

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ралеф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ралеф, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лефлуномид

Ралеф, 10 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 10 мг лефлуномида

Ралеф, 20 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 20 мг лефлуномида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение ревматоидного артрита (РА)

Лечение РА лефлуномидом обычно начинается с однократного в течение суток приема внутрь ударной дозы 100 мг в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск побочных явлений (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки. При приеме поддерживающей 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)

Лечение лефлуномидом ПсА также начинается с нагрузочной дозы 100 мг один раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая 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 A771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, глотая целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
- Нарушения функции 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 гипопроотеинемия (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 A771726 остается выше 0,02 мг/л (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом.
- Период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии препарата на сперматозоиды. В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши (см. «Особые указания»).
- Возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. в состав препарата входит лактоза).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Лефлуномид может применяться только после тщательного медицинского обследования пациентов.

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 для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

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

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, применение лефлуномида у пациентов с нарушениями функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов, имеющих заболевание печени, применение лефлуномида не рекомендуется.

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 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, 1-2 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 этого показателя.

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 концентрации 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 этанола при лечении лефлуномидом.

Почечная недостаточность

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 А771726 обладает высокой связью с белками крови.

Гематопоэтические и иммунные реакции

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

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 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 лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, 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.

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

Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо 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 легочного процесса. Риск его 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 пациентов, получающих лефлуномид. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной 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 препарата разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась.

Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск развития периферической нейропатии. При развитии

периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры «отмывания», описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид.

В случае возникновения у пациента, принимающего лефлуномид любых из перечисленных реакций необходимо отменить прием препарата и немедленно начать процедуру «отмывания».

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 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.

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 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».

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных лекарственных средств и веществ (включая этанол) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных средств, или когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания». (см. раздел «Особые указания»).

С метотрексатом

У некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10 – 20 мг в сутки) и метотрексата (10 – 25 мг в неделю) наблюдалось 2-3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у других 5-ти пациентов наблюдалось более, чем 3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов после прекращения приема лефлуномида. Поэтому, хотя, в целом, нет необходимости в периоде ожидания при переходе с приема 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 клинко-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с A771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль МНО (международного нормализованного отношения).

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 одновременного 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 на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации $C_{\max}$ и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), 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 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 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, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на субстраты BCRP и/или транспортирующие органические анионы полипептиды В1 и В3 (OATP1B1/B3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значения $C_{\max}$ 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 (ОАТР), 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 A771726 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 A771726 не оказывают влияние на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что A771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при одновременном применении A771726 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 (НПВС 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 гидроксихлоропина), препаратами золота (в/м или перорально), пеницилламином, азатиоприном и др. 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 синергидной токсичности (например, гепатотоксичности или токсического воздействия на кровь), комбинация данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или

последующее использование потенциально мислотоксичных агентов может ассоциироваться с большой степенью риска развития нарушений со стороны крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 A771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить 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, 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 A771726 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 попытаться 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.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Побочные реакции приведены ниже в соответствии с классификацией MedDRA и частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, нарушение вкусового восприятия; 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/анафлактоидные 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 $> 2000/\text{мкл}$); нечасто - анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты $< 100\ 000/\text{мкл}$); редко - панцитопения (вероятно за счет антипролиферативного действия), лейкопения (лейкоциты $< 2000/\text{мкл}$), 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-глутамилтранспептидазы (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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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 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 часов 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 ХАПД (хроническим амбулаторным перитонеальным диализом) указывают, что A771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

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. Пролiferация 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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* 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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Лактоза безводная

Крахмал кукурузный

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный гидрофобный (аэросил)

Тальк

Магния стеарат

Вспомогательные вещества для капсулы

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

Титана диоксид

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

Вторичная (потребительская) упаковка

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: +7 (495) 646-28-68.

info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: +7 (495) 646-28-68.

info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ралеф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eee.eaeunion.org>.»