

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Лефомид®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Лефомид®**Международное непатентованное наименование:** лефлуномид**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на одну таблетку:**Состав ядра*Действующее вещество:* лефлуномид — 10 мг, 20 мг, 100 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) — 38,0 мг, 55,0 мг, 70,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 5,0 мг, 7,5 мг, 13,5 мг, повидон (К 17) — 3,6 мг, 5,4 мг, 14,5 мг, тальк — 3,0 мг, 4,5 мг, 8,1 мг, кальция стеарат — 1,0 мг, 1,5 мг, 2,7 мг, крахмал кукурузный — 39,4 мг, 56,1 мг, 61,2 мг;Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 1,9 мг, 3,1 мг, 5,0 мг, макрогол — 4000 (полиэтиленоксид 4000, полиэтиленгликоль 4000) — 0,8 мг, 1,3 мг, 2,0 мг, титана диоксид (титана двуокись) — 0,3 мг, 0,6 мг, 1,0 мг.**Описание:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе виден один слой белого или почти белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты; ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы.**Код АТХ:** L04AK01.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Лефлуномид является базисным противоревматическим средством и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида — терифлуномид (A771726), ответственный за основные свойства препарата *in vivo*, ингибирует фермент дегидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. A771726 в условиях *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность A771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита A771726. С использованием

радиоизотопных лигандов показано, что A771726 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 A771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (СВ-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 свой активный метаболит A771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были замечены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом лефлуномида является A771726. При приёме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % лефлуномида. Максимальные плазменные концентрации A771726 определяются от 1 до 24 ч после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Длительный период полувыведения A771726 (около 2 недель) позволяет быстрее достичь стабильной концентрации при использовании в первые 3 дня лечения нагрузочной дозы 100 мг/сут. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный приём лефлуномида. В исследованиях с многократным назначением лефлуномида фармакокинетические параметры A771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 мг до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией A771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации A771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

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

Лефлуномид метаболизируется до одного главного метаболита A771726 и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в A771726 и последующий метаболизм самого A771726 контролируются

несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях.

Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома P450) показали, что *in vivo* CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени. Выведение A771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуномид выводится с фекалиями (вероятно, за счет билиарной экскреции) и с мочой. Период полувыведения составляет около 2 недель.

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

У пациентов с печеночной недостаточностью данные о фармакокинетике лефлуномида отсутствуют.

У пациентов моложе 18 лет фармакокинетические характеристики не изучались.

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

Показания к применению

Препарат Лефомид® показан к применению у взрослых в возрасте 18 лет и старше.

- Активная форма ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов (в качестве базисного препарата).
- Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
- Нарушения функции печени.
- Тяжёлый иммунодефицит (например, СПИД).
- Серьезные нарушения костномозгового кроветворения или тяжёлая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом.
- Тяжёлые, неконтролируемые инфекции.

- Почечная недостаточность умеренной и тяжёлой степени тяжести (ввиду малого опыта клинического наблюдения).
- Тяжёлая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Беременность.
- Женщины репродуктивного возраста, не исключающие возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита A771726 остаётся выше 0,02 мг/л (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Перед началом лечения лефлуномидом следует исключить беременность.
- Период грудного вскармливания (см. «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 партнёрши (см. «Особые указания»).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т. к. в состав препарата входит лактоза).
- Возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов).

С осторожностью

- Пациенты с интерстициальными заболеваниями лёгких (повышенный риск развития интерстициального поражения лёгких, см. «Особые указания»).
- Пациенты с лёгкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кроветворения (в т. ч. в анамнезе);
- Пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием;
- Пациенты с не связанными с ревматоидным артритом значимыми отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом (требуется частый гематологический контроль, см. раздел «Особые указания»).
- Возраст более 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии, см. «Особые указания»).
- Почечная недостаточность лёгкой степени тяжести (ограниченный опыт клинического применения).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводилось. Однако активный метаболит лефлуномида A771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным женщинам и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные способы контрацепции в период лечения лефлуномидом и после окончания лечения до тех пор, пока концентрация активного метаболита лефлуномида A771726 в плазме крови не снизится менее 0,02 мг/мл. До начала лечения лефлуномидом беременность должна быть исключена.

Пациентки должны быть информированы о том, что в случае наступления задержки менструации или при наличии иной причины, предполагающей наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. В случае подтверждения наступления беременности врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации активного метаболита A771726 в плазме крови в самом начале задержки менструации с помощью описанной ниже процедуры ускоренного выведения препарата поможет снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется проводить процедуру ускоренного выведения препарата, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций активного метаболита A771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Без процедуры ускоренного выведения препарата в зависимости от концентрации активного метаболита A771726 в плазме до <0,02 мг/л может продолжаться до 2 лет.

Первый раз концентрация активного метаболита A771726 в плазме крови определяется по истечении 2-летнего периода ожидания. После этого необходимо определить концентрацию активного метаболита A771726 в плазме крови как минимум через 14 дней.

Процедура ускоренного выведения препарата

После прекращения лечения лефлуномидом:

- 50 г активированного угля, измельчённого в порошок, применяется 4 раза в день в течение 11 дней.

После проведения процедуры ускоренного выведения препарата необходимо 2 раза провести проверку концентрации активного метаболита А771726 в плазме крови с интервалом как минимум в 14 дней, и выждать до момента оплодотворения 1,5 месяца с того момента, когда концентрация активного метаболита А771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована $<0,02$ мг/л.

Необходимо проинформировать женщин с репродуктивным потенциалом о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут попытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру ускоренного выведения препарата в профилактических целях.

Активированный уголь может влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не могут обеспечить гарантии контрацепции в период ускоренного выведения препарата с помощью активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

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

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

Лечение ревматоидного артрита (РА)

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

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида один раз в сутки. При приеме поддерживающей дозы 20 мг один раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приёма нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не

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

Лечение псориатического артрита (ПсА)

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

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

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъёма аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне приёма 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

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

Побочное действие

Классификация предполагаемой частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Редко: тяжёлые инфекции и сепсис (с возможным летальным исходом). В большинстве таких сообщений пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли повышать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут повышать восприимчивость пациентов к инфекциям, в том числе к оппортунистическим инфекциям.

В клинических исследованиях у пациентов, получавших лефлуномид, несколько возростала частота ринитов, бронхитов и пневмоний, хотя в целом частота инфекций была сопоставима.

Доброкачественные, злокачественные и неутончённые новообразования (включая кисты и полипы)

Известно, что при применении некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкоцитоз (количество лейкоцитов в периферической крови $> 2 \times 10^9/\text{л}$).

Нечасто: анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Редко: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови $< 2 \times 10^9/\text{л}$), 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 иммунной системы

Часто: лёгкие аллергические реакции (включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи), зуд, экзема, сухость кожи, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьёзные анафилактические/анафилactoидные реакции, синдром Стивенса – Джонсона (мультиформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (в полученных сообщениях 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 терапией лефлуномидом не могла быть установлена).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: гипокалиемия.

Частота неизвестна: небольшое повышение липидов, небольшое снижение фосфатов, небольшое повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, гипоурикемия за счёт выведения мочевой кислоты.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Нечасто: нарушения вкусового восприятия, тревога.

Очень редко: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: интерстициальные заболевания лёгких (включая интерстициальный пневмонит) с возможным летальным исходом.

Частота неизвестна: лёгочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

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 «печёчных» трансаминаз (особенно АЛТ, реже – гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия.

Редко: гепатит, желтуха/холестаз.

Очень редко: тяжёлые поражения печени, такие как печёночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная красная волчанка, пустулёзный псориаз или обострение псориаза, DRESS-синдром (см. раздел 4.4.), язвенные поражения кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не установлена).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: нельзя исключить незначительное обратимое снижение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения.

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

Сообщалось о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуноמיד 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 реакций. Возникающие нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями были диарея, боль в животе, лейкопения, анемия и повышение активности печеночных ферментов.

Лечение

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать активированный уголь, чтобы ускорить выведение препарата из организма.

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

Процедуру ускоренного выведения препарата можно повторить по клиническим показаниям.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных лекарственных средств и веществ (включая этанол) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных средств, или, когда приём 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 лефлуномида на прием метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печеночных» ферментов в крови в фазе начального лечения после перевода пациента с приема лефлуномида на прием метотрексата.

Вакцинация

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

С варфарином

Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с A771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль международного нормализованного отношения (МНО).

С пищей

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

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

In vitro исследования, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P450, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Исследование *in vivo* взаимодействия лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450) показало отсутствие существенного влияния циметидина на системную экспозицию A771726.

После приема однократной дозы лефлуномида добровольцам, принимавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), максимальные концентрации A771726 в крови возрастали примерно на 40 %, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует иметь ввиду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые одновременно принимают многократные дозы лефлуномида и рифампицина. Применение колестирамина или активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечного-печеночной рециркуляции A771726 и/или его диализом в

желудочно-кишечном тракте (см. разделы «Беременность и период грудного вскармливания» и раздел «Передозировка»).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

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).

В исследованиях по лекарственному взаимодействию было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трехфазными пероральными противозачаточными средствами. В исследовании, в котором лефлуномид принимали здоровые добровольцы женского пола, совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток не обнаружено, а фармакокинетика A771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. 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 лефлуномида на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз A771726 наблюдается увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации $C_{\max}$ и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), что говорит о том, что A771726 является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*. Поэтому рекомендуется проведение наблюдения за пациентами, 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 лефлуномида на кофеин (субстрат CYP1A2)

Применение повторных доз A771726 снижало среднее значение $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрат CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, что подтверждает то, что A771726 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 лефлуномида на субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

После повторных доз А771726 наблюдается увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, цiproфлоксацин, фуросемид, зидовудин, индометацин, кетопрофен, циметидин, метотрексат, рекомендуется соблюдать осторожность.

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

После повторных доз А771726 наблюдается увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC (в 2,64 и 2,51 раза соответственно) розувастатина. Однако не наблюдалось заметного влияния данного увеличения плазменной экспозиции розувастатина на активность HMG-CoA редуктазы. Для розувастатина уменьшение дозы на 50% рекомендуется для совместного приема с А771726. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксоробицина) и семейства субстратов белка переносчика органических анионов (OATP), особенно ингибиторов HMG-CoA редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метотрексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) следует также соблюдать осторожность при 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 возможность уменьшения 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 AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза соответственно) и $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ 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 противозачаточного средства.

Влияние на варфарин

Повторные дозы А771726 не оказывают влияние 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.

Другие взаимодействия

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

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

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

Особые указания

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

Общие предостережения

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (А771726) даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьёзные нежелательные реакции (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжёлые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьёзная нежелательная реакция или требуется быстрое выведение из организма активного метаболита А771726 по какой-либо другой причине, следует назначить активированный уголь, как описано в разделе 4.6., и при клинической необходимости продолжить или повторить его приём.

При подозрении на тяжёлые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное применение активированного угля.

Одновременное применение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является родственным соединением терифлуномида.

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов с заболеваниями печени применение лефлуномида не рекомендуется.

Сообщалось о редких случаях развития тяжёлого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1 раз в месяц в первые 6 месяцев лечения и затем через каждые 6–8 недель, следует проверять активность АЛТ в крови.

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

При подтвержденном подъёме АЛТ, превышающем верхнюю границу нормы в 2–3 раза, возможно продолжение приема лефлуномида при снижении дозы с 20 мг до 10 мг при условии тщательного контроля этого показателя.

Если 2–3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтверждённый подъём уровня АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, приём лефлуномида должен быть прекращён. Для более быстрого снижения концентрации активного метаболита A771726 следует начать приём активированного угля по процедуре ускоренного выведения (см. раздел 4.6.).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических реакций рекомендуется воздержаться от приёма этанола при лечении лефлуномидом.

Гематотоксические и иммунные реакции

У пациентов с наличием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нежелательных реакций.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 1 раз 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, недавно принимавших или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, а также при приёме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без проведения процедуры ускоренного выведения препарата;
- 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 серьёзных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить приём лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру ускоренного выведения препарата.

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

- тяжёлый иммунодефицит (например, СПИД);
- выраженное нарушение функции костного мозга;
- тяжёлые инфекции.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, способствуют тому, что пациенты становятся более восприимчивыми к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибами и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжёлого инфекционного заболевания может потребоваться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру ускоренного выведения препарата.

Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулёза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулёзом в анамнезе из-за риска активации инфекции.

Реакции со стороны дыхательной системы

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

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях развития периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приёма препарата разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий приём 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 ускоренного выведения препарата, описанной в разделе 4.6.

Нарушения функции почек

В настоящее время недостаточно опыта для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам данной категории следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида A771726 обладает высокой связью с белками крови.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить приём 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. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, необходимо отменить приём лефлуномида и немедленно начать процедуру ускоренного выведения препарата.

Во время терапии лефлуномидом у пациентов могут развиваться кожные язвы. При подозрении на язвенное поражение кожи, связанное с лефлуномидом, или если кожные язвы сохраняются, несмотря на соответствующую терапию, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения лефлуномида и процедуре полного выведения препарата из организма. Решение о возобновлении применения лефлуномида после развития кожных язв

должно основываться на клинической оценке достаточной эпителизации раны.

Нарушения заживления послеоперационных ран

Во время терапии лефлуномидом могут наблюдаться нарушения заживления послеоперационных ран. По результатам индивидуальной оценки можно рассмотреть возможность прерывания лечения лефлуномидом в периоперационном периоде и проведения процедуры ускоренного выведения препарата. В случае прерывания терапии решение о возобновлении приема лефлуномида должно приниматься на основании клинической оценки процесса заживления ран.

Артериальное давление

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

Искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция

Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) возможно искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция в виде ложного снижения данного показателя. Искажение проявляется при использовании определённого оборудования для оценки содержания ионизированного кальция (в частности, анализатора газового состава крови). Таким образом, снижение уровня ионизированного кальция у пациента, получающего лечение лефлуномидом или терифлуномидом, может не соответствовать действительности. При сомнительных результатах исследования рекомендуется определение концентрации кальция в сыворотке крови с поправкой на уровень общего альбумина.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксичного действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида у мужчин. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного эффекта не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребёнка необходимо прекратить приём лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе 4.6.

Вспомогательные вещества

Препарат Лефомид® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной

мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания

Отсутствует соответствующая информация. Однако, учитывая профиль нежелательных реакций, таких как нарушения со стороны нервной системы, например, головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 100 мг.

По 3 таблетки дозировкой 100 мг, 10 таблеток дозировкой 10 мг и 20 мг в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток дозировкой 100 мг, по 30 или 100 таблеток дозировкой 10 мг, 20 мг в банки полимерные из полипропилена, полиэтилена низкого давления. При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или самоклеящиеся.

Каждую банку, 1 контурную ячейковую упаковку с таблетками дозировкой 100 мг, 3 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток дозировкой 10 мг, 20 мг с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света 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.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии от потребителей

Общество с ограниченной ответственностью «Аристо Фарма» (ООО «Аристо Фарма»),
Россия

125171, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш. Ленинградское, д. 16А,
стр. 3

Тел.: +7(495) 909-00-55, 8-800-555-75-75

e-mail: info@aristo-pharma.ru

Производитель

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских
препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/27.

Выпускающий контроль качества

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/32.