

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОБАДЖІО⁰

(AUBAGIO⁰)

Склад:

діюча речовина: терифлуномід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить терифлуноміду 14 мг;

допоміжні речовини: ядро таблетки: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка таблетки: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: блідо-блакитні п'ятикутні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з відтиском вмісту діючої речовини у вигляді цифри «14» з одного боку та вигравіюваним корпоративним логотипом з іншого.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресанти. Терифлуномід.

Код АТХ L04A A31.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Терифлуномід – імуномодуючий засіб з протизапальними властивостями, що селективно та оборотно інгібує мітохондріальний фермент дигідрооротатдегідрогеназу (ДГО-ДГ), необхідний для *de novo* синтезу піримідину. Внаслідок цього терифлуномід зменшує проліферацію клітин, які діляться, що потребують *de novo* синтезу піримідину для свого розвитку. Точний механізм, за рахунок якого терифлуномід реалізує свій терапевтичний ефект щодо розсіяного склерозу (РС), не до кінця зрозумілий, але він опосередковується зменшенням кількості лімфоцитів.

Фармакодинамічні ефекти.

Імунна система. Вплив на кількість імунокомпетентних клітин в крові: у плацебо-контрольованих дослідженнях терифлуномід у дозі 14 мг один раз на добу викликав легке зменшення кількості лімфоцитів — у середньому менш ніж на $0,3 \times 10^9/\text{л}$ — протягом перших 3 місяців лікування, після чого цей рівень зберігався до кінця лікування.

Потенціал щодо подовження інтервалу QT. У плацебо-контрольованому комплексному дослідженні інтервалу QT, що проводилось за участю здорових добровольців, терифлуномід у середній рівноважній концентрації не проявляв жодного потенціалу щодо подовження інтервалу QTcF порівняно з плацебо: найбільша відмінність між середньою величиною цього показника на тлі прийому терифлуноміду та плацебо у відповідні моменти часу становила 3,45 мс з верхньою межею 90 % ДІ 6,45 мс.

Вплив на функцію ниркових каналців. У плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів, яких лікували терифлуномідом, спостерігалось зменшення рівня сечової кислоти в сироватці крові в середньому в діапазоні від 20 % до 30 % порівняно з тими, хто отримував плацебо. Середнє зниження вмісту фосфору в сироватці крові становило близько 10 % у групі прийому терифлуноміду порівняно з плацебо. Ці ефекти розглядаються як пов'язані з посиленням ниркового каналцевого виведення і не пов'язані зі змінами у функціях клубочків.

Клінічна ефективність та безпека.

Ефективність препарату Обаджіо® була продемонстрована у двох плацебо-контрольованих дослідженнях — TEMSO і TOWER, в яких оцінювався прийом терифлуноміду в дозах 7 мг та 14 мг один раз на добу пацієнтами з рецидивуючим розсіяним склерозом (PPC).

У дослідженні TEMSO загалом 1088 пацієнтів з PPC рандомізували для прийому або терифлуноміду у дозах 7 мг (n = 366) чи 14 мг (n = 359), або плацебо (n = 363) протягом періоду тривалістю 108 тижнів. Усі пацієнти були з підтвердженим діагнозом РС (на основі критеріїв МакДональда, 2001 р.) з рецидивуючим клінічним перебігом, з прогресуванням або без нього, та мали принаймні 1 рецидив протягом року, що передувало дослідженню, або принаймні 2 рецидиви протягом 2 років, що передували дослідженню. На момент включення у дослідження пацієнти отримали $\leq 5,5$ бала за Розширеною шкалою оцінки вираженості інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Середній вік учасників дослідження становив 37,9 року. У більшості пацієнтів був діагностований розсіяний склероз рецидивуючо- ремітуючого перебігу (91,5 %), але у невеликої підгрупи пацієнтів був вторинно-прогресуючий (4,7 %) або прогресуючий рецидивуючий розсіяний склероз (3,9 %). Середня кількість рецидивів протягом року до включення пацієнтів у дослідження становила 1,4, при цьому у 36,2 % пацієнтів на початковому рівні виявлялися контрастовані гадолінієм вогнища ураження. Медіана кількості балів за шкалою EDSS на початковому рівні становила 2,50, при цьому у 249 пацієнтів (22,9 %) кількість балів за шкалою EDSS на початковому рівні становила $> 3,5$. Середня тривалість захворювання від часу появи перших симптомів становила 8,7 року. Більшість пацієнтів (73 %) не отримували препаратів, що змінюють перебіг розсіяного склерозу, протягом 2 років до включення у дослідження. Результати дослідження показано в таблиці 1.

У дослідженні TOWER загалом 1169 пацієнтів з PPC рандомізували для прийому або терифлуноміду у дозах 7 мг (n = 408) чи 14 мг (n = 372), або плацебо (n = 389) протягом періодів різної тривалості, які закінчилися через 48 тижнів після рандомізації останнього пацієнта. Усі пацієнти були з підтвердженим діагнозом РС (на основі критеріїв МакДональда, 2005 р.) з рецидивуючим клінічним перебігом, з прогресуванням або без нього, та мали

принаймні 1 рецидив протягом року, що передував дослідженню, або принаймні 2 рецидиви протягом 2 років, що передували дослідженню. На момент включення у дослідження пацієнти мали $\leq 5,5$ бала за Розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Середній вік учасників дослідження становив 37,9 роки. У більшості пацієнтів був розсіяний склероз рецидивуючо-ремітуючого перебігу (97,5 %), але у невеликій підгрупі пацієнтів був вторинно-прогресуючий (0,8 %) або прогресуючий рецидивуючий розсіяний склероз (1,7 %). Середня кількість рецидивів протягом року до включення пацієнтів у дослідження становила 1,4. Щодо наявності контрастованих гадолінієм вогнищ ураження на початковому рівні дані відсутні. Медіана кількості балів за шкалою EDSS на початковому рівні становила 2,50, при цьому у 298 пацієнтів (25,5 %) кількість балів за шкалою EDSS на початковому рівні становила $> 3,5$. Середня тривалість захворювання від часу появи перших симптомів становила 8 років. Більшість пацієнтів (67,2 %) не отримували препарат, що змінюють перебіг розсіяного склерозу протягом, 2 років до включення у дослідження. Результати дослідження показані в таблиці 1.

Таблиця 1

Основні результати для схваленої дози (дані для популяції пацієнтів, що були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу препарату [ІТТ])

Показник	Дослідження TEMSO		Дослідження TOWER	
	Герифлуномід 14 мг	Плацебо	Герифлуномід 14 мг	Плацебо
N	358	363	370	388
Клінічні кінцеві точки				
Річна частота рецидивів	0,37	0,54	0,32	0,50
Різниця ризиків (ДІ _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Кількість пацієнтів без рецидивів на тиждень 108	56,5%	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Відношення ризиків (ДІ _{95%})	0,72 (0,58, 0,89)**		0,63 (0,50, 0,79)****	
Рівень стійкого прогресування інвалідизації протягом 3 місяців на тиждень 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Відношення ризиків (ДІ _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Рівень стійкого прогресування інвалідизації протягом 6 місяців на тиждень 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Відношення ризиків (ДІ _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	

Кінцеві точки за критеріями МРТ			
Зміна ТЗ на тиждень 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21	Не оцінювалися
Зміна порівняно з плацебо	67 %***		
Середня кількість контрастованих гадолінієм вогнищ ураження на Тиждень 108	0,38	1,18	
Зміна порівняно з плацебо (ДІ _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****		
Кількість унікальних активних вогнищ ураження на одне томографічне зображення	0,75	2,46	
Зміна порівняно з плацебо (ДІ _{95%})	69 % (59 %; 77 %)****		

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 порівняно з плацебо

¹ТЗ — тяжкість захворювання: загальний об'єм вогнищ ураження (Т2 і Т1, гіпоінтенсивних) у мілілітрах.

Ефективність терапії пацієнтів з високою активністю захворювання

У дослідженні TEMSO був відзначений стабільний ефект лікування щодо частоти рецидивів та рівня стійкого прогресування інвалідизації протягом 3 місяців у підгрупі пацієнтів з високою активністю захворювання (n = 127). Згідно з особливостями дизайну дослідження висока активність захворювання визначалася як 2 рецидиви або більше протягом 1 року у разі наявності на МРТ головного мозку 1 контрастованого гадолінієм вогнища ураження або більше. У дослідженні TOWER подібний аналіз підгруп не виконувався, оскільки у цьому дослідженні не отримували дані МРТ. Відсутні дані щодо кількості пацієнтів, у яких не відзначалося відповіді на повний та належний курс лікування бета-інтерфероном (зазвичай не менше 1 року лікування), які мали принаймні 1 рецидив протягом попереднього року на тлі отримання лікування та у яких на МРТ головного мозку відзначалося принаймні

9 гіпоінтенсивних вогнищ ураження у режимі Т2 або принаймні 1 контрастоване гадолінієм вогнище ураження, а також щодо кількості пацієнтів, у яких частота рецидивів протягом року, що передував дослідженню, не змінилася або збільшилася порівняно з попередніми 2 роками.

Дослідження TOPIC було подвійно сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, у якому оцінювали терапію терифлуномідом у дозах 7 мг і 14 мг один раз на добу протягом періоду тривалістю до 108 тижнів у пацієнтів з першим клінічним проявом демієлінізуючого процесу (середній вік пацієнтів становив 32,1 року). Первинною кінцевою точкою був час до виникнення другого клінічного епізоду (рецидиву). Загалом 618 пацієнтів рандомізували для прийому або терифлуноміду у дозах 7 мг (n = 205) чи 14 мг (n = 216), або плацебо (n = 197). Ризик другого клінічного епізоду протягом 2 років становив 35,9 % у групі плацебо і 24,0 % у групі прийому терифлуноміду в дозі 14 мг (відношення ризиків: 0,57, 95 % довірчий інтервал: 0,38–0,87, p = 0,0087). Результати дослідження TOPIC підтвердили ефективність терифлуноміду при рецидивуючо-ремітуючому розсіяному склерозі (РРС), у тому числі на ранній стадії РРС з першим клінічним проявом демієлінізуючого процесу і дисемінуванням вогнищ ураження на МРТ за часом та локалізацією.

Ефективність терифлуноміду порівнювалася з ефективністю підшкірного введення

бета-1а-інтерферону (у рекомендованій дозі — 44 мкг тричі на тиждень) у 324 рандомізованих пацієнтів у дослідженні (TENERE) з мінімальною тривалістю лікування 48 тижнів (максимальною — 114 тижнів). Первинною кінцевою точкою був ризик неуспішності лікування (підтверджений рецидив або остаточне припинення лікування досліджуваним препаратом залежно від того, що настає раніше). Кількість пацієнтів, яким було остаточне припинено лікування досліджуваним препаратом, у групі прийому терифлуноміду 14 мг становила 22 зі 111 пацієнтів (19,8 %), і причинами цього були побічні реакції (10,8 %), відсутність ефективності (3,6 %), інші причини (4,5 %) та неможливість проведення спостереження за пацієнтом (0,9 %). Кількість пацієнтів, яким було остаточне припинено лікування досліджуваним препаратом, у групі підшкірного введення інтерферону бета-1а становила 30 зі 104 пацієнтів (28,8 %), і причинами цього були побічні реакції (21,2 %), відсутність ефективності (1,9 %), інші причини (4,8 %) та незадовільне дотримання протоколу дослідження (1 %). За первинною кінцевою точкою застосування терифлуноміду у дозі 14 мг/добу не мало переваг перед застосуванням бета-1а-інтерферону: відсоток пацієнтів з неуспішністю лікування через 96 тижнів, розрахований методом Каплана–Мейєра, становив 41,1 % порівняно з 44,4 % (у групі прийому терифлуноміду у дозі 14 мг порівняно з групою прийому бета-1а-інтерферону, $p = 0,5953$).

Педіатрична популяція.

Європейське агентство з лікарських засобів звільнило виробника від зобов'язання надати результати досліджень застосування препарату Обаджіо® дітям віком від народження до менше 10 років для лікування розсіяного склерозу (інформація щодо застосування препарату дітям наведена в розділі «Спосіб застосування та дози»). Європейське агентство з лікарських засобів надало виробнику відтермінування щодо зобов'язання надавати результати досліджень застосування препарату Обаджіо® в одній чи в кількох підгрупах педіатричної популяції для лікування розсіяного склерозу (інформація щодо застосування препарату дітям наведена в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Медіана часу до досягнення максимальної концентрації у плазмі крові після багатократного перорального прийому терифлуноміду становить від 1 до 4 годин після застосування дози; біодоступність препарату є високою (близько 100 %).

Їжа не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику терифлуноміду.

На основі середніх прогнозованих фармакокінетичних показників, обчислених за результатами популяційного фармакокінетичного аналізу (ПопФК) з використанням даних щодо здорових добровольців та пацієнтів з РС, рівноважна концентрація препарату досягається повільно (приблизно протягом 100 днів, 3,5 місяця, до досягнення 95 % рівноважної концентрації), а розраховане відношення кумуляції AUC становить приблизно 34.

Розподіл.

Терифлуномід значною мірою зв'язується з білками плазми крові (>99 %), імовірно, з альбуміном, і розподіляється переважно у плазмі. Об'єм розподілу після однократного внутрішньовенного введення препарату становить 11 л. Проте цей рівень, найімовірніше, є заниженим, оскільки у щурів спостерігався значний розподіл в органи.

Біотрансформація

Терифлуномід помірно метаболізується і є єдиною сполукою, що виявляється у плазмі крові. Основним шляхом біотрансформації терифлуноміду є гідроліз; менш значущим шляхом – окислення. Другорядні метаболічні шляхи включають окислення, N-ацетилювання та сульфатне кон'югування.

Елімінація.

Терифлуномід екскретується у шлунково-кишковий тракт переважно з жовчю у вигляді незміненого лікарського препарату, найбільш імовірно, шляхом прямої секреції. Терифлуномід є субстратом ефлюксного транспортера BCRP, що може брати участь у прямій секреції. Протягом 21-го дня 60,1 % введеної дози екскретується з калом (37,5 %) та сечею (22,6 %). Після процедури швидкого виведення з використанням холестираміну виводиться ще 23,1 % (переважно з калом). За результатами індивідуального прогнозу фармакокінетичних показників з використанням ПопФК моделі терифлуноміду, у здорових добровольців та пацієнтів з РС медіана термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2z}$) становила приблизно 19 днів після багатократного прийому препарату у дозі 14 мг. Після однократного внутрішньовенного введення загальний кліренс терифлуноміду становить 30,5 мл/год.

Процедура прискореного виведення: холестирамін та активоване вугілля.

Виведення терифлуноміду з кровообігу можна прискорити, застосувавши холестирамін або активоване вугілля, які, як вважається, блокують процеси реабсорбції в кишечнику. Концентрації терифлуноміду, які визначалися під час 11-денної процедури прискорення виведення терифлуноміду з прийомом 8 г холестираміну тричі на добу, 4 г холестираміну тричі на добу або 50 г активованого вугілля двічі на добу після припинення лікування терифлуномідом, продемонстрували ефективність цих режимів для прискорення виведення терифлуноміду, що забезпечували зменшення концентрації терифлуноміду у плазмі крові більш ніж на 98 %; при цьому холестирамін діяв швидше, ніж активоване вугілля. Після відміни терифлуноміду та призначення холестираміну у дозі 8 г тричі на добу концентрації терифлуноміду в плазмі крові зменшилися на 52 % на кінець дня 1, на 91 % на кінець дня 3, на 99,2 % на кінець дня 7 і на 99,9 % на кінець дня 11. Вибір однієї з цих трьох процедур прискорення виведення препарату визначається переносимістю пацієнта. Якщо холестирамін у дозі 8 г тричі на добу переноситься погано, можна призначити холестирамін у дозі 4 г тричі на добу. Як альтернатива може також використовуватись активоване вугілля (ці 11 днів не обов'язково мають бути послідовними, якщо немає потреби у швидкому зниженні концентрації терифлуноміду у плазмі крові).

Лінійність/нелінійність.

Системна експозиція після перорального прийому терифлуноміду в дозах від 7 до 14 мг зростає пропорційно до дози.

Характеристики в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти чоловічої/жіночої статі, пацієнти літнього віку, педіатричні пацієнти. За результатами ПопФК аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з РС виявлено декілька індивідуальних факторів варіабельності фармакокінетики препарату: вік, маса тіла, стать, расова приналежність та рівні альбуміну і білірубину. Проте вплив цих факторів на фармакокінетику препарату залишається обмеженим (≤ 31 %).

Печінкова недостатність. Легке та помірне порушення функції печінки не впливає на фармакокінетику терифлуноміду. У зв'язку з цим корекція дози для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки не передбачена. Проте терифлуномід протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою дисфункцією (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Тяжке порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику терифлуноміду. У зв'язку з цим корекція дози для пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції нирок не передбачена.

Доклінічні дані з безпеки. При багатократному пероральному застосуванні терифлуноміду мишам, щурам та собакам протягом періоду тривалістю до 3, 6 та 12 місяців відповідно було з'ясовано, що основними органами-мішенями токсичності препарату були червоний кістковий мозок, лімфоїдні органи, порожнина рота/шлунково-кишковий тракт, репродуктивні органи і підшлункова залоза. Також спостерігались ознаки окислювального впливу на еритроцити. Анемія, зменшення кількості тромбоцитів та ефекти з боку імунної системи, що включали лейкопенію, лімфопенію та вторинні інфекції, були пов'язані з впливом на червоний кістковий мозок та/або лімфоїдні органи. Більшість ефектів є відображенням основного механізму дії сполуки (інгібування поділу клітин). Тварини більш чутливі до фармакологічних і, відповідно, до токсичних ефектів терифлуноміду, ніж людина. Внаслідок цього у тварин токсичні ефекти препарату спостерігалися при рівнях експозиції, що є еквівалентними таким у людини при застосуванні терапевтичних доз або нижчими.

Терифлуномід не був мутагенним *in vitro* або кластогенним *in vivo*. Кластогенність, виявлена *in vitro*, розглядалась як непрямий ефект, пов'язаний з дисбалансом нуклеотидного пулу внаслідок фармакологічних ефектів інгібування ДГО-ДГ. Другорядний метаболіт ТФМА (4-трифторметиланілін) спричиняв мутагенність та кластогенність *in vitro*, але не *in vivo*.

Ознак канцерогенності препарату у щурів та мишей не виявлено.

Фертильність у щурів не зазнавала змін, незважаючи на небажаний вплив терифлуноміду на репродуктивні органи самців, у тому числі зменшення кількості сперматозоїдів. У потомства самців щурів, яким терифлуномід вводили до спарювання з інтактними самками, не спостерігалось зовнішніх вад розвитку. Терифлуномід був ембріотоксичним у щурів та кролів при застосуванні у дозах, що знаходяться в межах терапевтичного діапазону для застосування людині. При введенні терифлуноміду вагітним самкам щурів впродовж гестації та під час лактації також спостерігався небажаний вплив на потомство. Ризик ембріофетальної токсичності у результаті прийому терифлуноміду батьком дитини вважається низьким. Очікується, що розрахована плазмова експозиція у жінок в результаті передачі препарату через сім'я пацієнта, який отримує лікування препаратом, буде у 100 разів нижчою, ніж плазмова експозиція після перорального прийому 14 мг терифлуноміду.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Обаджіо® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим

розсіяним склерозом (РС) (у розділі «Фармакодинаміка» наведена важлива інформація про популяцію пацієнтів, для якої була визначена ефективність лікування).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелік яких наведено у розділі «Склад».

Тяжке порушення функції печінки (клас С за з класифікацією Чайлда–П'ю).

Вагітність. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування терифлуномідом і після його закінчення, поки рівень препарату у плазмі крові залишається вище 0,02 мг/л (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Необхідно виключити вагітність до початку лікування препаратом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжкі імунодефіцитні стани, наприклад синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Значущі порушення функції червоного кісткового мозку або значуща анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія.

Тяжка активна інфекція, до одужання (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжке порушення функції нирок, що потребує діалізу, оскільки досвід клінічного застосування препарату за таких обставин наразі недостатній.

Тяжка гіпопротеїнемія, наприклад, при нефротичному синдромі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зумовлений фармакокінетичною взаємодією вплив інших речовин на терифлуномід.

Основним шляхом біотрансформації терифлуноміду є гідроліз, менш значущим шляхом – окислення.

Потужні індуктори цитохрому P450 (CYP) і транспортерів. При одночасному багатократному введенні (600 мг один раз на добу протягом 22 днів) рифампіцину (індуктор CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), що також є індуктором ефлюксних транспортерів Р-глікопротеїну [P-gp] та білка резистентності раку молочної залози [breast cancer resistant protein, BCRP], і застосуванні терифлуноміду (однократний прийом у дозі 70 мг) спостерігалось зменшення експозиції терифлуноміду приблизно на 40 %. Рифампіцин та інші відомі потужні індуктори CYP і транспортерів, такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн та звіробій, необхідно з обережністю використовувати під час лікування терифлуномідом.

Холестирамін або активоване вугілля. Рекомендується, щоб пацієнтам, які отримують

терифлуномід, не призначався холестирамін або активоване вугілля, оскільки це призводить до швидкого та суттєвого зниження концентрації терифлуноміду у плазмі крові, за винятком випадків, коли прискорене виведення препарату з організму є бажаним. Вважається, що механізм цього ефекту зумовлений припиненням ентерогепатичної рециркуляції терифлуноміду та/або шлунково-кишковим діалізом терифлуноміду.

Зумовлений фармакокінетичною взаємодією вплив терифлуноміду на інші речовини.

Вплив терифлуноміду на субстрати CYP2C8: репаглінід. Після багатократного прийому терифлуноміду спостерігалось збільшення середніх рівнів C_{max} і AUC репаглініду (в 1,7 та 2,4 раза відповідно), що свідчить про інгібуючий вплив терифлуноміду на CYP2C8 *in vivo*. У зв'язку з цим лікарські засоби, метаболізм яких опосередковується ферментом CYP2C8, такі як репаглінід, паклітаксел, піоглітазон або розиглітазон, необхідно застосовувати з обережністю під час лікування терифлуномідом.

Вплив терифлуноміду на пероральні контрацептиви: 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу. Після багатократного прийому терифлуноміду спостерігалось зростання середніх значень C_{max} і AUC₀₋₂₄ етинілестрадіолу (у 1,58 та 1,54 раза відповідно) та C_{max} і AUC₀₋₂₄ левоноргестрелу (в 1,33 та 1,41 раза відповідно). Хоча небажаного впливу цієї взаємодії з терифлуномідом на ефективність пероральних контрацептивів не очікується, його слід враховувати при виборі перорального контрацептиву або підборі його дози при застосуванні в комбінації з терифлуномідом.

Вплив терифлуноміду на субстрат CYP1A2: кофеїн. Після багатократного прийому терифлуноміду спостерігалось зниження середніх значень C_{max} та AUC кофеїну (субстрату CYP1A2) на 18 % та 55 % відповідно, що свідчить про те, що терифлуномід може бути слабким індуктором CYP1A2 *in vivo*. У зв'язку з цим лікарські засоби, метаболізм яких опосередковується ферментом CYP1A2 (такі як дулоксетин, алосетрон, теофілін та тизанідин), слід застосовувати з обережністю під час лікування терифлуномідом, оскільки він може зумовити зниження ефективності цих препаратів.

Вплив терифлуноміду на варфарин. Після багатократного прийому терифлуноміду не спостерігалось впливу на фармакокінетику S-варфарину, що свідчить про те, що терифлуномід не є ані інгібітором, ані індуктором CYP2C9. Проте при одночасному застосуванні терифлуноміду і варфарину відзначалось зниження максимального міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на 25% порівняно з таким на фоні монотерапії варфарином. У зв'язку з цим при одночасному прийомі варфарину з терифлуномідом рекомендується ретельний контроль і моніторинг МНВ.

Вплив терифлуноміду на субстрати транспортеру органічних аніонів 3 (OAT3). Після багатократного прийому терифлуноміду спостерігалось збільшення середніх рівнів C_{max} і AUC цефаклору (в 1,43 та 1,54 раза відповідно), що свідчить про інгібуючий вплив терифлуноміду на OAT3 *in vivo*. У зв'язку з цим рекомендовано дотримуватися обережності при одночасному призначенні терифлуноміду та субстратів OAT3, таких як цефаклор, бензилпеніцилін, ципрофлоксацин, індометацин, кетопрофен, фуросемід, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Вплив терифлуноміду на субстрати BCRP та/або поліпептидних транспортерів органічних аніонів B1 і B3 (OATP1B1/B3). Після багатократного прийому терифлуноміду спостерігалось збільшення середніх рівнів C_{max} і AUC розувастатину (в 2,65 та 2,51 раза відповідно). Проте не

було відзначено будь-якого помітного впливу цього збільшення експозиції розувастатину у плазмі крові на активність ГМГ-КоА (гідроксиметилглутарил-коензим А) редуктази. При одночасному призначенні з терифлуномідом рекомендується зниження дози розувастатину на 50 %. Одночасне застосування із терифлуномідом інших субстратів BCRP (наприклад метотрексату, топотекану, сульфасалазину, даунорубіцину, доксорубіцину) та транспортерів OATP, особливо інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (наприклад симвастатину, аторвастатину, правастатину, метотрексату, натеглініду, репаглініду, рифампіцину), вимагає обережності. За пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо появи симптомів надмірних концентрацій цих лікарських засобів в крові та зважувати доцільність зниження їх дози.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб містить натрію крохмальгліколят (тип А). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Моніторинг

До лікування.

До початку лікування терифлуномідом необхідно оцінити такі показники:

- артеріальний тиск;
- рівень аланінамінотрансферази/ сироваткової глутамат-піруват-трансамінази (АЛТ/СГПТ);
- розгорнутий загальний аналіз крові, у т.ч. лейкоцитарна формула та визначення вмісту тромбоцитів.

Під час лікування. Під час лікування терифлуномідом необхідно контролювати такі показники:

- артеріальний тиск (періодично перевіряти);
- рівень аланінамінотрансферази/ сироваткової глутамат-піруват-трансамінази (АЛТ/СГПТ). Печінкові ферменти слід оцінювати кожні два тижні протягом перших 6 місяців лікування, потім через кожні 8 тижнів або при виникненні клінічних симптомів, таких як нез'ясована нудота, блювання, біль у животі, втома, анорексія або жовтяниця та/або темна сеча. При підвищенні рівня АЛТ (СГПТ) у 2–3 рази вище верхньої межі норми слід проводити моніторинг щотижня;
- у ході лікування необхідно виконувати розгорнутий загальний аналіз крові з огляду на виникнення симптомів (наприклад, при інфекціях).

Процедура прискореного виведення.

Терифлуномід повільно виводиться з плазми крові. Без застосування процедури прискореного виведення необхідно в середньому 8 місяців для досягнення плазмових концентрацій нижче 0,02мг/л, хоча через індивідуальну варіабельність кліренсу діючої речовини цей процес може тривати до 2 років. Процедуру прискореного виведення можна застосовувати у будь-який час після припинення прийому терифлуноміду (див.

детальний опис процедури у розділах «Фармакокінетика» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вплив на печінку. У пацієнтів, які приймали терифлуномід, спостерігалось підвищення рівнів печінкових ферментів (див. розділ «Побічні реакції»). Таке підвищення виникає переважно протягом перших 6 місяців лікування.

Якщо є підозра на ураження печінки, лікування терифлуномідом необхідно припинити; питання про відміну терифлуноміду слід розглянути, якщо підтверджено підвищення рівнів печінкових ферментів більш ніж у 3 рази порівняно з ВМН. Пацієнти з уже існуючими захворюваннями печінки можуть мати підвищений ризик зростання рівнів печінкових ферментів на тлі прийому терифлуноміду і підлягають ретельному контролю щодо ознак захворювання печінки.

Цей лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем.

Гіпопротеїнемія

Оскільки терифлуномід має високу ступінь зв'язування з білками і оскільки зв'язування залежить від концентрації альбуміну, очікується підвищення концентрацій незв'язаного терифлуноміду у плазмі у пацієнтів з гіпопротеїнемією, наприклад, при нефротичному синдромі. Терифлуномід не слід застосовувати пацієнтам при тяжкій гіпопротеїнемії.

Вплив на артеріальний тиск. На тлі лікування терифлуномідом можливе підвищення артеріального тиску (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно перевіряти рівень артеріального тиску перед початком терапії терифлуномідом та періодично надалі. Підвищення артеріального тиску вимагає відповідного лікування до та під час терапії терифлуномідом.

Інфекції. У пацієнтів з тяжкими активними інфекціями слід відкласти початок терапії терифлуномідом до одужання.

У плацебо-контрольованих дослідженнях не спостерігалось підвищення частоти серйозних інфекцій на тлі лікування терифлуномідом (див. розділ «Побічні реакції»). Однак, враховуючи імуномодулюючий ефект терифлуноміду, при розвитку у пацієнта серйозної інфекції слід зважити доцільність призупинення лікування препаратом Обаджіо® і повторно оцінити його користь та ризики, перш ніж поновити терапію. З огляду на тривалий період напіввиведення препарату, можна розглянути можливість прискореного виведення за допомогою холестираміну чи активованого вугілля.

Пацієнтів, які приймають Обаджіо®, слід проінформувати про необхідність повідомляти лікарю про симптоми інфекції. Пацієнтам з активними або хронічними інфекціями не слід розпочинати лікування препаратом Обаджіо® до усунення інфекції(ій).

Безпечність застосування терифлуноміду пацієнтам з латентним туберкульозом наразі невідома, оскільки у клінічних дослідженнях з вивчення препарату не виконувалось систематичного скринінгу на туберкульоз. Пацієнтам, у яких було отримано позитивні результати скринінгу на туберкульоз, показано лікування згідно зі стандартною медичною практикою, перш ніж починати терапію препаратом Обаджіо®.

Респіраторні реакції.

У післяреєстраційний період надходили повідомлення про випадки розвитку інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ) на тлі застосування терифлуноміду.

Випадки розвитку ІЗЛ та погіршення перебігу вже існуючого ІЗЛ спостерігалися під час лікування лефлуномідом – сполукою-попередником терифлуноміду. Цей ризик зростає у пацієнтів, у яких в анамнезі відзначається ІЗЛ на тлі лікування лефлуномідом.

ІЗЛ може розвиватися гостро у будь-який момент під час терапії і мати різні клінічні прояви.

ІЗЛ може призводити до летального наслідку. Поява або погіршення існуючих легеневих симптомів, таких як стійкий кашель та задишка, можуть бути підставою для відміни терапії та для подальшого обстеження, якщо таке показано. У разі необхідності припинення лікування препаратом потрібно розглянути доцільність проведення процедури прискореного його виведення.

Вплив на кровотворення. Відзначалося зменшення кількості лейкоцитів у середньому на менш ніж 15 % від початкового рівня (див. розділ «Побічні реакції»). Як запобіжний захід необхідно незадовго до початку лікування препаратом Обаджіо® отримати результати розгорнутого загального аналізу крові, в тому числі з лейкоцитарною формулою та визначенням вмісту тромбоцитів, і виконувати розгорнутий загальний аналіз крові під час терапії препаратом Обаджіо® з огляду на клінічні ознаки та симптоми (наприклад, у разі розвитку інфекції).

У пацієнтів з уже існуючою анемією, лейкопенією та/або тромбоцитопенією, а також у пацієнтів з порушенням функції червоного кісткового мозку чи з ризиком пригнічення функції червоного кісткового мозку зростає ризик розвитку розладів кровотворення. Якщо виникають такі ефекти, слід зважити доцільність застосування процедури прискореного виведення (див. нижче «Процедура прискореного виведення») для зниження рівня терифлуноміду у плазмі крові.

У разі розвитку тяжких гематологічних реакцій, у тому числі панцитопенії, необхідно відмінити препарат Обаджіо® та усі супутні мієлосупресивні засоби і зважити доцільність застосування процедури прискореного виведення терифлуноміду.

Шкірні реакції. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій (у тому числі синдром Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу).

У пацієнтів, які отримували лефлуномід (сполуку-попередник терифлуноміду), також спостерігалися дуже рідкісні випадки реакції на лікарський засіб з боку шкіри з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

У разі розвитку виразкового стоматиту терифлуномід необхідно відмінити. Якщо у пацієнта спостерігаються реакції з боку шкіри та/або слизових оболонок, які є підозрілими щодо розвитку тяжкої генералізованої серйозної шкірної реакції (синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз – синдром Лайелла), необхідно відмінити терифлуномід та усі інші засоби, з якими може бути пов'язана така реакція, та негайно розпочати процедуру прискореного виведення. У таких випадках пацієнтам не можна повторно призначати терифлуномід (див. розділ «Протипоказання»).

Периферична нейропатія. Повідомлялося про випадки розвитку периферичної нейропатії у пацієнтів, які отримували препарат Обаджіо® (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості пацієнтів після відміни препарату Обаджіо® спостерігалось покращання стану. Проте

відзначалася значна варіабельність остаточної наслідків цієї побічної реакції, тобто у деяких пацієнтів нейропатія повністю усувалася, а у деяких пацієнтів залишалася стійка симптоматика. Якщо у пацієнта на тлі прийому препарату Обаджіо® розвивається підтверджена периферична нейропатія, слід зважити доцільність відміни лікування препаратом Обаджіо® та виконання процедури прискороного виведення.

Вакцинація. Два клінічні дослідження показали, що щеплення інактивованим неоантигеном (перша вакцинація) або сенсibiliзуючим антигеном (повторна вакцинація) були безпечними та ефективними під час лікування препаратом Обаджіо®. Застосування живих атенуєваних вакцин може зумовлювати ризик інфекцій, і у зв'язку з цим його слід уникати.

Імуносупресорна або імуномодулююча терапія. Оскільки лефлуномід є сполукою-попередником терифлуноміду, одночасне застосування терифлуноміду та лефлуноміду не рекомендується.

Одночасне застосування з антинеопластичними або імуносупресорними лікарськими засобами, що використовуються для лікування РС, не вивчалось. Дослідження з вивчення безпечності препарату, в яких терифлуномід протягом періоду тривалістю до одного року приймався одночасно з інтерфероном бета або з глатирамеру ацетатом, не виявили жодних специфічних пов'язаних з безпекою проблем, проте при цьому спостерігалася більш висока частота побічних реакцій порівняно з монотерапією терифлуномідом. Довгострокова безпечність таких комбінацій при лікуванні розсіяного склерозу на даний час не визначена.

Переведення з Обаджіо® на інший препарат або з іншого препарату на Обаджіо®. З огляду на клінічні дані щодо одночасного застосування терифлуноміду з інтерфероном бета або з глатирамеру ацетатом, немає необхідності у витримуванні періоду очікування у разі початку терапії терифлуномідом після застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетату чи у разі початку терапії інтерфероном бета або глатирамеру ацетатом після застосування терифлуноміду.

Через тривалий період напіввиведення наталіумабу у разі початку терапії препаратом Обаджіо® одразу ж після відміни наталіумабу протягом періоду до 2–3 місяців можлива одночасна наявність цих двох препаратів в крові та, як наслідок, одночасний прояв їхніх імунних ефектів. У зв'язку з цим слід з обережністю переводити пацієнтів з терапії наталіумабом на терапію препаратом Обаджіо®.

З огляду на період напіввиведення фінголімоду, після відміни фінголімоду необхідний 6-тижневий період без лікування для його виведення з кровообігу і 1–2-місячний період для того, щоб рівень лімфоцитів повернувся до норми. Початок лікування препаратом Обаджіо® протягом цього періоду часу призведе до одночасної наявності терифлуноміду і фінголімоду в крові. Це може зумовити адитивний вплив на імунну систему, у зв'язку з чим рекомендується дотримуватися обережності.

У пацієнтів з РС після багатократного застосування терифлуноміду у дозі 14 мг медіана термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2z}$) становила приблизно 19 днів. Якщо прийнято рішення про припинення терапії препаратом Обаджіо®, початок лікування іншим засобом протягом інтервалу тривалістю 5 періодів напіввиведення (що становить приблизно 3,5 місяців, хоча у деяких пацієнтів може бути довшим) призведе до одночасного знаходження терифлуноміду і цього засобу в крові. Це може обумовити адитивний вплив на імунну систему, у зв'язку з чим рекомендується дотримуватися обережності.

Лактоза. Оскільки таблетки Обаджіо® містять лактозу, пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів або

мальабсорбція глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Вплив на результати визначення рівнів іонізованого кальцію

При визначенні рівнів іонізованого кальцію на тлі лікування лефлуномідом та/або терифлуномідом (активний метаболіт лефлуноміду) можуть бути отримані хибно низькі значення, залежно від типу використовуваного аналізатора для визначення іонізованого кальцію (наприклад, при застосуванні аналізатора газів крові). У зв'язку з цим у пацієнтів, які отримують лефлуномід або терифлуномід, слід зважувати достовірність отриманих знижених рівнів іонізованого кальцію. У разі сумнівних результатів визначення рекомендується визначати концентрацію кальцію в крові з поправкою на загальний рівень альбуміну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування чоловікам. Ризик ембріофетальної токсичності у результаті прийому терифлуноміду батьком дитини вважається низьким (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність. Терифлуномід протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Доказові дані щодо застосування терифлуноміду вагітним жінкам наразі обмежені. За результатами досліджень на тваринах було показано токсичний вплив препарату на репродуктивну функцію (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У разі застосування у період вагітності терифлуномід може призвести до серйозних вроджених вад розвитку.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом та після його закінчення, поки концентрація терифлуноміду у плазмі крові становитиме більше 0,02 мг/л. Під час цього періоду жінки мають обговорювати зі своїм лікарем будь-які плани щодо припинення використання контрацепції або зміни методу контрацепції.

Пацієнтку необхідно проінформувати, що у разі затримки початку менструацій або при підозрі на вагітність вона має негайно звернутися до лікаря для проведення тесту на вагітність, а у випадку позитивного результату цього тесту лікар і пацієнтка повинні обговорити ризики для вагітності. Існує імовірність того, що швидке зниження рівня терифлуноміду в крові шляхом застосування процедури прискореного виведення, описаної нижче, при перших ознаках затримки менструації може зменшити ризик для плода.

Жінкам, які отримують лікування терифлуномідом та бажають завагітніти, необхідно відмінити препарат, і при цьому рекомендовано застосувати процедуру прискореного виведення з метою більш швидкого досягнення концентрацій нижче 0,02 мг/л (див. нижче).

Якщо процедуру прискореного виведення не застосовувати, можна очікувати, що рівні терифлуноміду у плазмі крові будуть залишатися вище 0,02 мг/л протягом у середньому 8 місяців, проте деяким пацієнтам може бути потрібно до 2 років для досягнення рівня плазмової концентрації нижче 0,02 мг/л. У зв'язку з цим необхідно визначити концентрацію терифлуноміду у плазмі крові, перш ніж жінка розпочне спроби завагітніти. Після того, як буде визначено концентрацію терифлуноміду в плазмі крові нижче 0,02 мг/л, його плазмову концентрацію потрібно буде визначити повторно через інтервал часу тривалістю не менше 14 днів.

Якщо результати обох досліджень плазмових концентрацій нижче 0,02 мг/л, ніякого ризику для плода не очікується.

Для отримання додаткової інформації щодо тестування зразка крові для визначення цього показника слід звертатися до власника реєстраційного посвідчення або до його місцевих представників (див. розділ «Виробник»).

Процедура прискореного виведення

Після припинення лікування терифлуномідом:

- призначати холестирамін 8 г тричі на добу протягом періоду тривалістю 11 днів або застосовувати холестирамін 4 г тричі на добу, якщо холестирамін 8 г тричі на добу погано переноситься пацієнтом;
- як альтернативу призначати по 50 г порошку активованого вугілля кожні 12 годин протягом періоду тривалістю 11 днів.

Проте після будь-якої з процедур прискореного виведення необхідно також виконати підтвердження шляхом проведення двох окремих тестів з інтервалом щонайменше 14 днів та витримати період очікування тривалістю півтора місяці між першим отриманням результату визначення плазмової концентрації нижче 0,02 мг/л та заплідненням.

І холестирамін, і порошок активованого вугілля можуть вплинути на абсорбцію естрогенів та прогестагенів таким чином, що при застосуванні пероральних контрацептивів може не гарантуватися надійна контрацепція під час процедури прискореного виведення за допомогою холестираміну або порошку активованого вугілля. Рекомендовано застосування альтернативних методів контрацепції.

Годування груддю. У дослідженнях на тваринах було виявлено екскретування терифлуноміду у грудне молоко. У зв'язку з цим жінкам, які годують дитину грудним молоком, не слід застосовувати терифлуномід.

Фертильність. Результати досліджень на тваринах не продемонстрували ніякого впливу препарату на фертильність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Хоча відповідних даних для людини не отримували, не очікується ніякого впливу препарату на фертильність чоловіків та жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив препарату Обаджіо® на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами відсутній чи незначний. У разі розвитку таких побічних реакцій, як запаморочення, що було зареєстроване на тлі застосування лефлуноміду (сполуки-попередника терифлуноміду), може погіршуватися здатність пацієнта до концентрації уваги та належної швидкості реакції. У таких випадках пацієнтам слід утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Усі невикористані лікарські препарати або їхні залишки підлягають утилізації відповідно до місцевих вимог.

Лікування слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування розсіяного склерозу.

Дозування. Рекомендована доза Обаджіо® становить 14 мг перорально один раз на добу. Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю води. Обаджіо® можна приймати незалежно від прийому їжі.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Обаджіо® необхідно з обережністю призначати пацієнтам віком від 65 років через недостатність даних щодо безпечності та ефективності застосування препарату цій популяції пацієнтів.

Ниркова недостатність. Корекція дози для пацієнтів з легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок, які не отримують діаліз, не потрібна.

Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок, які отримують діаліз, не оцінювалися. Терифлуномід протипоказаний цій популяції пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність. Для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози препарату не потрібна. Терифлуномід протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Безпечність та ефективність застосування препарату Обаджіо® дітям віком від 10 до 18 років на даний час не встановлені. Значущий досвід застосування терифлуноміду дітям віком від народження до 10 років для лікування розсіяного склерозу наразі відсутній. Даних немає.

Передозування.

Симптоми. Досвід передозування терифлуноміду або зумовленої цим препаратом інтоксикації людини відсутній. Терифлуномід у дозі 70 мг на добу призначався протягом 14 днів здоровим добровольцям. Побічні реакції узгоджувалися із профілем безпечності терифлуноміду у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Лікування. При значущому передозуванні або при наявності ознак токсичності рекомендується прийом холестираміну або активованого вугілля для прискорення виведення препарату. Рекомендована процедура виведення препарату полягає у застосуванні холестираміну у дозі 8 г тричі на добу протягом 11 днів. Якщо ця схема погано переноситься пацієнтом, можна застосовувати холестирамін у дозі 4 г тричі на добу протягом 11 днів. Як альтернативу, якщо холестирамін недоступний, також можна застосовувати активоване вугілля у дозі 50 г двічі на добу протягом 11 днів. Крім того, якщо це необхідно з причин переносимості, застосування холестираміну або активованого вугілля не обов'язково має виконуватися протягом послідовних 11 днів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Резюме профілю безпечності. Всього 2267 пацієнтів приймали терифлуномід (1155 в дозі 7 мг і 1112 в дозі 14 мг) один раз на добу з медіаною тривалості лікування 672 дні у рамках 4 плацебо-контрольованих досліджень (де 1045 і 1002 пацієнти приймали препарат у дозах 7 мг і 14 мг відповідно) та одного дослідження з активним контролем (по 110 пацієнтів у кожній групі лікування терифлуномідом) за участю пацієнтів з рецидивними формами РС (рецидивуючий розсіяний склероз, PPC).

Терифлуномід є основним метаболітом лефлуноміду. Профіль безпечності застосування лефлуноміду у пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит або псоріатичний артрит, може бути релевантним при призначенні терифлуноміду пацієнтам з РС.

Плацебо-контрольований об'єднаний аналіз проводився на основі даних щодо 2047 пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом, які приймали терифлуномід один раз на добу. У цій популяції, яку використовували для оцінки безпечності, найбільш частими побічними реакціями були: головний біль, діарея, підвищення рівня АЛТ, нудота та алопеція. Як правило, головний біль, діарея, нудота та алопеція мали легку або помірну тяжкість, були транзиторними і нечасто призводили до відміни препарату.

Табличний перелік побічних реакцій. У таблиці 2 наведено побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які приймали терифлуномід у дозах 7 мг або 14 мг, у рамках плацебо-контрольованих досліджень з вивчення препарату Обаджіо® з частотою, на $\geq 1\%$ вищою, ніж частота цих реакцій на тлі прийому плацебо. Частоту визначали за такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної частотної групи побічні реакції зазначено у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

Система-Орган-Клас	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Інфекції та паразитарні захворювання	-	Грип, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, бронхіт, синусит, фарингіт, цистит, вірусний гастроентерит, оральний герпес, інфекція зуба, ларингіт, дерматофітія стоп				Тяжкі інфекції, у тому числі сепсис ^a
З боку крові та лімфатичної системи		Нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування»), анемія	Легка тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів < 100 Г/л)			

Система-Орган-Клас	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку імунної системи		Легкі алергічні реакції				Реакції гіперчутли-вості (негайного або сповільненого типу), в тому числі анафілаксія та ангіоедема
З боку психіки З боку нервової системи	Головний біль	Тривожність Парестезія, ішіас, тунельний синдром зап'ястя	Гіперестезія, невралгія, периферична нейропатія			
З боку серця З боку судин		Посилене серцебиття Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)				
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, нудота	Біль у верхніх відділах живота, блювання, зубний біль				Інтерстицій-не захворю-вання легень Панкреатит, стоматит
Гепатобіліарні розлади	Підвищений рівень аланінаміно-трансферази (АЛТ) (див. розділ «Особливості застосування»), підвищений рівень аспартат амінотрансферази (див. розділ «Особливості застосування»)	Підвищений рівень гама-глутамілтрансфе-рази (ГГТ) (див. розділ «Особливості застосування»)				Гострий гепатит
Порушення з боку обміну речовин та харчування З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція	Висип, акне	Ураження нігтів			Дисліпідемія Тяжкі шкірні реакції ^a
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини З боку нирок та сечовивідних шляхів З боку репродуктивної системи та молочних залоз Загальні розлади та реакції у місці введення препарату Зміни при лабораторних та інструментальних дослідженнях		М'язово-скелетний біль, міалгія, артралгія Полакіурія Менорагія Біль				астенія
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		-	Пост-травматичний біль			

^aІнформація наводиться в розділі з детальним описом цих реакцій

-

Опис окремих побічних реакцій

Алопеція. Алопеція у вигляді потоншення волосся, зменшення густоти волосся, втрати волосся, асоційованого зі змінами текстури волосся або не асоційованого, спостерігалась у 13,9 % пацієнтів, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг, порівняно з 5,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків зміни описувались як дифузні або генералізовані з поширенням на всю волосисту частину голови (про повне облісіння не повідомлялось), які найчастіше виникали протягом перших 6 місяців лікування та спонтанно зникали при продовженні лікування у 121 з 139 (87,1 %) пацієнтів, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг. Кількість випадків відміни препарату у зв'язку з алопецією становила 1,3 % у групі прийому терифлуноміду в дозі 14 мг порівняно з 0,1 % у групі плацебо.

Вплив на печінку. У ході плацебо-контрольованих досліджень було виявлено:

Таблиця 3

Підвищення рівнів АЛТ (за результатами лабораторних досліджень) порівняно з початковими рівнями: популяція для оцінки безпечності у плацебо-контрольованих дослідженнях		
Показник рівня АЛТ	Плацебо (N = 997)	Терифлуномід 14 мг (N = 1002)
>3 ВМН	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ВМН	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ВМН	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
>20 ВМН	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
АЛТ >3 ВМН і загальний білірубін >2 ВМН	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

У групах пацієнтів, які отримували терифлуномід, частіше, ніж у групах плацебо, спостерігалось легке підвищення рівнів трансамінази АЛТ на рівні три-кратної ВМН або нижче. Частота підвищення рівня цього показника вище трикратної ВМН у різних групах лікування була подібною. Ці підвищення рівнів трансамінази спостерігалися лише у перші 6 місяців лікування та були оборотними після відміни препарату. Час до відновлення нормальних рівнів цього показника варіював від кількох місяців до кількох років.

Вплив на артеріальний тиск. У ході плацебо-контрольованих досліджень було виявлено наступне:

- систолічний артеріальний тиск був >140 мм рт. ст. у 19,9 % пацієнтів, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг/добу, порівняно з 15,5 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- систолічний артеріальний тиск був >160 мм рт. ст. у 3,8 % пацієнтів, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг/добу, порівняно з 2,0 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- діастолічний артеріальний тиск був >90 мм рт. ст. у 21,4 % пацієнтів, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг/добу, порівняно з 13,6 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Інфекції. У плацебо-контрольованих дослідженнях не спостерігалось зростання частоти серйозних інфекцій при застосуванні терифлуноміду 14 мг (2,7 %) порівняно з плацебо (2,2 %). Серйозні опортуністичні інфекції виникли у 0,2 % пацієнтів у кожній групі. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки тяжких інфекцій, в тому числі сепсису, який іноді був летальним.

Вплив на кровотворення. У ході плацебо-контрольованих досліджень на тлі застосування препарату Обаджіо® спостерігалось зниження кількості лейкоцитів у крові (в середньому на <15 % від початкових рівнів, переважно за рахунок зниження рівнів нейтрофілів та лімфоцитів), хоча у деяких пацієнтів відзначалося більш виражене зниження цього показника. Це зниження середніх рівнів лейкоцитів порівняно з початковими значеннями відбувалося під час перших 6 тижнів лікування препаратом, після чого з часом стабілізувалося при продовженні прийому препарату, але на більш низьких рівнях (менш ніж на 15 % нижче від вихідних рівнів). Вплив на вміст еритроцитів (<2 %) і тромбоцитів (<10 %) був менш виражений.

Периферична нейропатія. У ході плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів, які приймали терифлуномід, частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігалися випадки периферичної нейропатії, у тому числі як полінейропатії, так і мононейропатії (наприклад, тунельний синдром зап'ястя). У базових плацебо-контрольованих дослідженнях частота розвитку периферичної нейропатії, підтвердженої оцінкою нервової провідності, становила 1,9 % (17 пацієнтів з 898) при застосуванні терифлуноміду у дозі 14 мг порівняно з 0,4 % (4 пацієнти з 898) при застосуванні плацебо. Терапію було відмінено у 5 пацієнтів з периферичною нейропатією, які отримували терифлуномід у дозі 14 мг. У 4 з цих пацієнтів периферична нейропатія зникла після припинення лікування.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у т.ч. кістки та поліпи). За результатами досвіду застосування терифлуноміду у рамках клінічних досліджень не було виявлено підвищення ризику розвитку злоякісних захворювань. Ризик розвитку злоякісних захворювань, особливо лімфопрліферативних розладів, збільшувався при застосуванні деяких інших засобів, що впливають на імунну систему (ефект класу лікарських засобів).

Тяжкі шкірні реакції. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки розвитку тяжких шкірних реакцій на тлі застосування терифлуноміду (див. розділ «Особливості застосування»).

Астенія

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота астенії становила 2,0%, 1,6% і 2,2% у групах застосування плацебо, терифлуноміду 7 мг та терифлуноміду 14 мг відповідно.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу регуляторними органами є важливою процедурою. Вона дає змогу продовжувати моніторувати співвідношення користь/ризик для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не потребує спеціальних умов

зберігання.

Упаковка.

№ 28 (14×2): по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з алюмінію; по 2 блістери вкладено в упаковку типу гаманця; по 1 упаковці типу гаманця вкладено в картонну коробку.

№ 84 (14×6): по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з алюмінію; по 2 блістери вкладено в упаковку типу гаманця; по 3 упаковки типу гаманця вкладено в картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Опелла Хелскеа Інтернешнл САС/ Opella Healthcare International SAS.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

56 рут де Шуазі, КОМП'ЄНЬ, 60200, Франція/

56 route de Choisy, COMPIEGNE, 60200, France.