

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лефлуномид 10 мг и 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Лефлуномид 10 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг лефлуномида.

Лефлуномид 20 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг лефлуномида.

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

1 таблетка дозировкой 10 мг содержит 44,6 мг лактозы моногидрата;

1 таблетка дозировкой 20 мг содержит 89,2 мг лактозы моногидрата;

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе ядро таблеток обеих дозировок имеет белый или почти белый цвет.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Как базисное лекарственное 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

Режим дозирования

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

Лечение ревматоидного артрита

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом обычно начинают с однократного в течение суток приема внутрь ударной дозы 100 мг (принимают 5 таблеток с дозировкой 20 мг одновременно) в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития побочных явлений (особенно со стороны желудочного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида один раз в сутки.

При приеме поддерживающей дозы 20 мг 1 раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не уменьшалась. В случае плохой переносимости дозировки 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг один раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом псориатического артрита также начинается с нагрузочной дозы 100 мг (принимают 5 таблеток с дозировкой 20 мг одновременно) один раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида один раз в сутки.

При обоих показаниях (ревматоидный и псориатический артриты) 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

Дети

Лефлуномид противопоказан у детей младше 18 лет (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по корректировке дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъема аланинаминотрансферазы на фоне приема препарата см. в разделе 4.4.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для дачи специальных

рекомендаций 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 у пациентов старше 65 лет.

Способ применения

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или к другим компонентам препарата, одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел 4.4), печеночная недостаточность, тяжелый иммунодефицит (в том числе СПИД), серьезные нарушения костномозгового кроветворения или анемия тяжелой степени тяжести, лейкопения (содержание лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9 / \text{л}$), нейтропения (содержание нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9 / \text{л}$) или тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9 / \text{л}$), не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом, тяжелые, неконтролируемые инфекции, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), тяжелая гипопропротеинемия (в том числе при нефротическом синдроме), лефлуномид противопоказан при беременности, а также женщинам репродуктивного возраста, неисключающим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. раздел 4.6), перед началом лечения лефлуномидом следует исключить беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6), возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в этой группе больных.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная

малъабсорбция.

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.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких в связи с повышенным риском развития интерстициального поражения легких (см. подраздел «Особые указания»).

Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и нарушениями костномозгового кроветворения в анамнезе; пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с не связанными с ревматоидным артритом значительными отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом; при содержании лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $150 \times 10^9/\text{л}$. При лечении лефлуномидом требуется частый гематологический контроль (см. подраздел «Особые указания»).

При применении лекарственных средств (за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, такие как фенитоин, варфарин, толбутамид, фенпрокумон.

Пациенты в возрасте более 60 лет, при одновременном применении других нейротоксических препаратов и сахарном диабете (ввиду повышенного риска развития периферической нейропатии, см. подраздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина 60 - 80 мл/мин) в связи с ограниченным опытом клинического применения.

Особые указания

Препарат должен назначаться только после тщательного медицинского обследования. Активный метаболит лефлуномида - A771726 характеризуется длительным периодом полувыведения, обычно составляющим от одной до четырех недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, даже при прекращении лечения лефлуномидом, могут возникнуть и сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или потребуется быстрое выведение из организма A771726 по какой-либо другой причине, следует назначить колестирамин или активированный уголь, как описано в процедуре «отмывания» в разделе 4.6 и, при клинической необходимости, продолжить или повторить прием одного из них.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма от метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

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

Влияние на результаты лабораторных исследований ионизированного кальция в сыворотке крови

При применении лефлуномида результаты исследования уровня ионизированного кальция в сыворотке крови могут быть ложно заниженными в зависимости от метода, используемого для определения ионизированного кальция (например, анализатор газов крови). Следовательно, достоверность полученных заниженных результатов исследования ионизированного кальция у пациентов, принимающих лефлуномид, необходимо оценивать как сомнительный результат.

В случае сомнительных результатов анализа, рекомендуется определять

концентрацию сывороточного кальция, скорректированную по общему альбумину.

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. Не рекомендуется применение лефлуномида пациентам с заболеваниями печени в анамнезе. Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в первые 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных факторов риска, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, и в последствие через каждые 6-8 недель, следует проверять активность аланинаминотрансферазы в крови.

Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности аланинаминотрансферазы: при подтвержденном 2-3 кратном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем.

Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется неподтвержденный объём активности аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации A771726 следует провести процедуру

«отмывания» (см. раздел 4.6).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом.

Гематологические и иммунные реакции

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

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, необходимо проводить до начала лечения лефлуномидом, а также 1- 2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения и затем каждые 6-8 недель.

Чистый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов), должен проводиться в следующих случаях:

- у пациентов с недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные или гематотоксичные препараты, а также при приеме этих препаратов после окончания лечения лефлуномидом без периода «отмывания»;
- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;
- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием препарата Лефлуномид и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру «отмывания». Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие

заболевания:

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

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида. Сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием лефлуномида и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру «отмывания».

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммунодепрессивными свойствами, повышают риск развития различных инфекций, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые 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 необходимо прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания».

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

Реакции со стороны дыхательных путей

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные

заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, который может случиться остро у получающих лечение больных. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной прекращения приема лефлуномида и дальнейшего обследования при необходимости.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема препарата устранялась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения этим препаратом и проведении процедуры «отмывания».

Почечная недостаточность

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

Артериальное давление

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать показатели артериального давления, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышения риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного эффекта не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при

планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания» (см. раздел 4.6).

4.5 Взаимодействие 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».

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 данных относительно эффективности и безопасности вакцинации на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой

вакциной следует учитывать длительный период полувыведения препарата после его отмены.

С варфарином

Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с А771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном приеме с варфарином следует тщательно контролировать МНО (международное нормализованное отношение).

С пищей

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

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

In vitro исследования, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома Р450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Клинически значимое взаимодействие с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) отсутствует. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида на фоне многократных доз рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450) максимальные концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) А771726 возросли примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует иметь в виду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые одновременно принимают многократные дозы лефлуномида и рифампицина.

Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением

кишечно-печеночной рециркуляции A771726 и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

Влияние лефлуномида, на другие лекарственные средства

Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие A771726 с субстратами BCRP (розувастатин) (см. ниже), у 12 пациентов не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10 - 20 мг в сутки) и метотрексатом (субстратом BCRP; 10 - 25 мг в неделю).

Не наблюдается снижения контрацептивного эффекта при совместном применении с трехфазными пероральными противозачаточными лекарственными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, при этом фармакокинетика A771726 не изменялась. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с A771726 (см. ниже).

С A771726 (главным активным метаболитом лефлуномида) были проведены представленные ниже исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям. Так как подобные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены для лефлуномида при его применении в рекомендованных дозах, представленные ниже результаты и рекомендации исследований следует принимать во внимание у пациентов, получающих лечение лефлуномидом.

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз A771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации (C_{max}) и AUC репаглинида (в 1,7 и 2.4 раза, соответственно), подтверждающее, что A771726 является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*. Поэтому рекомендуется проведение наблюдения за пациентами, одновременно принимающими лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP2C8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон, так как при этом возможно

увеличение их системной экспозиции.

Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)

Применение повторных доз А771726 снижало средние $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что подтверждает то, что А771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vitro*. 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 наблюдалось 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, так их как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на субстраты BCRP и/или транспортирующие органические анионы полипептиды B1 и B3 (OTPB1/B3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC розувастатина (в 2,65 и 2,51 раза, соответственно). Однако не наблюдалось заметного влияния этого увеличения плазменной экспозиции розувастатина на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства субстратов белка переносчика органических анионов (OATP), особенно ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении. Пациенты

должны находиться под тщательным наблюдением в отношении признаков и симптомов, указывающих на увеличение системной экспозиции этих лекарственных средств, и у таких пациентов следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы этих лекарственных средств.

Влияние на пероральные противозачаточные средства (содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC_{0-24} этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза соответственно) и $C_{\max}$ и AUC_{0-24} левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза соответственно). Однако не ожидается нежелательного воздействия этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств, рекомендуется учитывать тип применяемого перорального противозачаточного средства.

Влияние на варфарин

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при одновременном применении А771726 и варфарина наблюдалось 25%-ое снижение максимальных значений МНО, по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Другие взаимодействия

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

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (внутримышечно или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами (за исключением

метотрексата, см. выше). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергидной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны.

Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лефлуномид противопоказан беременным женщинам или женщинам репродуктивного возраста, не исключающим возможность забеременеть в период лечения лефлуномидом и какое-то время после этого лечения (период ожидания или сокращенный период «отмывания»; см. ниже).

Женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом. Перед началом лечения лефлуномидом пациентам должен быть объяснен серьезный потенциальный риск воздействия препарата на плод. В случае подозрения на наступление беременности необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу с целью тестирования на беременность, и в случае положительной реакции врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации A771726 в плазме крови с помощью описанной ниже процедуры выведения препарата поможет при первой задержке менструального цикла снизить риск, которому подвергается

эмбрион со стороны лефлуномида. При приеме по неосторожности лефлуномида в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры «отмывания» с колестирамином (см. ниже) значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных в сравнении 4,2 % таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимающих лефлуномид и 4,2 % таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид.

Лактация

Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому лефлуномид противопоказан при грудном вскармливании. В зависимости от важности лечения матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания придется отказаться.

Фертильность

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, необходимо прекратить прием препарата и следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (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 A771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что концентрация метаболита может снизиться ниже 0,02 мг/л только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

По истечении двухлетнего периода ожидания первый раз измеряется

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

Процедура «отмывания»

После прекращения приема препарата пройти процедуру «отмывания»:

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

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо дважды провести проверку плазменной концентрации метаболита А771726 с интервалом, по крайней мере, в 14 дней, и выждать до момента оплодотворения полтора месяца с того момента, когда концентрация А771726 в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л.

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

Возможно снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных лекарственных препаратов при проведении процедуры «отмывания» с колестирамином или активированным углем, которые могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов. Таким образом, пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период «отмывания» от препарата. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствует соответствующая информация. Однако, учитывая профиль побочных эффектов, таких как нежелательные явления со стороны нервной системы, например, головокружение, следует воздержаться от управления

транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: очень часто (более 1/10), часто (более 1/100, но менее 1/10), нечасто (более 1/1000, но менее 1/100), редко (более 1/10000, но менее 1/1000), очень редко (менее 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто: повышение артериального давления.

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диарея, тошнота, рвота, анорексия, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе, колит, в том числе микроскопический колит.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редко: интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальную пневмонию), с возможным летальным исходом.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение, парестезии.

Нечасто: нарушение вкусового восприятия, беспокойство.

Очень редко: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Частота неизвестна: тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь

с лечением лефлуномидом не установлена).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Частота неизвестна: дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто: легкие аллергические реакции, включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи, зуд, экзема, сухость кожных покровов, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьезные анафилактические / анафилактоидные реакции, синдром Стивенса-Джонсона (многоформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (на настоящий момент причинно-следственная связь не могла быть установлена, но не может быть исключена), васкулит, в том числе, кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинно-следственная связь с лечением лефлуномидом не могла быть установлена).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Редко: развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными.

В большинстве таких сообщений пациенты получили другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличить 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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови более $2,0 \times 10^9/\text{л}$).

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

Редко: панцитопения, лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия.

Очень редко: агранулоцитоз.

Недавно предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксических препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском нежелательных гематологических эффектов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)), гипербилирубинемия.

Редко: гепатит, желтуха / холестаза.

Очень редко: тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: гипокалиемия.

Частота неизвестна: незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия, незначительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипоурикемия за счет урикурического эффекта.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Частота неизвестна: нельзя исключить у мужчин незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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

Телефон: +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

Имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получающих 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, боль в животе, лейкопения, анемия и повышение активности «печеночных» ферментов.

Лечение

В случае передозировки или токсических реакций рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый перорально по 8 г 3 раза в день в течение суток, снижает содержание A771726 в плазме примерно на 40% через 24 ч и на 49-65% через 48 ч.

Показано, что введение активированного угля (в виде суспензии) перорально или через желудочный зонд (в дозе 50 г каждые 6 ч в течение суток) снижает концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37% через 24 ч и на 48% через 48 ч.

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 путем диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Базисный противоревматический препарат, обладающий антипролиферативными, иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида - терифлуномид (A771726), ответственный за основные свойства препарата *in vivo*, ингибирует дегидрооротатдегидрогеназу и проявляет антипролиферативную активность. A771726 *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность A771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в

клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита A771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что A771726 избирательно связывается с дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно A771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (CD-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

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 терифлуномид A771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале обнаруживаются следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом лефлуномида является A771726.

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95% препарата. Прием лефлуномида с пищей не влияет на биодоступность.

Распределение

Максимальные плазменные концентрации A771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Стабильная концентрация в плазме достигается примерно через 7 недель, если не назначается нагрузочная доза. Длительный период полувыведения A771726 (около 2 недель) позволяет быстрее достичь стабильной концентрации при использовании в первые 3 дня лечения насыщающей дозы 100 мг/сут.

При использовании в качестве поддерживающей дозы 20 мг/сут средняя концентрация A771726 в плазме стабилизируется на уровне приблизительно 35 мг/л.

В плазме происходит быстрое связывание A771726 с альбуминами. Несвязанная

фракция А771726 составляет примерно 0,62%. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Биотрансформация

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифторметиланилин. 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* СУР-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Элиминация

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 ($T_{1/2}$) составляет около 2 недель. Фармакокинетика А771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, 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 объем распределения.

Характеристика у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность

Данные о фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дети

Фармакокинетические характеристики у больных моложе 18 лет не изучались.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза моногидрат

Повидон К30

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Тальк

Титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку; по 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 30 или 100 таблеток в банку полимерную. Каждую банку вместе с

инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», 623704, Свердловская обл., г.

Березовский, улица Кольцевая, 13а;

тел./факс: (343) 215-89-01;

e-mail: info@uralbfz.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», 623704, Свердловская обл., г.

Березовский, улица Кольцевая, 13а;

тел./факс: (343) 215-89-01;

e-mail: info@uralbfz.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА