МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004312-290517
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арресто®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Арресто®

Международное непатентованное наименование: лефлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

действующее вещество: лефлуномид 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза (безводная) 57,25 мг, натрия лаурилсульфат 2,25 мг, кросповидон (XL-10) 6,5 мг, кремния диоксид коллоидный 2 мг, магния стеарат 2 мг;

состав пленочной оболочки: опадрай белый 21K58794 2 мг [гипромеллоза 49,2 %, титана диоксид (E171) 31,25 %, этилцеллюлоза 12,3 %, триацетин 7,25 %].

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

действующее вещество: лефлуномид 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза (безводная) 57,25 мг, натрия лаурилсульфат 2,25 мг, кросповидон (XL-10) 6,5 мг, кремния диоксид коллоидный 2 мг, магния стеарат 2 мг;

состав пленочной оболочки: опадрай белый 21K58794 1,94 мг [гипромеллоза 49,2 %, титана диоксид (E171) 31,25 %, этилцеллюлоза 12,3 %, триацетин 7,25 %], краситель железа оксид желтый (E172) 0,06 мг.

ОПИСАНИЕ

Дозировка 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

На поперечном разрезе таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 20 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого с желтоватым оттенком до желтого цвета.

На поперечном разрезе таблетки от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Лефлуномид принадлежит к классу базисных противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 в условиях *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интрелейкину-2 (CB-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

Лефлуномид уменьшает симптомы и замедляет прогрессирование поражения суставов при активной форме ревматоидного и псориатического артрита.

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4-6 месяцев.

Фармакокинетика:

Лефлуномид быстро превращается в свой активный метаболит А771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале обнаруживаются следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является А771726, ответственный за основные свойства препарата *in vivo*.

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % препарата. Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 часа после однократной принятой дозы. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Из-за очень длительного периода полувыведения А771726 (около 2 недель) используется нагрузочная доза 100 мг в сутки в течение 3 дней. Это позволяет быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации

A771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный прием препарата. Фармакокинетические параметры A771726 имеют линейную зависимость в дозе 5-25 мг. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации A771726 при равновесном состоянии имеют значение 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание A771726 с альбуминами. Несвязанная фракция A771726 составляет 0,62 %. Связывание A771726 более вариабельно и несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (A771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в A771726 и последующий метаболизм самого A771726 контролируется несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Выведение A771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуномид выводится почками и через кишечник. Период полувыведения составляет около 2 недель.

Фармакокинетика A771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, подобна фармакокинетике у здоровых лиц. Более быстрое выведение A771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс A771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения.

Фармакокинетические характеристики у пациентов моложе 18 лет не изучались. У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные примерно соответствуют средней возрастной группе.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- активная форма ревматоидного артрита (с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов);
- активная форма псориатического артрита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к лефлуномиду или другим компонентам препарата, в том числе к терифлуномиду;

- одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения функции печени;
- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);
- значительные нарушения костномозгового кроветворения или тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом;
- тяжелые, неконтролируемые инфекции;
- почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести;
- тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме);
- беременность;
- репродуктивный возраст у женщин, не использующих надежные методы контрацепции на период лечения лефлуномидом, и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0,02 мг/л. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом;
- период грудного вскармливания;
- мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном токсическом влиянии препарата на сперматозоиды. В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности в этой группе пациентов).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- пациенты с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких);
- пациенты с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кроветворения (в том числе в анамнезе); пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с не связанными с ревматоидным артритом значимыми отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом (требуется частый гематологический контроль);

- возраст старше 60 лет, одновременное применение других нейротоксичных препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии);
- почечная недостаточность легкой степени тяжести (ограниченный опыт клинического применения).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводилось.

Однако А771726 обладал тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным или женщинам репродуктивного возраста, не исключающим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом и какое-то время после этого лечения (период ожидания или сокращенный период «отмывания»).

Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом.

Пациенток необходимо информировать о том, что как только наступает задержка менструации или есть иная причина предполагать наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу. В случае положительного теста на беременность врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение уровня содержания активного метаболита с помощью процедуры «отмывания» поможет при первой задержке менструации снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида.

При приеме лефлуномида по неосторожности в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры «отмывания» с колестирамином значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных в сравнении с 4,2 % таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимавших лефлуномид, и 4,2 % таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенным в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций А771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л), так как по имеющимся данным концентрация активного метаболита в плазме менее 0,02 мг/л (0,02 мкг/мл) предполагает минимальный тератогенный риск.

Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация А771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

Первый раз концентрация А771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания. После этого необходимо определить концентрацию А771726 в плазме крови как минимум через 14 дней.

Процедура «отмывания»

После прекращения лечения лефлуномидом:

- колестирамин 8 г применяется 3 раза в день в течение 11 дней;
- в качестве альтернативы применяется 50 г активированного угля, измельченного в порошок (в виде суспензии), 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом как минимум 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация препарата в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л, до момента оплодотворения.

Необходимо проинформировать женщин детородного возраста о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут пытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежных методах контрацепции кажется необоснованным, можно провести процедуру «отмывания».

И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестеронов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии в период «отмывания» с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Исследования на животных показали, что лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому женщины в период грудного вскармливания не должны принимать лефлуномид. В зависимости от важности лечения для женщины следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания необходимо будет отказаться.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение лефлуномидом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного и псориатического артрита.

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Лечение ревматоидного артрита

Лечение лефлуномидом обычно начинают с однократного приема в течение суток ударной дозы в 100 мг в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающее лечение. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития побочных явлений (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в крови).

При приеме поддерживающей дозы 20 мг один раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не уменьшается. В случае плохой переносимости 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг один раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом также начинается с нагрузочной дозы 100 мг в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг один раз в сутки.

При обоих показаниях терапевтический эффект обычно проявляется через 4 недели и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4-6 месяцев.

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъема аланинаминотрансферазы на фоне приема препарата изложены в разделе «Особые указания».

Пациенты с нарушением функции почек

Нет специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Перечисленные ниже нежелательные явления распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции.

Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

В большинстве таких случаев пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличивать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: известно, что при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови > 2000/мкл); нечасто – анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови < 100000/мкл); редко – лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови < 2000/мкл), эозинофилия, панцитопения; очень редко – агранулоцитоз.

Недавнее, сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с большей степенью риска нежелательных эффектов со стороны крови.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – легкие аллергические реакции, включая макулезно-папулезную сыпь и другие виды сыпи, зуд, экзема, сухость кожных покровов, усиленное выпадение волос; нечасто – крапивница; очень редко – серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции, синдром Стивенса-Джонсона (многоформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (на настоящий момент причинно-следственная связь с лечением не установлена, но не может быть исключена), васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинно-следственная связь с лечением лефлуномидом не установлена).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение массы тела; нечасто – гипокалиемия; частота неизвестна – незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия, незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), незначительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), гипоурикемия за счет урикозурического эффекта.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезия; нечасто – нарушения вкусового восприятия, беспокойство; очень редко – периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальный пневмонит) с возможным летальным исходом; частота неизвестна – легочная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе, колит, включая микроскопический колит; очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже – гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)), гипербилирубинемия; редко – гепатит, желтуха/холестаз; очень редко – тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не установлена).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов: частота неизвестна – нельзя исключить незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу**.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5-ти раз превышающей рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии нежелательных явлений. Возникающие нежелательные явления были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями были диарея, боль в животе, лейкопения, анемия и повышение активности «печеночных» ферментов.

Лечение: в случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма.

Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г три раза в сутки в течение 24 часов, снизил концентрацию А771726 в плазме крови примерно на 40 % через 24 часа и на 49 – 65 % через 48 часов.

Показано, что введение активированного угля (порошка превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 часов в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита А771726 в плазме на 37 % через 24 часа и на 48 % через 48 часов.

Данные процедуры «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям.

Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) показали, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться с помощью диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

С гепатотоксичными лекарственными средствами и веществами (включая этанол) или гематотоксичными и иммуносупрессивными лекарственными средствами

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных лекарственных средств и веществ (включая этанол) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных средств, или когда прием этих лекарственных средств начинают после лечение лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. раздел «Особые указания»).

С метотрексатом

У некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10-20 мг в сутки) и метотрексата (10-25 мг в неделю) наблюдалось 2-3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у других 5-ти пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности «печеночных»

ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов после прекращения приема лефлуномида. Поэтому, хотя, в целом, нет необходимости в периоде ожидания при переходе с приема лефлуномида на прием метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печеночных» ферментов в крови в фазе начального лечения после перевода пациента с приема лефлуномида на прием метотрексата.

Вакцинация

Нет никаких клинических данных относительно эффективности и безопасности вакцинации, проводимой на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой вакциной после отмены лефлуномида следует учитывать его длительный период полувыведения.

С варфарином

Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с А771726. Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль МНО (международного нормализованного отношения).

С пищей

Степень абсорбции лефлуномида не нарушается при его совместном приеме с пищей.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

In vitro исследования, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома Р450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Исследования взаимодействия *in vivo* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изофермента цитохрома Р450) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию А771726. После приема однократной дозы лефлуномида добровольцам, принимавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450), максимальные концентрации А771726 в крови возрастали примерно на 40 %, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует иметь в виду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые одновременно принимают многократные дозы лефлуномида и рифампицина. Применение колестирамина или активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Это обусловлено

нарушением кишечно-печеночной рециркуляции А771726 и/или его диализом в желудочно-кишечном тракте (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и раздел «Передозировка»).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие А771726 с субстратами BCRP (розувастатин), у 12 пациентов не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (субстратом BCRP; 10-25 мг в неделю).

В исследованиях по лекарственному взаимодействию было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трехфазными пероральными противозачаточными средствами. В исследовании, в котором лефлуномид принимали здоровые добровольцы женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с А771726. С А771726 (главным активным метаболитом лефлуномида) были проведены представленные ниже исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям. Так как подобные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены для лефлуномида при его применении в рекомендованных дозах, представленные ниже результаты и рекомендации исследований следует принимать во внимание у пациентов, получающих лечение лефлуномидом.

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации (C_{max}) и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза, соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*. Поэтому рекомендуется проведение наблюдения за пациентами, одновременно принимающими лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYPC8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон, так как при этом возможно увеличение их системной экспозиции.

Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)

Применение повторных доз А771726 снижало среднее значения C_{max} и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что подтверждает то, что А771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*. Поэтому при совместном

применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP1A2, такими как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин, следует соблюдать осторожность, так как это может приводить к уменьшению эффективности этих лекарственных средств.

Влияние на субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

После повторных доз A771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что A771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

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

После повторных доз A771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC розувастатина (в 2,65 и 2,51 раза, соответственно). Однако не наблюдалось заметного влияния этого увеличения плазменной экспозиции розувастатина на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства субстратов белка-переносчика органических анионов (OATP), особенно ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метотрексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в отношении признаков и симптомов, указывающих на увеличение системной экспозиции этих лекарственных средств, и у таких пациентов следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы этих лекарственных средств.

Влияние на пероральные противозачаточные средства (содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)

После повторных доз A771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC_{0-24} этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза, соответственно) и C_{max} и AUC_{0-24} левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза, соответственно). Однако не ожидается нежелательного воздействия этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств, рекомендуется учитывать тип применяемого перорального противозачаточного средства.

Влияние на варфарин

Повторные дозы A771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что A771726 не является ингибитором или индуктором изофермента

CYP2C9. Однако при одновременном применении А771726 и варфарина наблюдалось 25 % снижение максимальных значений МНО, по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Другие взаимодействия

Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП и/или глюкокортикостероиды), их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (внутримышечно или перорально), пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессантами (за исключением метотрексата). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергидной токсичности (например, гепатотоксичности или токсического воздействия на кровь), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны.

Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может ассоциироваться с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Арресто® может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Общие предостережения

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (А771726), даже при прекращении лечения лефлуномидом, могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, токсическое воздействие на кровь или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или если потребуется быстрое выведение из организма А771726 по какой-либо другой причине, следует применять колестирамин или активированный уголь, как описано в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», и, при клинической необходимости, продолжить или повторить прием одного из них.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля. Одновременное применение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является родственным соединением терифлуномида.

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секреции с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов, имеющих заболевания печени, применение лефлуномида не рекомендуется. Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых шести месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в первые 6 месяцев лечения и впоследствии через каждые 6-8 недель следует проверять активность АЛТ в крови.

Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности АЛТ

При подтвержденном 2-3 кратном превышении верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем.

Если 2-3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтвержденный подъем активности АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует начать применение колестирамина или активированного угля по схеме «отмывания» (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема этанола при лечении лефлуномидом.

Гематопоэтические и иммунные реакции

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском подавления

функции костного мозга, возрастает риск возникновения гематологических нежелательных реакций.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 1-2 раза в месяц в течение первых 6-ти месяцев лечения и затем каждые 6-8 недель.

Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов) должен проводиться в следующих случаях:

- у пациентов недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без периода «отмывания»;
- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;
- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру «отмывания».

Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие заболевания:

- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);
- выраженное нарушение функции костного мозга;
- тяжелые инфекции.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, делают пациентов более восприимчивыми к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибками и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания».

Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом в анамнезе из-за риска его реактивации.

Реакции со стороны дыхательной системы

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск его возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, которые могут возникать остро во время лечения лефлуномидом. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной для прекращения терапии лефлуномидом и дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема лефлуномида разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск развития периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры выведения препарата, описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Почечная недостаточность

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам данной группы следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 обладает высокой связью с белками крови.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS - синдром) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру «отмывания».

Артериальное давление

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать артериальное давление, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксичного действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного эффекта не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска, мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания», описанную в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Соответствующая информация отсутствует. Однако учитывая профиль побочных эффектов, таких как, нежелательные явления со стороны нервной системы, например головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг.

По 10 таблеток в стрип (алюминий/алюминий). По 1, 3 или 10 стрипов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 10, 30 или 100 таблеток в герметичный, прозрачный полиэтиленовый пакет вместе с осушителем помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, запечатанный алюминиевой фольгой с логотипом производителя на английском языке, закрытый пластмассовой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Симпекс Фарма Пвт. Лтд.,

Б-4/160 Сафдарджанг Энклав, Нью Дели – 110029, Индия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Симпекс Фарма Пвт. Лтд.,

С-7 по С-13 и С-59 по С-64, Центр Развития Сигадди, СИДКУЛ, Сигадди, Котдвар – 246149, Дист. Паури Гархвал, Уттараханд, Индия

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:

КОРАЛ-МЕД
CORAL-MED

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д.34,

тел.: +7 (495) 935-76-65,

e-mail: info@coralmed.ru

Директор по регистрации
ООО «ЧоричФарм» (по доверенности) А.В. Чорич