

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

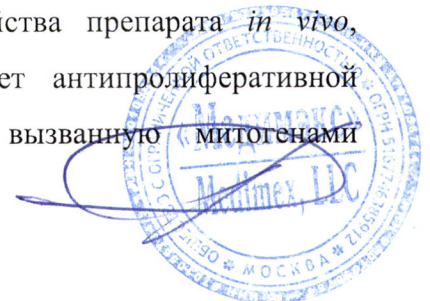
ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата**Лефомид[®]**

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-002966**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 мг, 55 мг, 70 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 5 мг, 7,5 мг, 13,5 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600 ± 2700, пласдон-К 17) – 3,6 мг, 5,4 мг, 14,5 мг, тальк – 3 мг, 4,5 мг, 8,1 мг, кальция стеарат – 1 мг, 1,5 мг, 2,7 мг, крахмал кукурузный – 39,4 мг, 56,1 мг, 61,2 мг;*Состав оболочки:* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, метоцел) – 1,9 мг, 3,1 мг, 5 мг, макрогол - 4000 (полиэтиленоксид 4000, полиэтиленгликоль 4000) – 0,8 мг, 1,3 мг, 2 мг, титана диоксид (титана двуокись) – 0,3 мг, 0,6 мг, 1 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:** иммунодепрессивное средство**Код АТХ:** L04AA13**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

127977



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 (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 А771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были замечены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом лефлуномида является А771726. При приёме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % лефлуномида. Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 ч после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Длительный период полувыведения А771726 (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 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.

127977



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* СYP-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 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 экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается 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

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

Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
- Нарушения функции печени.
- Тяжёлый иммунодефицит (например, СПИД).

127977



- 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 отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов (требуется частый гематологический контроль).

127977



- 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 (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

Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводились. Однако А771726 обладал тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным женщинам или женщинам репродуктивного возраста, не исключаяющим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом и какое-то время после этого лечения (период ожидания или сокращённый период «отмывания»; см. ниже). Перед началом лечения лефлуномидом необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Пациенток необходимо информировать о том, что как только происходит 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 А771726 в плазме 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.

127977



Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация A771726 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 A771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо определить концентрацию A771726 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, измельчённого в порошок (в виде суспензии), вводится 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация A771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л, до момента оплодотворения.

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

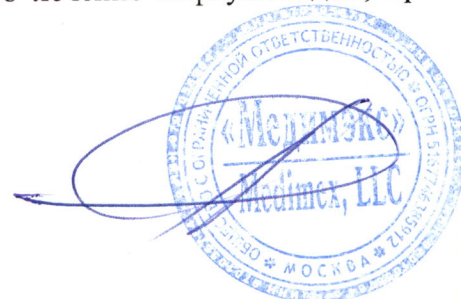
И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов, поэтому надёжные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии в период «отмывания» с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Исследования на животных показали, что лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому 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 придётся отказаться.

Способ применения и дозы

127977



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

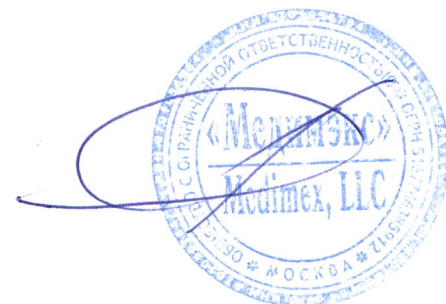
Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно, чтобы дать специальные рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

Побочное действие

127977



Классификация предполагаемой частоты развития нежелательных реакций:

очень часто – 1/10 назначений ($\geq 10\%$), часто – 1/100 назначений ($\geq 1\%$, но $< 10\%$), нечасто – 1/1000 назначений ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), редко – 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$), очень редко – менее 1/10000 назначений ($< 0,01\%$). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезия, астения; нечасто – беспокойство, нарушение вкусового восприятия; очень редко – периферическая нейропатия.

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) (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – незначительное снижение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности.

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

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

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

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, колит, включая микроскопический колит; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печёночных» трансаминаз (особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже гамма-глутамилн-транспептидазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия; редко –



гепатит, желтуха/холестаз; очень редко – тяжёлые поражения печени, такие как печёночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть летальными.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови $> 2000/\text{мкл}$); нечасто – анемия, небольшая тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови $< 100000/\text{мкл}$); редко – эозинофилия, лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови $< 2000/\text{мкл}$), панцитопения (вероятно за счёт антипрофилиративного действия); очень редко – агранулоцитоз.

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

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

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

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

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

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

Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

127977



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 пяти 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, боли в животе, лейкопения, анемия и повышение активности «печеночных» ферментов.

Лечение

В случае передозировки или токсичности следует принимать колестирамин 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 A771726 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 ч в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37 % через 24 часа и на 48 % через 48 часов.

Данные процедуры «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям.

Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом указывают, что A771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путём 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

127977



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 А771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль международного нормализованного отношения (МНО).

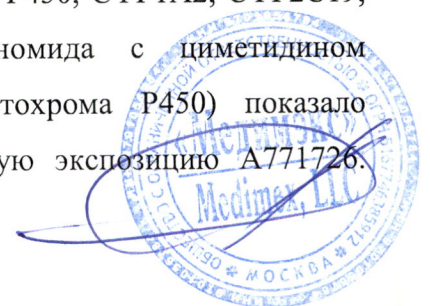
С пищей

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 Р450, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Исследование *in vivo* взаимодействия лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома Р450) показало отсутствие существенного влияния циметидина на системную экспозицию А771726.

127977



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-печёночной 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)

127977



После повторных доз А771726 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 А771726 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 А771726 снижало среднее значение $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрат 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.

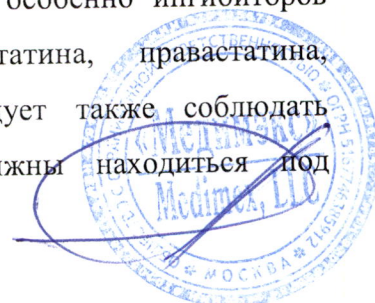
Влияние лефлуномида на субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

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, ципрофлоксацин, 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, доксорубицина) 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

127977



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 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 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 противомаларийными 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

127977



Лефлуноמיד может применяться только после тщательного медицинского обследования пациентов.

Общие предостережения

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

При подозрении на тяжёлые иммунологические/аллергические реакции типа синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла для достижения быстрого и эффективного очищения организма от метаболита А771726 может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

При одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать международное нормализованное отношение.

Одновременное применение терифлуномида с лефлунонимом не рекомендуется, так как лефлуноним является родственным соединением терифлуномида.

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путём метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуноним противопоказано. У пациентов, имеющих заболевания печени, применение лефлуномида не рекомендуется.

Необходимо точно выполнять рекомендации по наблюдению за пациентами в процессе лечения.

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

127977



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 аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови.

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

При подтверждённом 2-3 кратном превышении верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить приём лефлуномида при условии тщательного контроля этого показателя.

Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтверждённый подъём активности АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, приём лефлуномида должен быть прекращён и следует начать процедуру «отмывания» (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

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 нежелательных реакций.

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

127977



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.

Переход на другие виды лечения

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на приём 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 побочных явлений, поэтому, при лечении лефлуномидом необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приёмом данного препарата.

Кожные реакции

У пациентов, получающих лефлуномид, возможно развитие лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома).

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить приём лефлуномида.

Сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза и/или реакций со стороны слизистых оболочек у пациентов, получавших лефлуномид.

В случае возникновения у пациента, принимающего лефлуномид любых из перечисленных реакций необходимо отменить приём 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 иммуносупрессивными свойствами, делают пациентов 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

127977



требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжёлого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания».

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

Реакции со стороны дыхательной системы

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального лёгочного процесса. Риск его 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 для прекращения терапии лефлуномидом и дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема лефлуномида разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась.

Возраст старше 60 лет, сопутствующий 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 «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 лефлуномидом возможно его повышение.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксичного действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного эффекта не проводились. Для максимального уменьшения возможного риска при планировании беременности необходимо прекратить приём

127977



лефлуномида и пройти процедуру «отмывания», описанную в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Почечная недостаточность

В настоящее время недостаточно опыта недостаточно 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.

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 определенного 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.

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, 100 мг.

По 3 таблетки дозировкой 100 мг, 10 или 20 таблеток дозировкой 10 мг и 20 мг в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 или 30 таблеток дозировкой 100 мг, 30 или 100 таблеток дозировкой 10 мг и 20 мг в банки полимерные.

127977



Каждую банку, 1 контурную ячейковую упаковку с таблетками дозировкой 100 мг, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток дозировкой 10 мг, 20 мг с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Общество с ограниченной ответственностью «Медимэкс» (ООО «Медимэкс»), Россия

105082, г. Москва, Набережная Рубцовская, дом 2, корпус 4, пом. V, комн. 1

Тел.: (3522) 24-83-21

e-mail: medimex.ltd@gmail.com

Производитель/Организация, принимающая претензии

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия.

640008, Россия, г. Курган, проспект Конституции, 7

Открытое акционерное общество «Биохимик» (ОАО «Биохимик»), Россия

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15а

Генеральный директор

ООО «Медимэкс»



А.Н. Иванов

127977

