

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

Лефлуномид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лефлуномид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лефлуномид.

Лефлуномид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг лефлуномида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Лефлуномид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг лефлуномида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лефлуномид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета.

Лефлуномид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Лефлуномид показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения:

- активная форма 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 ревматоидного артрита

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом обычно начинают с нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития нежелательных реакций (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 препарата при ревматоидном артрите не уменьшалась. В случае плохой переносимости дозы 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом псориатического артрита также начинается с нагрузочной дозы 100 мг 1 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 пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

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 A771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Лефлуномид противопоказан детям младше 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лефлуномиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; а также к терифлуномиду;
- одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом (см. раздел 4.4.);
- нарушения функции печени;
- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);
- значительные нарушения костномозгового кроветворения или тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом;
- тяжелые, неконтролируемые инфекции;
- почечная недостаточность умеренной или тяжелой степени тяжести;
- тяжелая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме);
- беременность;
- репродуктивный возраст у женщин, не использующих надежные методы контрацепции на период лечения лефлуномидом, и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0,02 мг/л. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов.

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 (повышенный риск развития интерстициального поражения легких).
- Пациенты с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кроветворения (в том числе в анамнезе); пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с не связанными с ревматоидным артритом

значимыми отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом (требуется частый гематологический контроль).

- Возраст старше 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии).
- Почечная недостаточность легкой степени тяжести (ограниченный опыт клинического применения).

Препарат Лефлуномид может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Общие предостережения

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (A771726), 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 A771726 по какой-либо другой причине, следует применять колестирамин или активированный уголь, как описано в разделе 4.9 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 A771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов, имеющих заболевания печени, применение лефлуномида не рекомендуется. Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев

лечения, и впоследствии 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 левфлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем. Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется неподтвержденный подъем активности аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием левфлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует начать применение колестирамина или активированного угля по процедуре ускоренного выведения препарата (см. раздел 4.6.).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема этанола при лечении левфлуномидом.

Гематопозитические и иммунные реакции

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушением 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 левфлуномидом, а также 1-2 раза в месяц в течение первых 6-ти 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 или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих лекарственных средств после окончания лечения левфлуномидом без периода ускоренного выведения препарата;
- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;
- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению,

необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру ускоренного выведения препарата.

Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, 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 ускоренного выведения препарата.

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, 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 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 выведения препарата, описанной в разделе 4.6.

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.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида. Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру ускоренного выведения препарата. Во время терапии лефлуномидом у пациентов могут развиваться кожные язвы. При подозрении на язвенное поражение кожи, связанное с лефлуномидом, или если кожные язвы сохраняются, несмотря на соответствующую терапию, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения лефлуномида и процедуре полного выведения препарата из организма. Решение о возобновлении применения лефлуномида после развития кожных язв должно основываться на клинической оценке достаточной эпителизации раны.

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 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, 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 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 нежелательной реакции не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска, мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе 4.6.

Вспомогательные вещества

Препарат Лефлуномид содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

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 нежелательных реакций 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 ускоренного выведения препарата (см. раздел 4.4).

С метотрексатом

У некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10-20 мг в сутки) и метотрексата (10-25 мг в неделю) наблюдалось 2-3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у других 5-ти пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов после прекращения приема лефлуномида. Поэтому, хотя, в целом, нет необходимости в периоде ожидания при переходе с приема лефлуномида на прием метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печеночных» ферментов в крови в фазе начального лечения после перевода пациента с приема лефлуномида на прием метотрексата.

Вакцинация

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

С варфарином

Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с A771726. Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль 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 P450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Исследования взаимодействия *in vitro* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изофермента цитохрома P450) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию A771726. После приема однократной дозы лефлуномида добровольцам, принимавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), максимальные концентрации в плазме крови A771726 возрастали 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.

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 4.6, 4.9).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие A771726 с субстратами BCRP (розувастатин), 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 лекарственными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика A771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с A771726.

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 A771726 снижало среднее значения $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18 % и 55 %, соответственно, что подтверждает то, что A771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*. Поэтому при совместном применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP1A2, такими как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин, следует соблюдать осторожность, так как это может приводить к уменьшению эффективности этих лекарственных средств.

Влияние на субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

После повторных доз A771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что A771726 является

ингибитором ОАТЗ *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов ОАТЗ, таких 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 (OATP1B1/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, метотрексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) 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 AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза, соответственно) и $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза, соответственно). Однако не ожидается нежелательного воздействия этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств, рекомендуется учитывать тип применяемого 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 % 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 иммунодепрессивными лекарственными средствами (за исключением метотрексата). 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, гепатотоксичности 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 активный метаболит лефлуномида 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 использующих адекватные способы контрацепции в период лечения лефлуномидом и после окончания лечения до тех пор, пока концентрация активного метаболита лефлуномида A 771726 в плазме крови не снизится менее 0,02 мг/мл. До начала лечения лефлуномидом беременность должна быть исключена. Пациентки должны быть информированы о том, что в случае наступления задержки менструации или при наличии иной причины, предполагающей наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. В случае подтверждения наступления беременности врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации активного метаболита A771726 в плазме крови в самом начале задержки менструации с помощью описанной ниже процедуры ускоренного выведения препарата поможет снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида. При приеме лефлуномида по неосторожности в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры ускоренного

выведения препарата с колестирамином 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.

Период ожидания

Без процедуры ускоренного выведения препарата в зависимости от концентрации активного метаболита А771726 в плазме до $< 0,02$ мг/л может продолжаться до 2 лет. Первый раз концентрация активного метаболита А771726 в плазме крови определяется по истечении 2-летнего периода ожидания. После этого необходимо определить концентрацию активного метаболита А771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней.

Процедура ускоренного выведения препарата

После прекращения лечения лефлуномидом:

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

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

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

И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестеронов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не могут обеспечить гарантии контрацепции в период ускоренного выведения препарата с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Фертильность

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется проводить процедуру ускоренного выведения препарата, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций активного метаболита А771726 (контрольная концентрация ниже $0,02$ мг/л).

Лактация

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

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

Соответствующая информация отсутствует. Однако, учитывая профиль нежелательных реакций, таких как, нежелательные реакции 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

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Редко: тяжелые инфекции и сепсис (с возможным летальным исходом).

В большинстве таких сообщений пациенты получили другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли повышать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут повышать восприимчивость пациентов к инфекциям, в том числе к оппортунистическим инфекциям. В клинических исследованиях у пациентов, получавших лефлуномид, несколько возростала частота ринитов, бронхитов и пневмоний, хотя в целом частота инфекций была сопоставима.

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

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

заболеваний.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

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

Очень редко: агранулоцитоз.

Недавно предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксических препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском нежелательных реакций со стороны крови.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: легкие аллергические реакции, включая макулезно-папулезную сыпь и другие виды сыпи, зуд, экзема, сухость кожных покровов, усиленное выпадение волос;

Нечасто: крапивница;

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

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение массы тела;

Нечасто: гипокалиемия;

Частота неизвестна: небольшое повышение липидов, небольшое снижение фосфатов, небольшое повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), гипоурикемия за счет выведения мочевой кислоты.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезии;

Нечасто: нарушение вкусового восприятия, тревога;

Очень редко: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления;

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Желудочно-кишечные нарушения

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

Очень редко: панкреатит.

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/холестаз;

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

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.), язвенные поражения кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о хронической передозировке у пациентов, получающих лефлуномид в дозе до пяти раз превышающей рекомендуемую суточную дозу, а также об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии нежелательных реакций. Возникающие нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями были диарея, боль в животе, лейкопения, анемия и повышение активности «печеночных» ферментов.

Лечение

В случае передозировки или токсических реакций рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить выведение препарата из организма. Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в сутки в течение 24 часов, снизил концентрацию А771726 в плазме крови примерно на 40 % через 24 часа и на 49-65 % через 48 часов.

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

Процедуру ускоренного выведения лефлуномида можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) показали, что главный метаболит лефлуномида А771726, не выводится с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы

дигидрооротатдегидрогеназы.

Код АТХ: L04AK01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лефлуномид принадлежит к классу базисных противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 в условиях *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется 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 дигидрооротатдегидрогеназой, 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. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % препарата. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей.

Распределение

Максимальные плазменные концентрации активного метаболита А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Из-за очень длительного периода полувыведения активного метаболита А771726 (около 2-х недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в сутки в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации активного метаболита А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-месячный прием препарата. В исследованиях с многократным применением лефлуномида фармакокинетические параметры активного метаболита А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией активного метаболита А771726 и суточной дозой лефлуномида.

При приеме суточной дозы 20 мг средние плазменные концентрации активного метаболита А771726 при равновесном состоянии имеют значение 35 мкг/мл. В плазме происходит быстрое связывание активного метаболита А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция активного метаболита А771726 составляет примерно 0,62 %. Связывание активного метаболита А771726 более вариабельно и несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Биотрансформация

Лефлуномид быстро превращается в активный метаболит А771726 (первичный метаболизм происходит в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале выявлены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является активный метаболит А771726, ответственный за основные свойства препарата *in vivo*. Лефлуномид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в активный метаболит А771726, и последующий метаболизм самого А771726 контролируется 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* изоферменты СYP вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Элиминация

Выведение активного метаболита А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. Лефлуномид выводится с калом (вероятно, за счет экскреции желчью) и мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 2 недель.

Фармакокинетика активного метаболита А771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение активного метаболита 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 активного метаболита А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых добровольцев, так как одновременно увеличивается объем распределения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дети

Фармакокинетические характеристики у пациентов моложе 18 лет не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лефлуномид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Кросповидон

Повидон-K25

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Краситель оксид железа желтый (E172)

Лефлуномид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Кросповидон

Повидон-K25

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 30, 60 или 100 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой из полипропилена с влагопоглотителем, с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее, или крышкой из полипропилена с мембраной, с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку.

Одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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