МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лефлуномид

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,10 мг и 20 мг

ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод», Россия

Изменение № 1

Дата внесения изменения «____» 121017 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания: Гиперчувствительность к лефлуномиду или к другим компонентам препарата, печеночная недостаточность, тяжелый иммунодефицит (в том числе СПИД), серьезные нарушение костномозгового кроветворения или анемия тяжелой степени тяжести, лейкопения (содержание лейкоцитов менее $2,5x10^9$/л), нейтропения (содержание нейтрофилов менее $1,5x10^9$/л) или тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $100x10^9$/л), не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом, тяжелые, неконтролируемые инфекции, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), тяжелая гипопротеинемия (в том числе при нефротическом синдроме), лефлуномид противопоказан при беременности, а также женщинам репродуктивного возраста не исключающим воз-	**Противопоказания:** Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или к другим компонентам препарата, одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»), печеночная недостаточность, тяжелый иммунодефицит (в том числе СПИД), серьезные нарушение костномозгового кроветворения или анемия тяжелой степени тяжести, лейкопения (содержание лейкоцитов менее $2,5x10^9$/л), нейтропения (содержание нейтрофилов менее $1,5x10^9$/л) или тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $100x10^9$/л), не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом, тяжелые, неконтролируемые инфекции, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), тяжелая гипопротеинемия (в том числе при нефротическом синдроме),

Старая редакция	Новая редакция
можность забеременеть в период лечения лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»), период лактации (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»), возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в этой группе больных. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. 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.	лефлуномид противопоказан при беременности, а также женщинам репродуктивного возраста, не исключающим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), перед началом лечения лефлуномидом следует исключить беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в этой группе больных. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. 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.
Применение во время беременности и в период грудного вскармливания: Препарат противопоказан при беременности. Необходимо проинформировать женщин детородного возраста о том, что на-	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводилось. Однако А771726

Старая редакция	Новая редакция
ступление беременности возможно только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. Женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом. Перед началом лечения лефлуномидом пациентам должен быть объяснен серьезный потенциальный риск воздействия препарата на плод. В случае подозрения на наступление беременности необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу с целью тестирования на беременность, и в случае положительной реакции врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Быстрого снижения концентрации активного метаболита в крови при подозрении на беременность возможно добиться с помощью процедуры "отмывания" препарата (смотри ниже), это поможет снизить риск, которому подвергается плод. Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, необходимо прекратить прием препарата и 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). *Период ожидания* Можно ожидать, что концентрация А771726 в плазме крови может быть выше	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). Женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом. Перед началом лечения лефлуномидом пациентам должен быть объяснен серьезный потенциальный риск воздействия препарата на плод. В случае подозрения на наступление беременности необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу с целью тестирования на беременность, и в случае положительной реакции врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации А771726 в плазме крови с помощью описанной ниже процедуры выведения препарата поможет при первой задержке менструального цикла снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида. При приеме по неосторожности лефлуномида в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением

Старая редакция	Новая редакция
0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что концентрация метаболита может снизиться ниже 0,02 мг/л только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. В это время необходимо воздерживаться от зачатия ребенка. По истечении двухлетнего периода ожидания измеряется концентрация А771726 в плазме крови. Затем повторно измеряется концентрация А771726 с интервалом как минимум 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, риск тератогенного действия отсутствует. *Процедура «отмывания»* После прекращения приема препарата пройти процедуру «отмывания»: - колестирамин 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней; - в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, принимается 4 раза в день в течение 11 дней. После проведения процедуры «отмывания» необходимо проконтролировать плазменную концентрацию метаболита А771726 менее 0,02 мг/л дважды с интервалом, по крайней мере, в 14 дней. Если содержание активного метаболита А771726 в сыворотке крови выше чем 0,02 мг/л, то следует рассмотреть вопрос о повторении процедуры «отмывания». Независимо от выбранной процедуры выведения лефлуномида из организма, на-	процедуры «отмывания» с колестирамином (см. ниже) значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных в сравнении 4,2 % таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимающих лефлуномид и 4,2 % таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид. Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, необходимо прекратить прием препарата и 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 концентрация метаболита может снизиться ниже 0,02 мг/л только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. По истечении двухлетнего периода ожидания первый раз измеряется концентрация А771726 в плазме крови. После этого необходимо определить концентрацию А771726 в плазме крови, как минимум,

Старая редакция	Новая редакция
ступление беременности возможно только после двукратной (с интервалом в 14 дней) проверки концентрации А771726. Оплодотворение возможно только через 1,5 месяца после установления концентрации активного метаболита ниже 0,02 мг/л. После прекращения приема лефлуномида рекомендуется, чтобы все женщины детородного возраста прошли процедуру «отмывания» от препарата. Возможно снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных лекарственных препаратов при проведении процедуры "отмывания" с колестирамином или активированным углем, которые могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов. Таким образом, пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период «отмывания» от препарата. Лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому лефлуномид противопоказан при грудном вскармливании.	через 14 дней. *Процедура «отмывания»* После прекращения приема препарата пройти процедуру «отмывания»: - колестирамин 8 г применяется 3 раза в день в течение 11 дней; - в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, применяется 4 раза в день в течение 11 дней. Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо дважды провести проверку плазменной концентрации метаболита А771726 с интервалом, по крайней мере, в 14 дней, и выждать до момента оплодотворения полтора месяца с того момента, когда концентрация А771726 в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л. 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 надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру «отмывания» в профилактических целях. Возможно снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных лекарственных препаратов при проведении процедуры «отмывания» с колестирамином или активированным углем, кото-

Старая редакция	Новая редакция
	рые могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов. Таким образом, пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период «отмывания» от препарата. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции. Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому лефлуномид противопоказан при грудном вскармливании. В зависимости от важности лечения матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания придется отказаться.
Побочное действие: Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: очень частые (более 1/10), частые (более 1/100, но менее 1/10), нечастые (более 1/1000, но менее 1/100), редкие (более 1/10000, но менее 1/1000), очень редкие (менее 1/10000), неизвестная частота (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным). *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* Частые: умеренное повышение артериального давления. Редкие: значительное повышение артери-	**Побочное действие:** Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: очень часто (более 1/10), часто (более 1/100, но менее 1/10), нечасто (более 1/1000, но менее 1/100), редко (более 1/10000, но менее 1/1000), очень редко (менее 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным). *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* Часто: повышение артериального давления. Частота неизвестна: легочная гипертензия. *Нарушения со стороны желудочно-*

Старая редакция	Новая редакция
ального давления. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* Частые: диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе. Нечастые: нарушения вкусовых ощущений. Очень редкие: панкреатит. *Со стороны дыхательной системы и медиастинальные нарушения:* Редкие: интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальную пневмонию), с возможным летальным исходом. *Нарушения метаболизма:* Частые: незначительное повышение креатинфосфокиназы. Нечастые: гипокалиемия, незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия. Частота неизвестна: незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы, гипоурикемия за счет урикурического эффекта. *Со стороны нервной системы:* Частые: головная боль, головокружение, парестезии. Нечастые: беспокойство. Очень редкие: периферическая нейропатия.	*кишечного тракта:* Часто: диарея, тошнота, рвота, анорексия, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе, колит, в том числе микроскопический колит. Очень редко: панкреатит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* Редко: интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальную пневмонию), с возможным летальным исходом. *Нарушения со стороны нервной системы:* Часто: головная боль, головокружение, парестезии. Нечасто: нарушение вкусового восприятия, беспокойство. Очень редко: периферическая нейропатия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* Частота неизвестна: тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не установлена). *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

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Частота неизвестна: тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не установлена). *Со стороны кожи и подкожных тканей:* Частые: усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожи. Нечастые: крапивница. Очень редкие: токсический эпидермальныйнекролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (на настоящий момент причинную взаимосвязь с лечением лефлуномидом установить не удалось, но она не может быть исключена). Неизвестная частота: дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза. *Со стороны иммунной системы:* Частые: легкие аллергические реакции, включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи. Очень редкие: серьезные анафилактические / анафилактоидные реакции, васкулит, в том числе, кожный некротический васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена). *Инфекционные и паразитарные заболевания:* Редкие: развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными.	указания»). *Нарушения со стороны иммунной системы:* Часто: легкие аллергические реакции, включая макулезнопапулезную 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 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 получили другую имунносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличить предрасположенность пациентов к инфекциям. Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать паци-

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции. Может возрасти число возможных инфекций (в частности, ринита, бронхита и пневмонии). *Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* Частые: лейкопения (лейкоциты более $2,0x10^9$/л). Нечастые: анемия, незначительная тромбоцитопения (тромбоциты менее $150x10^9$/л). Редкие: панцитопения (вероятно за счет антипролиферативного действия), лейкопения (лейкоциты менее $2,0x10^9$/л), эозинофилия. Очень редкие: агранулоцитоз. Недавнее, сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксических агентов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических эффектов. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* Частые: повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно аланинаминотрансферазы, реже – гамма-глютамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия. Редкие: гепатит, желтуха / холестаз. Очень редкие: тяжелые поражения печени,	ента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции. Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* Часто: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови более $2,0x10^9$/л). Нечасто: анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100x10^9$/л). Редко: панцитопения, лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови менее $2,0x10^9$/л), эозинофилия. Очень редко: агранулоцитоз. Недавно предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксических препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском нежелательных гематологических эффектов. *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,

Старая редакция	Новая редакция
такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными. *Нарушения обмена веществ и питания:* Частые: потеря массы тела, астения. Очень редко: анорексия. *Со стороны репродуктивной системы:* Частота неизвестна: у мужчин незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности. *Со стороны почек и мочевыводящих путей:* Частота неизвестна: почечная недостаточность. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:* Известно, что при использовании некоторыхиммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.	такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* Часто: снижение массы тела. Нечасто: гипокалиемия. Частота неизвестна: незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия, незначительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипоурикемия за счет урикурического эффекта. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* Частота неизвестна: нельзя исключить у мужчин незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* Частота неизвестна: почечная недостаточность. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:* Известно, что при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

Старая редакция	Новая редакция
	Часто: астения.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами: У больных ревматоидным артритом не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (10-25 мг в неделю). Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрацию А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции А771726 и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа. Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом. Ферменты, участвующие в метаболизме лефлуномида и его метаболитов, точно не известны. Клинически значимое взаимодействие с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) отсутствует. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида на фоне многократных доз рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450) максимальные концентрации в плазме крови (Cmax) А771726 возросли примерно	**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 лечения 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

Старая редакция	Новая редакция
на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Исследования in vitro показали, что А771726 угнетает активность изофермента CYP2C9. Лекарственными препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2C9 являются фенитоин, варфарин, толбутамид, нестероидные противовоспалительные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось никаких проблем при совместном введении лефлуномида и нестероидных противовоспалительных препаратов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C9. С особой осторожностью следует давать лефлуномид вместе с фенитоином и толбутамидом, так как нельзя исключить возможности их взаимодействия с лефлуномидом на уровне метаболизма, хотя клинические данные по такому взаимодействию отсутствуют. Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина. Не наблюдается снижения контрацептивного эффекта при совместном применении с трехфазными пероральными противозачаточными лекарственными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, при этом фармакокинетика А771726 не изменялась.	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 данных относительно эффективности и безопасности вакцинации на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой вакциной следует учитывать длительный период полувыведения препарата после его отмены. *С варфарином* Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с А771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном приеме с варфарином следует тщательно контролировать МНО (международное нормализованное отношение). *С пищей* Степень абсорбции лефлуномида не нарушается при его совместном приеме с пищей. *Влияние других лекарственных средств на лефлуномид* In vitro исследования, проведенные на

Старая редакция	Новая редакция
В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (внутримышечно или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами (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 гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных, заболеваний. Нет данных относительно эффективности и безопасности вакцинации на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вак-	микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Клинически значимое взаимодействие с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) отсутствует. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида на фоне многократных доз рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450) максимальные концентрации в плазме крови (Cmax) A771726 возросли 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. Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции A771726 и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа. *Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства*

Старая редакция	Новая редакция
цинации живой вакциной следует учитывать длительный период полувыведения препарата после его отмены.	*Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP).* Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие A771726 с субстратами BCRP (розувастатин) (см. ниже), у 12 пациентов не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (субстратом BCRP; 10-25 мг в неделю). Не наблюдается снижения контрацептивного эффекта при совместном применении с трехфазными пероральными противозачаточными лекарственными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, при этом фармакокинетика A771726 не изменялась. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с A771726 (см. ниже). С A771726 (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)*

Старая редакция	Новая редакция
	После повторных доз А7711726 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 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 наблюда-

Старая редакция	Новая редакция
	лось 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 (OTTPB1/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) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в

Старая редакция	Новая редакция
	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) 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 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 25%-ое снижение максимальных значений МНО, по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Старая редакция	Новая редакция
	Другие взаимодействия Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты 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), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами (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 синергидной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.
Особые указания: Препарат должен назначаться после тщательного медицинского обследования.	**Особые указания:** Препарат должен назначаться только после тщательного медицинского обследо-

Старая редакция	Новая редакция
Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных (включая алкоголь) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных препаратов, или когда прием этих лекарственных средств назначают после лечения лефлуномидом без проведения процедуры «отмывания», описанной в разделе «Применением при беременности и в период грудного вскармливания». Перед началом лечения необходимо помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, получавших ранее базисные лекарственные средства для лечения ревматоидного артрита, обладающие гепато- и гематотоксическим действием. Активный метаболит лефлуномида – А 771726 характеризуется длительным периодом полувыведения, обычно составляющим от одной до четырех недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, даже при прекращении лечения лефлуномидом, могут возникнуть и сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или потребуется быстрое выведение из организма А771726 по какой-либо другой причине, следует назначения.	вания. Активный метаболит лефлуномида – А 771726 характеризуется длительным периодом полувыведения, обычно составляющим от одной до четырех недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, даже при прекращении лечения лефлуномидом, могут возникнуть и сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или потребуется быстрое выведение из организма А771726 по какой-либо другой причине, следует назначить колестирамин или активированный уголь, как описано в процедуре «отмывания» 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 метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля. Одновременное применение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является родственным соединением

Старая редакция	Новая редакция
чить колестирамин или активированный уголь, как описано в процедуре «отмывания» в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания». Процедуру «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям. При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции типа синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла для достижения быстрого и эффективного очищения организма от метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, при переходе к приему другого базисного препарата (например метотрексата), после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру «отмывания». *Реакция печени* Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции с желчью, предполагается, что концентрация А771726 в плазме крови может повышаться у больных с гипопротеинемией. Лефлуномид противопоказан пациентам с тяжелой гипопротеинемией или нарушениями функции печени (смотри раздел «Противопоказания»). Не рекомендуется применение лефлуномида пациентам с заболева-	терифлуномида. *Реакции со стороны печени* Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. Не рекомендуется применение лефлуномида пациентам с заболеваниями печени в анамнезе. Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в первые 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных факторов риска, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным. До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, и в последствие через каждые 6-8 недель, следует проверять активность аланинаминотрансферазы в крови. *Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности ала-*

Старая редакция	Новая редакция
ниями печени в анамнезе, а также пациентам, у которых активность аланинаминотрасферазы перед началом лечения в 2 раза превышает верхнюю границу нормы. Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в первые 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных факторов риска. Необходимо выполнять рекомендации по наблюдению за пациентами в процессе лечения. До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, и в последствие через каждые 6-8 недель, следует проверять активность аланинаминотрансферазы в крови. *Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности аланинаминотрансферазы:* при подтвержденном 2-3 кратном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем.	*нинаминотрансферазы:* при подтвержденном 2-3 кратном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы 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 аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется неподтвержденный подъем активности аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует провести процедуру «отмывания» (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом. *Гематологические и иммунные реакции* У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушением функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нарушений. Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы

Старая редакция	Новая редакция
Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется подъем активности аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует провести процедуру «отмывания» (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом. *Гематологические и иммунные реакции* У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушением функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нарушений. Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, необходимо проводить до начала лечения лефлуномидом, а также 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения и затем каждые 6-8 недель. Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество	и количества тромбоцитов, необходимо проводить до начала лечения лефлуномидом, а также 1-2 раза в месяц в течение первых 6 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 с недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные или гематотоксичные препараты, а также при приеме этих препаратов 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 препарата Лефлуномид 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

Старая редакция	Новая редакция
тромбоцитов), должен проводиться в следующих случаях: - у пациентов с недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные или гематотоксичные препараты, а также при приеме этих препаратов 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 препарата Лефлуномид и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворснис, 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. *Совместное применение с другими видами*	рекомендован пациентам, имеющим следующие заболевания: - тяжелый иммунодефицит (например СПИД); - выраженное нарушение функции костного мозга; - тяжелые инфекции. *Кожные реакции* В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида. Сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием лефлуномида и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру «отмывания». *Инфекции* Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммунодепрессивными свойствами, повышают риск развития различных инфекций, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибками и микроогранизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют

Старая редакция	Новая редакция
лечения В настоящее время еще нет сведений относительно применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемые в ревматологии (например, хлорохином и гидроксихлорохином), вводимыми внутримышечно или перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами (за исключением метотрексата). Не известен риск, связанный с назначением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) не желательны. *Переход на другие виды лечения* Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (например, метотрексата) без соответствующего проведения процедуры «отмывания» может увеличить возможность возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность). Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом)	раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания необходимо прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания». Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно наблюдать за больными с туберкулезом из-за риска его реактивации. *Реакции со стороны дыхательных путей* При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, который может случиться остро у получающих лечение больных. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной прекращения приема лефлуномида и дальнейшего обследования при необходимости. *Периферическая нейропатия* Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема препарата устранялась, но у некоторых пациентов симптоматика сохраня-

Старая редакция	Новая редакция
может привести к увеличению числа побочных явлений, начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата. *Кожные реакции* В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида. Сообщалось об очень редких случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермальногонекролиза у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием лефлуномида и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру «отмывания». Необходимо достигнуть полного выведения препарата из организма. В подобных случаях повторное назначение препарата противопоказано. *Инфекции* Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммунодепрессивными свойствами, повышают риск развития различных инфекций, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибками и микроогранизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требу-	лась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения этим препаратом и проведении процедуры «отмывания». *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. *Артериальное давление* Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать показатели артериального давления, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение. *Рекомендации для мужчин* Отсутствуют подтверждения повышения риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого неже-

Старая редакция	Новая редакция
ют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания необходимо прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания». Необходимо тщательно наблюдать за больными с выраженной туберкулиновой реактивностью из-за риска реактивации туберкулеза. *Реакция дыхательных путей* При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, который может случиться остро у получающих лечение больных. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной прекращения приема лефлуномида и дальнейшего обследования при необходимости. *Периферическая нейропатия* Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема препарата устранялась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и	лательного 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». <u>Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности</u> Отсутствует соответствующая информация. 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.

Старая редакция	Новая редакция
сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения этим препаратом и проведении процедуры «отмывания». *Артериальное давление* Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует котролировать показатели артериального давления, так как во время лечения луфлуномидом возможно его повышение. *Рекомендации для мужчин* Отсутствуют подтверждения повышения риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. 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». <u>Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами:</u> Прием препарата может сопровождаться головной болью, головокружением. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении работ,	

106294

Старая редакция	Новая редакция
требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.	
Условия хранения: В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте!	**Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте!

Исполнительный директор

ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод» В.Ф.Барашков

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГБУ НЦЭСМП

106294