

## **Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноמיד (Абаджио®)**

**Разработаны при участии членов секции по демиелинизирующим заболеваниям  
Всероссийского общества неврологов и Исполкома Совета РОКИРС (RUCTRIMS),  
обсуждены на заседании 30.05.2015 (г. Санкт-Петербург) и утверждены на заседании  
Президиума Правления Всероссийского общества неврологов 30.06.2015 (г. Москва).  
Дополнены по результатам Совета Экспертов 17.11.2017 (г. Москва)**

Алифирова В.М. (Томск), Бахтиярова К.З. (Уфа), Белова А.Н. (Нижний Новгород), Бисага Г.Н. (Санкт-Петербург), Бойко А.Н. (Москва), Бойко О.В. (Москва), Власов Я.В. (Самара), Волкова Л.И. (Екатеринбург), Гончарова З.А. (Ростов-на-Дону), Давыдовская М.В. (Москва), Захарова М.Н. (Москва), Котов С.В. (Московская область), Малкова Н.А. (Новосибирск), Петров А.М. (Санкт-Петербург), Попова Е.В. (Москва), Сиверцева С.А. (Тюмень), Соколова И.А. (Нижний Новгород), Спирын Н.Н. (Ярославль), Столяров И.Д. (Санкт-Петербург), Стрекнев А.Г. (Саратов), Тотолян Н.А. (Санкт-Петербург), Хачанова Н.В. (Москва), Шерман М.И. (Киров), Шмидт Т.Е. (Москва), Хабиров Ф.А. (Казань), Ямпольская-Гостева И.А. (Оренбург), Гусев Е.И. (Москва).

*Абаджио*® (терифлуноמיד) – препарат, изменяющий течение рассеянного склероза (РС), предназначенный для приема внутрь в таблетках по 14 мг один раз в день. Впервые для лечения пациентов с РС терифлуноמיד (*Абаджио*®) был одобрен в 2012 году, а в 2013 году зарегистрирован уже во многих странах, включая страны Европейского союза, Швейцарию и Израиль, США и Канаду, страны Центральной и Южной Америки, Австралию, Южную Корею. В июле 2014 года Абаджио® был одобрен Министерством Здравоохранения Российской Федерации в качестве монотерапии пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза.

### **Механизм действия препарата**

К настоящему времени известно, что терапевтический эффект препарата реализуется за счет ингибирования дегидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ), которая является ключевым митохондриальным ферментом синтеза пиримидина *de novo* в активированных, быстро делящихся Т- и В-лимфоцитах, что приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. Цитостатические эффекты терифлуномида распространяются только на активно делящиеся клетки, использующие ДГОДГ для синтеза пиримидина, и не распространяются на медленно делящиеся клетки кроветворной системы, которые используют «резервный» путь образования пиримидина без участия ДГОДГ. Таким образом, число «покоящихся» лимфоцитов не снижается, и благодаря этому сохраняется

иммунологический надзор над инфекциями и новообразованиями. В исследованиях *in vitro* показано, что терифлуноמיד блокирует экспансию только высокоаффинных клонов Т-клеток, а низкоаффинные клоны не затрагиваются и таким образом могут реализовать защитные иммунные реакции. Доказательство этому было получено также при анализе результатов плацебо-контролируемых исследований терифлуномида, в которых небольшое снижение относительного уровня лимфоцитов и нейтрофилов ( $\approx 15\%$ ) не было ассоциировано с увеличением риска инфекций [1]. Напротив, сезонная вакцинация против вируса гриппа пациентов, получающих терифлуноמיד, показала сохранение достаточно высокого уровня протективных антител [2]. Кроме того, терифлуноמיד обладает целым рядом эффектов, которые не зависят от ингибирования фермента ДГОДГ. Так, в исследованиях *in vitro*, показана способность терифлуномида ингибировать тирозинкиназу, циклооксигеназу-2, ядерный фактор активации к-легких цепей в В-клетках, циклооксигеназу, секрецию цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 [3, 4].

Биодоступность терифлуномида составляет почти 100%, при этом максимальная плазменная концентрация терифлуномида достигается через 1-2 часа после его перорального приема. Фармакокинетические свойства препарата не зависят от приема пищи [5]. Препарат практически полностью (>99%) связывается с белком и не проникает через гематоэнцефалический барьер [6]. Период полувыведения препарата составляет 10-12 дней. Терифлуноמיד первично экскретируется через желудочно-кишечный тракт с желчью и подвергается печеночно-кишечной рециркуляции. В отличие от лефлуномида, внутripеченочный метаболизм терифлуномида отсутствует, и, следовательно, снижается вовлечение ферментной системы цитохрома CYP450 [7]. Это может потенциально уменьшать клинически значимые лекарственные взаимодействия терифлуномида.

### **Эффективность терифлуномида (Абджио®) по результатам клинических исследований**

К настоящему времени проведены исследования II и III фазы, которые показали хорошую переносимость, эффективность и относительную безопасность препарата терифлуноמיד (Абджио®). С 2003 в клинические многоцентровые международные исследования терифлуномида во всем мире было включено около 4000 пациентов с РС. Проводилось сравнение препарата с плацебо или с высокодозным интерфероном бета-1а [8-12]. В Российской Федерации так же стартовали клинические исследования терифлуномида в 2004 году. В целом в исследованиях II и III фазы приняли участие 14 клинических центров в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ростове-на-Дону и других городах

(проекты TEMSO и TOPIC). Всего в клинических исследованиях терифлуномида в российских центрах приняли участие **152 пациента**, из них продолжают находиться под активным наблюдением до настоящего времени 62 пациента.

В 36-недельное рандомизированное плацебоконтролируемое **исследование II фазы** всего были включены 179 пациентов с ремиттирующим РС (РРС) и вторично-прогрессирующим РС (ВПРС). Пациенты были распределены в 3 группы: плацебо (n=61), терифлуномид в дозе 7 мг один раз в день (n=61) и терифлуномид 14 мг один раз в день (n=57). Первичной конечной точкой исследования было число активных, новых или растущих очагов (АНРО) на сканограмме (этот показатель включает все очаги на T2-взвешенных изображениях и очаги на T1-изображениях, накапливающие парамагнитный контраст). Среднее число АНРО на сканограмме в группах пациентов, получавших терифлуномид в обеих дозировках, оказалось более чем на 60% меньше по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ ) [8]. Различие между активным препаратом и плацебо стало заметным к 6-ой неделе, и достигло статистической достоверности к 12-ой неделе терапии. Анализ клинических параметров эффективности терапии в исследовании II фазы выявил тенденцию к снижению частоты обострений на фоне активного препарата по сравнению с плацебо, однако различие между группами не достигло статистической достоверности. Доля пациентов с прогрессированием инвалидизации была ниже в группе, получавшей терифлуномид 14 мг в день, по сравнению с группой плацебо (7,4% vs 21,3%;  $p < 0,04$ ).

С целью изучения долгосрочной эффективности и безопасности терифлуномида было спланировано **продолженное исследование II фазы**, которое длилось 8 лет. Из 179 пациентов в программе продолженного наблюдения приняли участие 147 человек. Пациенты, изначально получавшие терифлуномид, продолжили терапию в тех же дозировках, а участникам, исходно рандомизированным в группу плацебо, был назначен терифлуномид в дозе 7 мг либо 14 мг [9]. К окончанию периода наблюдения (408-ая неделя) отмечено достоверное снижение частоты обострений у пациентов, которым плацебо было заменено на активный препарат. У участников, продолживших терапию терифлуномидом, частота обострений сохранялась на низком уровне на протяжении всего исследования. Результаты долгосрочного наблюдения показали, что эффективность препарата сохраняется при проведении длительной терапии, что имеет большое значение в реальной клинической практике.

В международное рандомизированное плацебоконтролируемое 108-недельное **исследование III фазы TEMSO** были включены 1088 пациентов (91% с РРС и 9% с ВПРС). В качестве первичной конечной точки была выбрана ежегодная частота обострений, а в качестве

вторичной – подтвержденное в течение 12 недель прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS [10]. Применение терифлуномида привело в достоверному по сравнению с плацебо снижению частоты обострений (31,5% для 14 мг;  $p < 0,001$ ). Достоверное замедление прогрессирования инвалидизации подтверждено для дозировки 14 мг ( $p = 0,03$ ). Данные, полученные при МРТ исследованиях, подтвердили клиническую эффективность препарата. Продолженное исследование TEMSO длилось 5 лет. Также, как и в продолженном исследовании II фазы, пациенты, исходно рандомизированные в группу плацебо, имели возможность получить терифлуномид в дозе 7 мг либо 14 мг. Ежегодная частота обострений оставалась низкой на протяжении 5 лет во всех группах наблюдения.

Во втором крупном **исследовании III фазы со схожим дизайном TOWER** приняли участие 1169 пациентов с РРС. Подтверждено достоверное влияние препарата в обеих дозировках на частоту обострений РС (снижение на 36,3% в группе терифлуномида 14 мг,  $p < 0,001$ ). Достоверное замедление прогрессирования необратимой инвалидизации по сравнению с плацебо также было подтверждено только в отношении терифлуномида в дозе 14 мг (на 31,5%;  $p = 0,0042$ ) [11].

Кроме двух вышеописанных крупных плацебо-контролируемых исследований, было проведено международное рандомизированное сравнительное 115-недельное **исследование III фазы TENERE**. В качестве препарата сравнения был использован высокодозный интерферон бета-1а (ИФНβ-1а) 44 мкг 3 раза в неделю подкожно. Первичной конечной точкой являлось первое подтвержденное обострение или прекращение участия в исследовании по любой причине (при этом было не важно, какое из этих событий наступит ранее). Риск таких событий достоверно не различался между обеими группами сравнения. Однако процент пациентов, прекративших терапию, был ниже, а удовлетворенность лечением - выше у больных, получавших терифлуномид, по сравнению с группой, получавших высокодозный ИФНβ-1а [12].

### **Рекомендации к применению препарата терифлуномид**

Терифлуномид рекомендован для монотерапии пациентов с РРС (согласно международным критериям МакДональда 2010г) следующим группам пациентов:

1. Мужчины старше 18 лет, с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не принимавшие ПИТРС, с умеренной активностью заболевания (не более 2 обострений в год), балл по шкале EDSS не более 4,5.
2. Женщины старше 18 лет, с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не принимавшие ПИТРС, с умеренной активностью заболевания (не более 2

- обострений в год), балл по шкале EDSS не более 4,5, не планирующие беременность в течение одного года.
3. Мужчины старше 18 лет, с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее принимавшие ПИТРС 1-ой линии, терапия которыми отменена в связи с непереносимостью препаратов, с умеренной активностью заболевания (не более 2 обострений в год), балл по шкале EDSS не более 4,5.
  4. Женщины старше 18 лет, с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее принимавшие ПИТРС 1-ой линии, терапия которыми отменена в связи с непереносимостью препаратов, с умеренной активностью заболевания (не более 2 обострений в год), балл по шкале EDSS не более 4,5, не планирующие беременность в течение одного года.

### **Показания к применению**

Терифлуномид (Абджио<sup>®</sup>) показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Схема применения препарата не требует подбора доз, не зависит от пола, возраста, веса, этнической принадлежности пациента.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ.
- Тяжелая форма печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Беременность. Перед началом терапии терифлуномидом необходимо исключить беременность.
- Кормление грудью.
- Женщины с сохраненным детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции и при плазменной концентрации терифлуномида выше 0,02 мг/л.
- Тяжелое иммунодефицитное состояние (например, СПИД).
- Тяжелое нарушение костномозгового кроветворения, включая клинически значимую анемию, лейкопению, нейтропению или тромбоцитопению.
- Тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.
- Тяжелые активные инфекции.
- Тяжелая гипопропротеинемия.
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.

### **Беременность**

Данные о применении терифлуномида беременными женщинами ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. На период октября 2013 года в рамках клинических исследований было зарегистрировано 70 беременностей, какого-либо тератогенного эффекта зарегистрировано не было [16]. Частота спонтанных абортов на фоне приема терифлуномида была сопоставима с таковой в общей популяции (не более 18,6%), не было выявлено каких-либо структурных или функциональных аномалий у новорожденных [16]. Однако, учитывая достаточно малочисленные данные по исходам беременностей на фоне данной терапии, применение препарата терифлуномид не рекомендовано во время беременности. Женщинам детородного возраста до начала лечения препаратом терифлуномид необходимо оценить возможный серьезный потенциальный риск для плода и использовать эффективные средства контрацепции в период лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мг/л (обычно период составляет 8 месяцев). В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом лечащего врача и выполнить тест на беременность. В случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с беременностью, провести процедуру активного выведения препарата (Приложение 1), проверить остаточную концентрацию терифлуномида. В случае если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется повторить процедуру ускоренной элиминации.

Женщинам, стремящимся к беременности, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения препарата для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме (см. Приложение 1).

### **Применение у мужчин**

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

### **Способ применения и дозы**

Рекомендованная доза Абаджио® составляет 14 мг в день. Таблетки следует принимать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.

### **Безопасность и переносимость Абаджио®**

На основании проведенных клинических исследований был сделан вывод, что препарат имеет хороший спектр переносимости. Проведен обзор кумулятивных данных применения терифлуномида во всех дозах по сравнению с плацебо, в который вошли в общей сложности 2400 пациентов [1]. В клинических исследованиях на фоне терапии терифлуномидом более часто отмечались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея), однако они чаще были легкой либо средней степени тяжести, исчезали в течение первых 3-х месяцев терапии и не требовали проведения специфической терапии. Другим часто наблюдаемым нежелательным явлением было повышение уровня печеночных ферментов. При этом чаще всего отмечалось бессимптомное повышение уровня АЛТ. Различий между группами по частоте повышения АЛТ больше 3 верхних границ нормы (ВГН) и по частоте серьезных нежелательных явлений (СНЯ) со стороны печени выявлено не было [1]. Ни в одном случае повышение АЛТ не было связано с сопутствующим повышением уровня билирубина.

Анализ результатов исследований II фазы и TEMSO показал, что у 4,3% пациентов из группы плацебо, у 11,4% - в группе терифлуномида 7 мг и у 15,2% - в группе терифлуномида 14 мг было отмечено истончение волосяного покрова. Менее 1% пациентов прекратили терапию в связи с этим нежелательным явлением. Механизм выпадения волос на фоне приема терифлуномида аналогичен таковому при стрессе, состоянию после родов и другим транзиторным состояниям [13], при этом отмечено ускоренное выпадение зрелых волос в фазу покоя (telogen effluvium), а не молодых волос в фазу роста (anagen effluvium); последнее наблюдается на фоне химиотерапии. У большей части пациентов, получающих терапию, ускоренное выпадение волос самопроизвольно прекращается через 3-6 месяцев после начала приема препарата и, что важно подчеркнуть, без прерывания терапии.

Кроме того, отмечены незначительное повышение уровня артериального давления (САД на 2,8 мм рт.ст. в среднем и ДАД в среднем на 1,3 мм рт.ст) и редко - периферическая нейропатия.

Важно отметить, что частота злокачественных новообразований и серьезных инфекций была сопоставима в группах терифлуномида и плацебо.

**Программа управления рисками на фоне терапии РРС терифлуномидом, включает план ведения и обследования пациента до начала терапии, во время терапии и после ее завершения (Приложение 2).**

До начала терапии:

1. Тщательный сбор анамнеза основного заболевания, предшествующей терапии и перенесенных сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных и онкологических.
2. Поскольку препарат противопоказан пациентам с тяжелой активной инфекцией, тяжелым нарушением кроветворения (включая клинически значимую анемию, лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению), тяжелым иммунодефицитным состоянием, то необходимо проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, серологические исследования крови на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С. Пациенты с активными острыми и хроническими инфекциями не должны начинать прием препарата Абаджио® до полного выздоровления.
3. С целью исключения латентной туберкулезной инфекции предпочтительно выполнение квантиферонового теста. При недоступности квантиферонового теста возможно выполнение пробы Манту и флюорографии органов грудной клетки. Пациентам, имеющим латентную туберкулезную инфекцию, а также при подозрении на туберкулезную инфекцию рекомендована консультация фтизиатра для проведения соответствующего лечения и принятия решения о возможности начала приема препарата Абаджио®.
4. Поскольку на фоне терапии препаратом терифлуномид может отмечаться повышение артериального давления (АД), то необходимо проконтролировать АД перед началом лечения. В случае отсутствия указаний в анамнезе предшествующего повышения АД и случайного выявления повышенных цифр АД, пациента необходимо направить на консультацию к кардиологу для исключения артериальной гипертензии и рассмотрения возможности начала терапии препаратом Абаджио®. Если же пациент страдает артериальной гипертензией, то от терапии терифлуномидом лучше воздержаться.
5. Терифлуномид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Пациенты с заболеваниями печени в анамнезе входят в группу риска нарушения функции печени на фоне приема терифлуномида. Поэтому до начала терапии препаратом Абаджио® необходимо выполнить биохимический анализ крови с обязательным исследованием уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), уровня общего билирубина.
6. Женщинам детородного возраста до начала лечения необходимо оценить возможный потенциальный риск для плода и использовать эффективные средства контрацепции. В пределах 4-х недель до планируемой даты начала приема препарата Абаджио® необходимо выполнить тест на беременность.

На фоне терапии:



1. Осмотр лечащего врача-невролога, специалиста по рассеянному склерозу, первые 6 месяцев – каждые 3 месяца, затем один раз в 6 месяцев.
2. Выполнять тест на беременность ежемесячно. В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом врача и выполнить тест на беременность. В случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с беременностью, рекомендовать проведение ускоренного выведения препарата (Приложение 1). В случае если после проведения процедуры ускоренной элиминации, концентрация терифлуномида превышает 0,02 мг/л, рекомендуется повторно выполнить процедуру ускоренной элиминации.
3. Анализы на АЛТ и АСТ проводить первые 6 месяцев не реже 1 раза в месяц, впоследствии – каждые 8 недель. Для АЛТ допустимым считается повышение уровня, кратное 2-3 верхним границам нормы (ВГН), при этом мониторинг должен проводиться еженедельно. В случае появления клинических признаков и симптомов, таких как тошнота, рвота, боль в области живота, утомляемость, потеря аппетита или желтуха и/или потемнение мочи необходимо срочно выполнить исследование уровня АЛТ и АСТ. Терапия терифлуномидом должна прекращаться, если есть подозрение на поражение печени. Необходимость прекращения терапии терифлуномидом также следует рассмотреть в случае подтвержденного повышения активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше ВГН.
4. Периодически на фоне терапии препаратом терифлуномид следует проводить измерение артериального давления (АД), частота мониторинга – на усмотрение лечащего врача в зависимости от анамнеза и состояния пациента/тки. В случае повышения АД необходима консультация кардиолога и подбор соответствующей антигипертензивной терапии.
5. Поскольку в плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что на фоне терапии терифлуномидом среднее уменьшение количества лейкоцитов крови составляет менее чем на 15% от исходного уровня, а у некоторых пациентов возможно более выраженное уменьшение количества лейкоцитов, то в начале терапии первые 2 месяца целесообразно ежемесячно проводить мониторинг общего клинического анализа крови. В случае выявления выраженных гематологических реакций, включая панцитопению, лейкопению или тромбоцитопению, терапию препаратом Абаджио<sup>®</sup> следует прекратить и провести процедуру ускоренной элиминации.
6. Пациенты, принимающие терифлуномид, должны немедленно информировать лечащего врача о симптомах инфекции. При их появлении необходимо назначить противомикробную терапию по показаниям и обязательно выполнить общий

клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

7. Поскольку у пациентов, принимавших препарат Абаджио<sup>®</sup>, были зарегистрированы случаи периферической нейропатии (полинейропатии и мононейропатии), то в случае появления соответствующих жалоб следует проявить настороженность и при необходимости направить пациента на электронейромиографию (ЭНМГ).
8. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования и поэтому противопоказано на фоне терапии Абаджио<sup>®</sup>.
9. Для исключения туберкулезной инфекции проводится консультация фтизиатра – один раз в год.
10. МРТ головного мозга с контрастированием проводится один раз в год.
11. В случае проведения процедуры ускоренной элиминации необходима консультация гастроэнтеролога после ее проведения.

Все перечисленные выше процедуры суммированы в Приложении 2.

### **Комбинированная терапия и перевод пациентов с терапии/на терапию препаратом терифлуноמיד (Абаджио<sup>®</sup>) (Приложения 3 и 4)**

К настоящему времени применение препарата терифлуноמיד с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения РС, не изучалось. Сочетанное использование терифлуномида с другими препаратами изменяющими течение РС (ПИТРС) не рекомендуется. На основании клинических данных, относящихся к приему терифлуномида после курса интерферона бета или глатирамера ацетата (ГА), можно сказать, что в случае назначения терифлуномида нет никакой необходимости в периоде ожидания после курса интерферона бета или ГА, а также наоборот, при назначении интерферона бета или ГА после курса терифлуномида.

Препарат терифлуноמיד (Абаджио<sup>®</sup>) следует назначать не менее чем через 2 месяца после отмены препарата натализумаб, что обусловлено длительным периодом полувыведения последнего. Это обусловлено тем, что может произойти одновременная экспозиция, и, следовательно, одновременное воздействие на иммунную систему в течение 2-3-х месяцев после прекращения приёма препарата натализумаб [14]. У пациентов с высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) (имеющих антитела к JC-вирусу, т.е. JC-серопозитивных) целесообразно проведение МРТ головного мозга после

прекращения терапии препаратом натализумаб, а также через 3 и 6 месяцев, для исключения возможного развития ПМЛ [15].

В отношении препарата финголимод рекомендуется придерживаться 6-недельного временного интервала после его отмены для элиминации из организма прежде чем начать терапию препаратом терифлуномид [14]. Это обусловлено необходимостью исключить сочетанное воздействие на иммунную систему. Перед началом терапии терифлуномидом необходимо убедиться в том, что уровень лимфоцитов в крови у пациента восстановился до нормальных значений.

### **Литература:**

1. Leist T, Freedman MS, Kappos L et al. Pooled safety data from three placebo-controlled teriflunomide studies. *Mult Scler* 2013; 19: 74 P633
2. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81: 552-558
3. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142:49-56
4. Li L, Liu J, Delohery T et al. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Neuroimmunol* 2013; 265:82-90
5. Limsakun T, Menguy-Vacheron F. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease-modifying agent under investigation for the treatment of MS. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); April 15, 2010; Toronto.
6. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS Spotlight on teriflunomide. *The International MS Journal* 2008; 15: 62-68
7. Wang L, Van Horn R, Turpault S, et al. Metabolism comparison between leflunomide and teriflunomide in humans. *Eur J Neurol* 2011;18 (Suppl 2):268.A-369-0016-00591.
8. Freedman MS, O'Connor PW, Li D A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006; 66(6): 894-900
9. Confavreux C, Li DK, Freedman MS. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18(9): 1278-1289
10. O'Connor, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365:1293-303
11. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3): 247-256
12. Vermersch P. Phase III head to head comparison study of teriflunomide and interferon beta-1a (TENERE). Presented at European Neurological Society 2012, P427
13. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(6): 361-367
14. Инструкция по медицинскому применению Абаджио
15. Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(6): 354-358
16. Kieseier B. Teriflunomide and pregnancies. Presented at PACTRIMS 2013:P79

### **Приложение 1. Процедура ускоренной элиминации терифлуномида из плазмы крови**

При необходимости (например, в случае планирования беременности) терифлуноמיד может быть практически полностью выведен из циркуляции с помощью процедуры ускоренной элиминации посредством любой из описанных ниже процедур, приводящих к снижению более чем на 98% уровня концентрации терифлуномида в плазме:

- пероральный прием колестирамина в дозировке 8 г 3 раза в день в течение 11 дней, при плохой переносимости дозу колестирамина можно уменьшить до 4 г 3 раза в день (колестирамин в настоящее время в РФ не зарегистрирован).

- пероральный прием активированного угля 50 г порошка дважды в день (каждые 12 часов) в течение 11 дней.

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

**Приложение 2. Программа управления рисками на терапии препаратом терифлуноmid (Абджио®)**

<b>До начала лечения</b>	<b>На фоне терапии</b>
1. Анамнез РС и сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных и онкологических	1. В течение первых 6 месяцев мониторинг уровня АЛТ и АСТ не реже 1 раза в месяц, впоследствии – каждые 8 недель
2. Полный клинический анализ крови	2. Первые 2 месяца – ежемесячный мониторинг клинического анализа крови, в последующем – в случае появления симптомов инфекции
3. Биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ и общий билирубин	3. Периодическое измерение АД – частота мониторинга на усмотрение лечащего врача
4. Анализ на ВИЧ, гепатиты В и С	4. ЭНМГ (в случае появления жалоб, характерных для периф. нейропатии)
5. Исключение латентной туберкулезной инфекции. Консультация фтизиатра.	5. Ежемесячный тест на беременность. В случае задержки менструации – тест на беременность и процедура ускоренной элиминации
6. Контроль АД	6. Применение живых ослабленных вакцин на фоне терапии терифлуномида противопоказано
7. Тест на беременность	7. Исключение латентной туберкулезной инфекции 1 раз в год. Консультация фтизиатра.
	8. Осмотр лечащего врача-невролога, специалиста по рассеянному склерозу, первые 6 месяцев – каждые 3 месяца, затем один раз в 6 месяцев
	9. МРТ головного мозга с контрастированием 1 раз в год

Приложение 3. Переход с терапии другими ПИТРС на терапию препаратом Терифлуноид [14]

**Интерфероны бета и Глатирамера ацетат**

необходимости в периоде ожидания или в процедуре ускоренной элиминации

**Финголимод**

6-недельный период ожидания + определение уровня лейкоцитов перед назначением терифлуномида

**Натализумаб**

2-месячный период ожидания + пациентам с высоким риском развития ПМЛ необходимо выполнить МРТ после отмены натализумаба, а также на 3 и 6 месяцев

**Терифлуноид 14 мг**

```
graph TD; A["Интерфероны бета и Глатирамера ацетат  
необходимости в периоде ожидания или в процедуре ускоренной элиминации"] --> D["Терифлуноид 14 мг"]; B["Финголимод  
6-недельный период ожидания + определение уровня лейкоцитов перед назначением терифлуномида"] --> D; C["Натализумаб  
2-месячный период ожидания + пациентам с высоким риском развития ПМЛ необходимо выполнить МРТ после отмены натализумаба, а также на 3 и 6 месяцев"] --> D;
```

**Приложение 4. Переход с терапии препаратом Терифлуномид на другие ПИТРС[14]**

**Терифлуномид 14 мг**

```
graph TD; A[Терифлуномид 14 мг] --> B[Интерфероны бета и Глатирамера ацетат]; A --> C[Финголимод]; A --> D[Натализумаб];
```

**Интерфероны бета и**

**Глатирамера ацетат**

Нет необходимости в  
периоде ожидания  
или в процедуре  
ускоренной  
элиминации

**Финголимод**

Процедура ускоренной  
элиминации + все  
скрининговые тесты,  
необходимые перед  
назначением Гилениа

**Натализумаб**

Процедура ускоренной  
элиминации + все  
скрининговые тесты,  
необходимые перед  
назначением Тизабри