивался ежедневный прием терифлуноида в дозах 7 мг и 14 мг у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РС).

В исследовании TEMSO были включены 1088 пациентов с РС для приема терифлуноида в дозах терифлуноида 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 (РС) (на основании критериев МакДональда (2001)), рецидивирующе-ремиттирующего течения с прогрессированием или без прогрессирования; пациенты перенесли, как минимум, 1 обострение в течение года, предшествующего исследованию или, как минимум, 2 обострения в течение 2-х лет, предшествующих исследованию. При включении в исследование средний балл по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS - Expanded Disability Status Scale) у пациентов не превышал 5.5. Средний возраст пациентов изучаемой группы составлял 37,9 лет. У большинства пациентов была ремиттирующая форма 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 составляла 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.

Анализ отдаленных результатов, полученных в ходе долгосрочного дополнительного клинического исследования терифлуноида (медiana 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 исследовании TOWER были включены 1169 пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом для приема терифлуноида 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.

Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания

В исследовании TEMSO в подгруппе пациентов с высокой активностью заболевания (n=127) наблюдался устойчивый эффект терапии терифлуноидом в отношении обострений РС и устойчивого (в течение 12 недель) прогрессирования инвалидизации. В соответствии с дизайном исследования высокая активность заболевания определялась при наличии 2-х или более обострений в течение года с визуализацией одного или более накапливающих гадолиний очагов на МРТ головного мозга. Подобный анализ подгрупп в исследовании TOWER не проводился, так как не было получено данных МРТ.

Отсутствуют данные о пациентах, не отвечающих на полный и адекватный курс лечения (в среднем 1 год терапии) бета-интерфероном, и имеющих как минимум 1 обострение в течение предыдущего года на фоне терапии, и как минимум 9 Т2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или, как минимум, 1 очаг, накапливающий гадолиний, или о пациентах, у которых частота возникновения обострений не изменялась 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 терифлуноида 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) терифлуноида, или плацебо (n=197). Риск второго клинического обострения на протяжении 2 лет составил 35,9% в группе плацебо и 24,0% в группе лечения терифлуноидом 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 терифлуноида при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе (ППРС), в том числе при раннем ППРС с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом и МРТ-очагами различной давности и локализации.

В рамках исследования TENERE с участием 324 пациентов эффективность терифлуноида 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 терифлуноида 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 терифлуноидом в дозе 14 мг в сутки и п/к интерферону 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 терифлуноида по сравнению с 44,4% на фоне интерферона бета-1а (p=0,5953).

Проведенные исследования показали хорошую переносимость, эффективность и относительную безопасность терифлуноида. В международных рандомизированных placebo-контролируемых исследованиях (TEMSO, TOWER) показано, что применение терифлуноида в дозе 14 мг однократно привело к достоверному снижению частоты обострений (р < 0,001), также подтверждено достоверное замедление прогрессирования (р = 0,03). Эти данные подтверждены клиническими и МРТ-исследованиями.

Полученные данные подтверждают устойчивый положительный эффект терифлуноида в отношении клинических и МРТ-параметров на ранней стадии заболевания.

Исследования показали снижение общей годовой частоты рецидивов до 36% и замедление прогрессирования физической недееспособности до 31% у пациентов, получавших терифлуноид, по сравнению с группой плацебо. В обоих исследованиях результаты оказались похожими.

В исследовании TENERE было установлено, что эффективность терифлуноида аналогична эффективности терапии показанными препаратами, а уровень удовлетворенности пациентов был выше у пациентов, принимавших терифлуноид.

В исследовании TOPIC, в котором принимали участие пациенты после первого изолированного приступа (КИС, клинически изолированный синдром), установлено, что при приеме терифлуноид риск развития РС снизился на 43%. Риск рецидива или нового очага поражения по МРТ сократился на 35%.

Применение у детей

Клинические данные об эффективности и безопасности применения терифлуноида у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Пища не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику терифлуноида.

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

На основании анализа прогнозированных фармакокинетических параметров, рассчитанных на основании средних популяционной фармакокинетики (PopPK) с использованием данных о здоровых добровольцах и пациентах с рассеянным склерозом, при приеме терифлуноида наблюдалась медленное достижение равновесной концентрации (приближительно 95% равновесной концентрации достигается через 100 дней (3,5 месяца)), а предполагаемый коэффициент

накопления терифлуноида при достижении равновесной концентрации составляет 34 (при оценке по площади под кривой «концентрация-время» (AUC)).

Распределение

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

Биотрансформация

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

Выведение

Терифлуноид выводится через желудочно-кишечный тракт, в основном, с желчью в неизменном виде и, возможно, путем прямой секреции. В течение 21 дня выводится 60,1% от принятой дозы препарата, причем через желудочно-кишечный тракт (с калом) 37,5% и через почки (с мочой) 22,6%. При применении ускоренной процедуры выведения терифлуноида с применением колестирамина, дополнительно выводится 23,1% (в основном с калом). После однократного внутривенного введения общий клиренс терифлуноида из организма составляет 30,5 мл/ч.

Терифлуноид медленно выводится из плазмы крови. Без процедуры ускоренного выведения терифлуноида достижение концентрации терифлуноида в плазме крови менее 0,25 мг/л занимает в среднем 6 месяцев, а из-за индивидуальных различий в клиренсе терифлуноида 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 три раза в день 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 ускоренная процедура выведения терифлуноида плохо переносится, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуноида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

К концу 11 дней обе схемы лечения успешно ускорили выведение терифлуноида, приводя к снижению концентрации терифлуноида в плазме крови более чем на 98%.

Если пациент отвечал на лечение терифлуноидом, применение ускоренной процедуры выведения терифлуноида может привести к возвращению активности заболевания.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Половая принадлежность, пациенты пожилого возраста

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

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

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

Показания к применению

Лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (ППРС).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к терифлуноиду, лефлуноиду или какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Беременность. Перед началом терапии терифлуноидом необходимо исключить беременность.
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции во время лечения терифлуноидом; после завершения лечения терифлуноидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация терифлуноида остается выше 0,02 мг/мл (см. раздел «Фармакокинетика»).
- Период грудного вскармливания.
- Тяжелый иммунодефицит, например, СПИД.
- Тяжелое нарушение костномозгового кроветворения или клинически значимая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Почечная недостаточность тяжелой степени, требующая проведения гемодиализа (недостаточность клинического опыта применения).
- Тяжелые активные инфекции до момента всасывания.
- Тяжелая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Терифлуноид может вызвать серьезные врожденные пороки развития при его применении во время беременности, поэтому применение терифлуноида при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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 терифлуноида в начале первого триместра при последующем проведении процедуры ускоренного выведения терифлуноида. Отсутствуют клинические данные, касающиеся более позднего воздействия препарата в первом триместре беременности или позднее.

Проспективные данные (из клинических исследований и пострегистрационных отчетов) для более 150 случаев беременности у пациентов, которые получали терифлуноид, и более 300 случаев беременности у пациентов, которые получали лефлуноид, не подтверждают повышенную частоту случаев врожденных пороков развития или выкидышей после приема терифлуноида в раннем первом триместре при последующем проведении процедуры ускоренного выведения терифлуноида. Не наблюдалось закономерности развития основных врожденных пороков развития у человека. Ограниченные данные включают в себя недостаточное количество зарегистрированных случаев беременности, небольшое продолжительное воздействие 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 терифлуноида 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 терифлуноида 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 терифлуноида. В случае если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется провести процедуру ускоренного выведения терифлуноида. Возможно, что быстрое снижение концентрации терифлуноида путем проведения процедуры ускоренного выведения препарата при первой задержке менструального цикла может снизить риски для плода.

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

Если процедура ускоренного выведения терифлуноида не проводится, концентрация терифлуноида в плазме крови может превышать 0,02 мг/л в среднем в течение 8 месяцев, однако некоторым пациентам может потребоваться до 2 лет для достижения концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л. Поэтому следует измерить концентрацию терифлуноида в плазме крови, прежде чем планировать беременность. После выявления концентрации терифлуноида 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 терифлуноида

После прекращения терапии терифлуноидом, 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 терифлуноида плохо переносится, и если нет необходимости быстрого снижения концентрации терифлуноида в плазме крови, то колестирамин и активированный уголь не обязательно принимать ежедневно.

После проведения процедуры ускоренного выведения препарата выполняются 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 прогестогенов, поэтому нельзя гарантировать надежную контрацепцию оральными контрацептивами во время процедуры ускоренного выведения терифлуноида с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции. Процедуру ускоренного выведения терифлуноида можно также выполнять в любое время после прекращения терапии терифлуноидом.

Применение у мужчин

Риск эмбриофетального токсичности, связанной с лечением терифлуноидом мужчин, считается низким.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза препарата Терифлуноид Канон составляет 14 мг 1 раз в сутки. Таблетки следует принимать внутрь целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени, не находящейся на гемодиализе, коррекции дозы не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящиеся на гемодиализе, не принимали участия в клинических исследованиях. Терифлуноид противопоказан данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности (по данным клинических исследований)

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

Терифлуноид является основным метаболитом лефлуноида. Информация о профиле безопасности лефлуноида у пациентов с ревматоидным или псориазическим артритом может быть применима к терифлуноиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом.

Анализ объединенных данных placebo-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуноида один раз в сутки 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуноидом, наиболее часто сообщалось следующим о 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 и возникавшие с частотой ≥ 1% и на ≥ 1% чаще, чем при приеме плацебо, в ходе placebo-контролируемых исследований. На основе определения следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, <1/100); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Инфекционные и паразитарные заболевания	-	Грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес слизистой рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп	-	-	-	Тяжелые инфекции, включая сепсис (пострегистрационный опыт)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения			

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	-	-	-	-	-	Дислипидемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей	-	-	Тяжелые кожные реакции, включая эпидермальный некролиз или синдром Стивенса-Джонсона (пострегистрационный опыт применения), псориаз (в том числе пустулезный псориаз)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	-	Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия	-	-	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Поллакиурия	-	-	-	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	-	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, отравления и осложнения процедур	-	-	Посттравматическая боль	-	-	-

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 13,5% пациентов, принимавших терифлуноמיד в дозе 14 мг, по сравнению с 5,1% пациентов, принимавших плацебо. Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, с ее спонтанным разрешением у 121 из 139 (87,1%) пациентов. В группе терифлуноמידа 1,3% пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1% в группе плацебо.

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

Повышение активности АЛТ - Популяция пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях, в которой оценивалась безопасность		
	Плацебо (N=997)	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%)
0 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 \leq 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 шесть месяцев лечения. После прекращения лечения активность фермента АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности фермента АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет.

Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственно-индуцированной алопеции (см. раздел «Особые указания»).

Влияние на артериальное давление (данные из плацебо-контролируемых исследований)

- Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9% пациентов, принимавших ежедневно 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 терифлуноמידа 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.

В плацебо-контролируемых исследованиях на фоне применения терифлуноמידа 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 терифлуноמידа 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.

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

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

Тяжелые кожные реакции

Во время пострегистрационного применения терифлуноמידа сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций.

Астения

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

Передозировка

Симптомы

Информации по передозировке или отравлению терифлуноמידом у человека нет. Здоровые добровольцы принимали терифлуноמיד в дозе 70 мг ежедневно в течение 14 дней. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуноמידа при приеме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение

В случае передозировки или отравления для ускоренного выведения терифлуноמידа 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Взаимодействия, связанные с воздействием других лекарственных средств на фармакокинетику терифлуноמידа

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

Мощные индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP)

Одновременное ежедневное применение рифампицина (индуктора изоферментов CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4) в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 22 дней, а также прием индуктора эфлроксацина переносчиков Р-гликопротеина [P-gp] и белка резистентности к раку молочной железы [BCRP] и терифлуноמידа (разовая доза, составляющая 70 мг) приводили к снижению системной экспозиции терифлуноמידа приблизительно на 40%. Во время лечения терифлуноמידом рифампицин и другие известные индукторы CYP и ферменты белков, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и зверобой, продырявленный следует назначать с осторожностью.

Колестирамин или активированный уголь

Не рекомендован одновременный прием терифлуноמידа и колестирамина или активированного угля, поскольку это ведёт к быстрому и существенному уменьшению концентрации терифлуноמידа в плазме крови, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение терифлуноמידа. Считается, что механизм ускоренного выведения обусловлен прерыванием печеночно - кишечной рециркуляции терифлуноמידа и/или желудочно-кишечным диализом терифлуноמידа.

Взаимодействия, связанные с влиянием терифлуноמידа на фармакокинетику других лекарственных средств

Воздействие терифлуноמידа на субстрат CYP2C8

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

Воздействие терифлуноמידа на пероральные контрацептивы

На фоне приема повторных доз терифлуноמידа было отмечено увеличение средних значений C_{max} и AUC₀₋₂₄ для этинилэстрадиола (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и C_{min} и AUC₀₋₂₄ левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). Хотя не ожидается, что взаимодействие с терифлуноמידом окажет неблагоприятное воздействие на эффективность пероральных контрацептивов, следует его учитывать при выборе и коррекции доз пероральных контрацептивов при их комбинации с терифлуноמידом.

Воздействие терифлуноמידа на субстрат изофермента CYP1A2

Прием повторных доз терифлуноמידа снижал средние значения C_{max} и AUC кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, что позволяет предположить, что терифлуноמיד in vivo является слабым индуктором изофермента CYP1A2. В связи с этим лекарственные препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP1A2 (такие как дулосетрон, алосетрон, теофиллин и тизанидин), следует применять с осторожностью во время лечения терифлуноמידом, поскольку это может привести к снижению эффективности этих препаратов.

Воздействие терифлуноמידа на варфарин

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

Влияние терифлуноמידа на субстраты переносчиков органических анионов 3 (POA3)

На фоне курсового приема терифлуноמידа наблюдается увеличение C_{max} и AUC (1,43 и 1,54-кратное, соответственно) цефаклора, что свидетельствует в пользу того, что in vivo терифлуноמיד является ингибитором POA3. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении терифлуноמידа и субстратов POA3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрекат и зидовудин.

Влияние терифлуноמידа на субстраты BCRP и/или транспортирующие органические анионы полпептиды В1 и В3 (OATP1B1/В3)

На фоне приема повторных доз терифлуноמידа наблюдалась 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 НМС-СоА редуктазы. Рекомендуется 50% снижение дозы розувастатина при его одновременном приеме с терифлуноמידом. Другие субстраты BCRP (такие как метотрекат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) и субстраты семейства OATP, особенно ингибиторы НМС-СоА редуктазы (такие как симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрекат, натеглинд, репаглинд, рифампицин) одновременно с терифлуноמידом 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 терифлуноמידа на субстраты изоферментов CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6

Прием терифлуноמידа не оказывал влияния на фармакокинетику S-варфарина (субстрата изофермента CYP2B6), мидазолама (субстрата изофермента CYP3A), су-варфарина (субстрата изофермента CYP2C9), омегаразола (субстрата изофермента CYP2C19) и метопролола (субстрата изофермента CYP2D6).

Особые указания

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

Мониторинг

До начала лечения следует провести следующие исследования:

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

Во время лечения терифлуноמידом 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 3-5 раз превышающих ВГН, мониторинг следует проводить еженедельно.
- в случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекции) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.

Процедура ускоренного выведения терифлуноמידа из организма

Терифлуноמיד 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 возможно с помощью процедуры ускоренного выведения терифлуноמידа, описанной в разделе «Фармакокинетика», приводящей к снижению более чем на 98% концентрации терифлуноמידа в плазме крови.

Печеночная недостаточность

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

Терифлуноמיד противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

У пациентов, принимавших терифлуноמיד, 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 терифлуноמידа 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 терифлуноמידа.

Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения терифлуноמידом. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения терифлуноמידа. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда терифлуноמיד применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене терифлуноמידа следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающем ВГН. Следует контролировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии терифлуноמידом, 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 терифлуноמידа необходимо досрочно прекратить прием препарата и начать процедуру ускоренного выведения (см. раздел «Фармакокинетика»), а также проводить еженедельный мониторинг активности печеночных ферментов вплоть до их нормализации. Если развитие печеночной недостаточности вследствие приема терифлуноמידа признано маловероятным, так как была выявлена другая вероятная причина, можно рассматривать возобновление терапии терифлуноמידом 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 терифлуноמידа с другими гепатотоксическими лекарственными средствами.

Препарат Терифлуноמיד Канон необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем.

Гипопроteiнемия

Поскольку терифлуноמיד в высокой степени связывается с белками крови, в основном с альбуминами, концентрация несвязанного терифлуноמידа в плазме может повышаться у пациентов с гипопроteiнемией, например, при нефротическом синдроме. Терифлуноמיד не следует назначать пациенту с выраженной гипопроteiнемией.

Артериальное давление

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

Инфекции

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

В плацебо контролируемых исследованиях при приеме терифлуноמידа повышения частоты тяжелых инфекций не наблюдалось. Однако, с учетом иммуномодулирующего эффекта терифлуноמידа, 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 терифлуноמידа с помощью колестирамина или активированного угля.

Пациенты, принимающие препарат Терифлуноמיד Канон, должны немедленно сообщить о симптомах инфекций врачу. Пациентам с активными острыми и хроническими инфекциями не следует начинать лечение терифлуноמידом до полного излечения. Прием препарата Терифлуноמיד Канон не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушающих со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.

Безопасность терифлуноמידа 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 препарата Терифлуноמיד Канон необходимо пройти соответствующее лечение.

Нарушения функции легких

В клинических исследованиях терифлуноמידа не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При пострегистрационном применении терифлуноמידа наблюдались развитие интерстициальных болезней легких, включая острый интерстициальный пневмонит.

Во время лечения лефлунонимдом, активным метаболитом которого является терифлуноמיד, сообщалось о развитии интерстициальных болезней легких, обострени 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 терифлуноמידа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Гематологические нарушения

В плацебо контролируемых исследованиях наблюдалось уменьшение среднего количества лейкоцитов в крови приблизительно на 15% от исходного уровня (главным образом, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и количества тромбоцитов приблизительно на 10%. Перед началом терапии препаратом Терифлуноמיד Канон и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии терифлунонимдомом 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 терифлуноמידа. В случае развития указанных нежелательных реакций для уменьшения концентрации терифлуноמידа в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуноמידа.

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

Кожные реакции

В ходе клинических исследований терифлуноמידа не было выявлено ни одного случая развития тяжелых кожных реакций. Такие случаи, включая развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, редко наблюдались при пострегистрационном применении препарата.

У пациентов, получавших лефлунонимд, исходное соединение, главным метаболитом которого является терифлуноמיד, также сообщалось об очень редких случаях развития лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

В случае появления язвенного стоматита при терапии терифлунонимдомом следует прекратить. Если возникает подозрение, что наблюдаемые со стороны кожи и/или слизистых оболочки реакции принимают характер тяжелых генерализованных кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза - синдрома Лајелла), прием терифлуноמידа и любых других препаратов, потенциально вызывающих подобные реакции, необходимо прекратить и следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлунонимдомом. В таких случаях пациентам не должны возобновлять лечение терифлунонимдомом (см. раздел «Противопоказания»).

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

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимавших терифлунонимд, 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 разрешалась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего терифлунонимд, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата и проведении процедуры ускоренного выведения терифлунонимдомом.

Вакцинация

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

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия

Поскольку лефлунонимд является исходным соединением терифлунонимдомом, одновременный прием терифлунонимдомом с лефлунонимдомом не рекомендован.

Одновременное применение терифлунонимдомом с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, не изучалось. Исследования по безопасности, в которых терифлунонимд принимался одновременно с интерфероном бета или с глатирамером 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 препарат Терифлунонимд Канон или с препарата Терифлунонимд Канон

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

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

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 терифлунонимдомом в течение этого временного интервала может привести к одновременной системной экспозиции финголимода и терифлунонимдомом. Это может приводить к аддитивному воздействию на иммунную систему. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии финголимодом на терапию препаратом Терифлунонимд Канон.

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 препаратом Терифлунонимд Канон в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у некоторых пациентов может быть и дольше), начало другой терапии приведет к одновременной системной экспозиции с препаратом Терифлунонимд Канон. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.

Лактоза

Поскольку таблетки препарата Терифлунонимд Канон содержат лактозу, пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами

Терифлунонимд 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 занятый другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг.
По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40, 42 или 56 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 7, 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С