МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лефлайд

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000820-101016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-000820

Торговое наименование: Лефлайд

Международное непатентованное наименование: лефлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

	10 мг	**20 мг**
Действующее вещество:		
Лефлуномид	10,0 мг	20,0 мг
Вспомогательные вещества:		
Лактозы моногидрат	85,0 мг	75,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	30,5 мг	30,5 мг
Крахмал кукурузный	20,0 мг	20,0 мг
Повидон-К90	4,0 мг	4,0 мг
Магния стеарат	0,5 мг	0,5 мг
Пленочная оболочка:		
Опадрай II 85F48105 (белый) [поливиниловый спирт – 46,9 %, макрогол 4000 – 23,6 %, тальк – 17,4 %, титана диоксид – 12,1 %]	4,5 мг	—
Опадрай II 85F220031 (желтый) [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 4000 – 20,2 %, титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 4,8 %]	—	4,5 мг

Описание

Таблетки 10 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетки 20 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

Фармакологическое действие

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, по-видимому, 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 интерлейкину-2 (CB-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

Терапевтическое действие лефлуномида было показано на нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит.

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 активный метаболит А771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были замечены лишь 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 в течение от 1 до 24 ч после однократно принятой дозы. Лефлуномид можно принимать вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения А771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг/сут в течение 3 дней. Это позволило быстро достичь равновесного состояния плазменной концентрации А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы прием препарата в течение 2 месяцев. В исследованиях с многократным назначением препарата фармакокинетические параметры А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией А771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг/сут средние плазменные концентрации А771726 при равновесном состоянии составляли 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 составляет примерно 0,62 %. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Лефлуномид метаболизируется до одного главного метаболита (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома Р450) показали, что *in vivo* CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Выведение А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. Лефлуномид выводится с фекалиями (вероятно, за счет билиарной экскреции) и с мочой. Период полувыведения составляет около 2 недель.

Фармакокинетика А771726 *у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе*, подобна таковой у здоровых лиц. Более быстрое выведение А771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения.

У пациентов с печеночной недостаточностью данные о фармакокинетике лефлуномида отсутствуют.

У пациентов младше 18 лет фармакокинетические характеристики не изучались.

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные примерно соответствуют таковым в средней возрастной группе.

Показания к применению

• Как базисное средство для лечения взрослых пациентов с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов.

• Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания

• Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или любому другому компоненту препарата.

• Нарушения функции печени, ранее существующие заболевания печени.

• Тяжелый иммунодефицит, например, СПИД.

• Серьезные 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 (ввиду малого опыта клинического применения).

• Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме).

• Беременность.

• Женщинам репродуктивного возраста, не исключающим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита остается выше 0,02 мг/л. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом.

• Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

• Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии лефлуномида на сперматозоиды. В период

применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши (см. раздел «Особые указания»).

• Возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов).

• Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как в препарате содержится лактоза).

С осторожностью

• Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких, см. раздел «Особые указания»).

Пациенты:

– с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кроветворения (в том числе в анамнезе);

– 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, см. раздел «Особые указания»).

• Возраст более 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии, см. раздел «Особые указания»).

• Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) <80 мл/мин, но >50 мл/мин) ввиду ограниченного опыта 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 женщинам 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»; см. ниже). Перед началом лечения лефлуномидом необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Пациенток необходимо информировать о том, что, как только происходит задержка месячных или есть иная причина предполагать наличие беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность; в случае подтверждения беременности врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации А771726 в плазме крови с помощью описанной ниже процедуры «отмывания» поможет при первой задержке месячных снизить риск, которому подвергается эмбрион при приеме пациенткой лефлуномида.

При приеме по неосторожности лефлуномида в I триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом в условиях дальнейшей отмены препарата и проведения процедуры «отмывания» с колестирамином (см. ниже) значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных по сравнению 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 уверенными 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 2-летнего периода ожидания. После этого необходимо измерить концентрацию А771726 в плазме крови как минимум через 14 дней.

Процедура «отмывания»

После прекращения лечения лефлуномидом:

• колестирамин в дозе 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней;

• в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, вводятся 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо дважды провести проверку – определение концентрации А771726 в плазме крови с интервалом как минимум 14 дней – и выждать до момента оплодотворения 1,5 месяца с того момента,

когда концентрация А771726 в плазме впервые будет зафиксирована на уровне ниже 0,02 мг/л.

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

И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, 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 или его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому женщины в период грудного вскармливания не должны принимать лефлуномид. В зависимости от важности лечения для матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания придется отказаться.

Способ применения и дозы

Внутрь, проглатывая целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи никак не влияет на всасывание лефлуномида.

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

Рекомендации по контролю за лечением указаны в разделе «Особые указания».

Режим дозирования

Лечение ревматоидного артрита

Лечение лефлуномидом обычно начинают с однократного приема в течение суток ударной дозы 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 1 раз в сутки сразу с начала лечения (т.е. без приема нагрузочной дозы) эффективность лефлуномида при ревматоидном артрите не

уменьшалась. В случае плохой переносимости дозы 20 мг возможно ее снижение до 10 мг 1 раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом также начинается с нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

При обоих показаниях терапевтический эффект обычно проявляется через 4 недели и может нарастать в дальнейшем до 4–6 месяцев.

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъема уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне приема лефлуномида приведены в разделе «Особые указания».

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно, чтобы дать специальные рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов старше 65 лет не требуется.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10 000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10 000 случаев). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

Нарушения со стороны пищеварительной системы: 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 АЛТ, реже – гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия; редко –

гепатит, желтуха/холестаз; очень редко – тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение артериального давления; частота неизвестна – легочная гипертензия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови >2000/мкл); нечасто – анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови <100 000/мкл); редко – лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови <2000/мкл), эозинофилия, панцитопения; очень редко – агранулоцитоз.

Недавно предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском нежелательных реакций со стороны крови.

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

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 могла быть установлена, но не может быть исключена), васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинно-следственная связь с лечением лефлуномидом не могла быть установлена).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными. В большинстве таких сообщений пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличивать предрасположенность пациентов к инфекциям.

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

Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальную пневмонию) с возможным летальным исходом.

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 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, незначительное повышение активности креатинфосфокиназы, гипоурикемия за счет урикурического эффекта.

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

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

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

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

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

Симптомы

Имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5 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 3 раза в день в течение 24 ч, снизил уровень А771726 в плазме крови примерно на 40 % через 24 ч и на 49–65 % через 48 ч.

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

Данные процедуры «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) указывают, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не выводится путем диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гепатотоксичные лекарственные средства (включая этанол) или гематотоксичные и иммуносупрессивные лекарственные средства

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 либо когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. раздел «Особые указания»).

Метотрексат

У некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10–20 мг/сут) и метотрексата (10–25 мг в неделю) наблюдалось 2–3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у других 5 пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2 пациентов при продолжении приема обоих препаратов, а у 3 – 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 начальной фазе 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.

Варфарин

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

Пища

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

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

Исследования *in vitro*, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома Р450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Исследование взаимодействия лефлуномида с *циметидином* (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома Р450) *in vivo* показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию А771726. После приема одной дозы лефлуномида у добровольцев, принимавших *рифампицин* (неспецифического индуктора цитохрома Р450) многократно, максимальные концентрации А771726 в крови возрастали примерно на 40 %, тогда как площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) существенно не изменялась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует иметь в виду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые многократно одновременно принимают лефлуномида и рифампицина.

Применение *колестирамина* или *активированного угля* приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции А771726 и/или его диализом в желудочно-кишечном тракте (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Передозировка»).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие А771726 с субстратами BCRP

(*розувастатин*) (см. ниже), у 12 пациентов не отмечалось фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10–20/сут) 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 с участием здоровых добровольцев женского пола, которые принимали лефлуномид совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг *этинилэстрадиола*, никакого снижения контрацептивного эффекта последних обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с А771726.

Были проведены представленные ниже исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям А771726. Поскольку подобные лекарственные взаимодействия для лефлуномида не могут быть исключены 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 CYP2C8, 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 средние 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 А771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC *цефаклора* (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором ОАТ3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов ОАТ3, 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 А771726 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 с лефлуномидом доза розувастатина не должна превышать 10 мг 1 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 А771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и $AUC_{0–24}$ *этинилэстрадиола* (в 1,58 и 1,54 раза соответственно), а также C_{max} и $AUC_{0–24}$ *левоноргестрела* (в 1,33 и 1,41 раза соответственно). Однако не ожидается нежелательного влияния этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств; рекомендуется учитывать тип применяемого перорального противозачаточного средства.

Влияние на варфарин

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при одновременном применении А771726 и варфарина наблюдалось

снижение максимальных значений МНО на 25 % по сравнению с приемом 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, *хлорохином* и *гидроксихлорохином*), препаратами золота (внутримышечно или перорально), *пеницилламином*, *азатиоприном* и другими иммунодепрессантами (за исключением *метотрексата*, см. выше). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной 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

Лефлуномид можно назначать 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 связан с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается, что его уровень в плазме крови может повышаться у пациентов с гипопротеинемией. Препарат Лефлуномид противопоказан пациентам с тяжелой гипопротеинемией или нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях со смертельным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 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 до 10 мг/сут 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 каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, а 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, вызываемые грибами и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только при снижении 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 тщательное наблюдение за пациентами 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 и могут развиваться остро во время лечения лефлуномидом. Такие симптомы, как кашель и одышка, могут служить причиной прекращения терапии лефлуномидом и, при необходимости, дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

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 «отмывания».

Почечная недостаточность

Ввиду ограниченного опыта клинического наблюдения лефлуномид противопоказан пациентам с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести. Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК <80 мл/мин, но >50 мл/мин) препарат следует принимать с осторожностью. 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 об очень редких случаях возникновения синдрома Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некролиза у пациентов, получавших лефлуномид. У пациентов, принимающих лефлуномид, возможно развитие лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием препарата и немедленно начать процедуру «отмывания».

Необходимо достичь полного выведения лефлуномида из организма. В подобных случаях повторное назначение лефлуномида противопоказано.

Артериальное давление

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать уровень артериального давления, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Исследования в этом направлении не были проведены. 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».

Переход на другие виды лечения

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, А771726 при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру «отмывания». Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению числа побочных явлений, поэтому, начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует быть осторожным при назначении препаратов, метаболизирующихся под действием CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением НПВП.

При одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО. Поскольку лефлуномид является исходным соединением для терифлуномида, совместный прием лефлуномида и терифлуномида не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо учитывать возможность развития нежелательных реакций со стороны нервной системы, например, головокружения, в связи с чем, при возникновении такого рода нежелательных реакций, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами и занятия 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 контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 100 таблеток в банку (флакон) полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена).

Свободное пространство в банке (флаконе) заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком медицинским.

Каждую банку (флакон), 3 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 995-35-08, +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская