МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002702 - 101114
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ралеф®

Регистрационный номер

Торговое наименование: Ралеф®

Международное непатентованное наименование: Лефлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: лефлуномид 10 мг/20 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 16,0 мг/32,0 мг, лактоза безводная 39,0 мг/78,0 мг, крахмал кукурузный 22,8 мг/45,6 мг, кросповидон 8,0 мг/16,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил) 2,0 мг/4,0 мг, тальк 2,0 мг/4,0 мг, магния стеарат 0,2 мг/0,4 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,16 мг/4,32 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 0,14 мг/0,28 мг, титана диоксид 0,54 мг/1,08 мг, тальк 0,16 мг/0,32 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лефлуномид является базисным противоревматическим средством и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 в условиях in vitro тормозит вызванную митогенами

пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита. Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (CD-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 артрита и псориатического артрита.

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

Фармакокинетика

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

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % лефлуномида. Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Лефлуномид может применяться вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения А771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный прием лефлуномида. В исследованиях с многократным назначением лефлуномида фармакокинетические параметры А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 мг до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией А771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации А771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 составляет примерно 0,62 %. Связывание А771726 более вариабельно и

несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

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

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

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

У пациентов с печеночной недостаточностью данные о фармакокинетике лефлуномида отсутствуют.

У пациентов 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

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

Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лефлуномиду и терифлуномиду или любому другому компоненту препарата.

Нарушения функции печени, ранее существующие заболевания печени.

Тяжелый иммунодефицит (например, СПИД).

Серьезные нарушения костномозгового кроветворения или тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом.

Тяжелые, неконтролируемые инфекции.

Почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (ввиду малого опыта клинического наблюдения).

Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротоксическом синдроме).

Беременность.

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.

Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом.

Период грудного вскармливания.

Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном токсическом влиянии препарата на сперматозоиды. В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

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

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. в состав препарата входит лактоза безводная).

С осторожностью

Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких).

Пациенты с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кроветворения (в т.ч. в анамнезе); пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов (требуется частый гематологический контроль).

Возраст более 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии).

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин, но более 50 мл/мин), ввиду ограниченного опыта клинического применения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические исследования по оценке лефлуномида у беременных женщин не проводились. Однако А771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан при беременности или женщинам детородного возраста, которые не пользуются надежной контрацепцией при лечении лефлуномидом и какое-то время после лечения (период ожидания или сокращенный период «отмывания»; см. ниже). До начала лечения лефлуномидом необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Пациенток необходимо информировать о том, что как только наступает задержка менструального цикла или, если есть иная причина предполагать наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. В случае положительного теста на беременность врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации активного метаболита в крови с помощью описанной ниже процедуры «отмывания» 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 процедуры «отмывания» с колестирамином (см. ниже) значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных в сравнении с 4,2 % таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимавших лефлуномид, и 4,2 % таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид.

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

Период ожидания

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

Первый раз концентрация А771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить концентрацию А771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней.

Процедура «отмывания»

После прекращения лечения лефлуномидом:

- колестирамин 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней;
- в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, вводится 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация А771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л, до момента оплодотворения.

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

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

Период грудного вскармливания

Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты переходят в грудное молоко. Поэтому применение лефлуномида в период грудного вскармливания противопоказано. В зависимости от важности лечения для матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания придется отказаться.

Способ применения и дозы

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

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

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

Режим дозирования

Лечение ревматоидного артрита (РА)

Рекомендуемая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки. При приеме дозы 20 мг 1 раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность лефлуномида при РА не уменьшалась. В случае плохой переносимости 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг один раз в сутки.

Лечение псориатического артрита (ПсА)

Рекомендуемая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки.

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

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе; нечасто - нарушения вкусовых ощущений; очень редко – панкреатит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко - интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальный пневмонит), с возможным летальным исходом.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - незначительное повышение креатинфосфокиназы (КФК), снижение массы тела; нечасто - гипокалиемия, незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия; частота неизвестна - незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипоурикемия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, парестезия; нечасто - беспокойство; очень редко - периферическая нейропатия.

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: часто - усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов; очень редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (на настоящий момент причинную взаимосвязь с лечением лефлуномидом установить не удалось, но она не может быть и исключена); частота неизвестна - дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны иммунной системы: часто - легкие аллергические реакции, включая макулезно-папулезную сыпь и другие виды сыпи; нечасто - крапивница; очень редко - серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции, васкулит, в том числе, кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко - развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть летальными.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции. Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - лейкопения (лейкоциты > 2000/мкл); нечасто - анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты < 100 000/ мкл); редко - панцитопения (вероятно за счет антипролиферативного действия), лейкопения (лейкоциты < 2000/мкл), эозинофилия; очень редко - агранулоцитоз.

Недавнее сопутствующее или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических эффектов.

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

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна - 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 некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

Общие расстройства и нарушения 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

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

Лечение

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма.

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиление нежелательных реакций может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных (включая алкоголь) или гематотоксичных и иммуносупрессивных препаратов, или когда прием этих препаратов начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. «Особые указания»).

Не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (10-25 мг в неделю). Однако 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 пациентов наблюдалось более, чем 3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали, у одних при продолжении приема обоих препаратов, а у других после прекращения приема лефлуномида.

Пациентам, принимающим лефлуномид, рекомендуется не давать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции А771726 в печени и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

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

Ферменты, участвующие в метаболизме лефлуномида и его метаболитов, точно не известны. Исследование in vivo его взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) показало отсутствие существенного взаимодействия. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида субъектам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450), максимальные концентрации А771726 в крови возросли примерно на 40%, тогда как

площадь под кривой «концентрация-время» 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, толбутамид, варфарин и многие НПВП. В клинических исследованиях не наблюдалось никаких проблем при одновременном введении лефлуномида и НПВП, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C9. С особой осторожностью следует применять лефлуномид 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.

Повторные дозы А771726 (активный метаболит лефлуномида - терифлуномид) снизили среднее значение C_{max} и AUC для кофеина (субстрат изофермента CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что позволяет предположить, что А771726 в меньшей степени индуцирует изофермент CYP1A2 in vivo. Поэтому лекарственные препараты, метаболизирующиеся под действием изофермента CYP1A2 (такие, как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин) во время лечения с применением А771726 следует использовать с осторожностью, поскольку это может привести к снижению эффективности этих продуктов.

Было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и AUC для репаглинида (1,7- и 2,4-кратное, соответственно) после приема многократных доз А771726, что позволяет предположить, что А771726 действует как ингибитор изофермента CYP2C8 in vivo. Поэтому на фоне назначения А771726 лекарственные средства, метаболизируемые изоферментом CYP2C8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, следует применять с осторожностью.

Наблюдалось увеличение значения C_{max} и AUC (2,64 и 2,51-кратное, соответственно) розувастатина (субстрат транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP), после введения повторных доз А771726. Однако не наблюдалось явного влияния данного увеличения экспозиции розувастатина в плазме на активность HMG-CoA редуктазы. Для розувастатина уменьшение дозы на 50 % рекомендуется для совместного приема с А771726.

Наблюдается увеличение концентрации C_{max} и AUC (1,43 и 1,54-кратное, соответственно) цефаклора после повторных доз А771726, что говорит о том, что А771726 является ингибитором транспортеров органических анионов 3 (OAT3) in vivo. Поэтому следует

проявлять предосторожность, при совместном применении А771726 с субстратами ОАТ3, такими как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

В исследовании, в котором лефлуномид давали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон.

В настоящее время нет сведений относительно одновременного 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 такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации лефлуномида 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.

Вакцинация

Нет никаких клинических данных относительно действенности и безопасности вакцинации в условиях 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.

Особые указания

Лефлуномид может применяться только после тщательного медицинского обследования пациентов.

Перед началом лечения необходимо помнить о возможном увеличении числа нежелательных реакций у пациентов, ранее получавших базисную терапию ревматоидного артрита другими препаратами, которые обладают гепато- и гематотоксическим действиями.

Общие предостережения

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

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции типа синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, А771726 при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру «отмывания».

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секреции с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, применение лефлуномида у пациентов с нарушениями функции печени противопоказано.

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

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

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

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

Если 2-3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтвержденный подъем уровня АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения уровня А771726 следует начать прием колестирамина или активированного угля по схеме процедуры «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.

Почечная недостаточность

Ввиду ограниченного опыта клинического наблюдения препарат Ралеф противопоказан пациентам с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин, но более 50 мл/мин) препарат должен приниматься с осторожностью.

Гематологические и иммунные реакции

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нарушений.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 1-2 раза в месяц в течение первых 6 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 лефлуномида и любого другого сопутствующего

препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру «отмывания».

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

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

Одновременное применение с другими видами лечения

В настоящее время еще нет сведений относительно одновременного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми 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 лефлуномида 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) может привести к увеличению числа нежелательных реакций, поэтому, 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 эпидермального некролиза у пациентов, получавших лефлуномид. У

пациентов принимающих лефлуномид возможно развитие лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием препарата и немедленно начать процедуру «отмывания». Необходимо достичь полного выведения лефлуномида из организма. В подобных случаях повторное назначение лефлуномида противопоказано.

Инфекции

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

Необходимо тщательно наблюдать за пациентами с положительной реакцией на туберкулин из-за риска реактивации туберкулеза.

Реакции со стороны дыхательной системы

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 пациентов. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной прекращения терапии лефлуномидом 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 разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась.

Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры «отмывания», описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Артериальное давление

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением НПВП (также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина. При одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

Поскольку лефлуномид является исходным соединением для терифлуномида, совместный прием лефлуномида с терифлуномидом не рекомендован.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтвержденные данные о повышенном риске фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида у мужчин. Экспериментальные исследования на животных не проводились. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания», описанную в разделе «Применение при беременности в период грудного вскармливания».

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

Необходимо учитывать возможность развития нежелательных реакций со стороны нервной системы, например, головокружения, в связи с чем, при возникновении такого рода нежелательных реакций, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами и занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 3, 10, 15, 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии

ООО «ЭвоФарм», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Тел./факс: +7 (4967) 36-01-07.

Директор по регистрации **Сетдекова Г.У.**