

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лефомид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лефомид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лефомид, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лефлуномид.

Лефомид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Лефомид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Лефомид, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лефлуномида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе виден один слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лефомид показан к применению у взрослых в возрасте 18 лет и старше.

- Активная форма ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов (в качестве базисного препарата).
- Активная форма псориатического артрита.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

По поводу рекомендаций по контролю за лечением см. раздел 4.4.

Режим дозирования

Лечение ревматоидного артрита (РА)

Лечение РА лефлуномидом обычно начинают с приёма нагрузочной дозы 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития нежелательных реакций (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и влияние на активность «печёночных» ферментов в крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки. При приёме поддерживающей дозы 20 мг 1 раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приёма нагрузочной дозы) эффективность лефлуномида при РА не уменьшалась. В случае плохой переносимости 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз в сутки.

Лечение псориатического артрита (ПсА)

Лечение лефлуномидом ПсА 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 с печеночной недостаточностью

Рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъёма аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне приёма лефлуномида приведены в разделе 4.4.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

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 любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушения функции печени.
- Тяжёлый иммунодефицит (например, синдром приобретенного иммунного дефицита [СПИД]).
- Серьёзные нарушения костномозгового кроветворения, тяжёлая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим

артритом.

- Тяжёлые неконтролируемые инфекции.
- Умеренная или тяжелая почечная недостаточность (ввиду малого опыта клинического наблюдения).
- Тяжёлая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Беременность.
- Женщины репродуктивного возраста, не исключаяющие 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. раздел 4.6). Перед началом лечения лефлуномидом следует исключить беременность.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- 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. раздел 4.4).
- Возраст пациентов до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как в препарате содержится лактоза).
- Одновременное применение лефлуномида с терифлуномидом не рекомендуется (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациенты с интерстициальными заболеваниями лёгких (повышенный риск развития интерстициального поражения лёгких, см. подраздел «Особые указания»).
- Пациенты с лёгкой 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, см. подраздел «Особые указания»).
- Возраст старше 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии, см. подраздел «Особые указания»).
- Почечная недостаточность лёгкой степени тяжести (ограниченный опыт клинического применения).

Особые указания

Препарат Лефомид 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 серьёзные нежелательные реакции (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжёлые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьёзная нежелательная реакция или требуется быстрое выведение из организма активного метаболита A771726 по какой-либо другой причине, следует назначить активированный уголь, как описано в разделе 4.6., и при клинической необходимости продолжить или повторить его приём.

При подозрении на тяжёлые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное применение 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 с заболеваниями печени применение лефлуномида не рекомендуется.

Сообщалось о редких случаях развития тяжёлого 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 лечения считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1 раз в месяц в первые 6 месяцев лечения и затем через каждые 6–8 недель, следует проверять активность АЛТ в крови.

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

При подтвержденном подъёме АЛТ, превышающем верхнюю границу нормы в 2–3 раза, возможно продолжение приема лефлуномида при снижении дозы с 20 мг до 10 мг при условии тщательного контроля этого показателя.

Если 2–3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтверждённый подъём уровня АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, приём лефлуномида должен быть прекращён. Для более быстрого снижения концентрации активного метаболита A771726 следует начать приём активированного угля по процедуре ускоренного выведения (см. раздел 4.6.).

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

Гематотоксические и иммунные реакции

У пациентов с наличием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении, 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 раз в месяц в течение первых 6 месяцев лечения и затем каждые 6–8 недель.

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

- у пациентов, недавно принимавших или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, а также при приёме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без проведения процедуры 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 серьёзных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить приём 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, приём лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие заболевания:

- тяжёлый иммунодефицит (например, СПИД);
- выраженное нарушение функции костного мозга;
- тяжёлые инфекции.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, способствуют тому, что пациенты становятся 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 тяжёлого 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) туберкулёза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулёзом в анамнезе из-за риска активации инфекции.

Реакции со стороны дыхательной системы

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициальных заболеваний лёгких. Риск их возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний лёгких. Интерстициальные заболевания лёгких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, которые могут возникать остро во время лечения лефлуномидом. Такие симптомы, как кашель и одышка, могут служить причиной прекращения терапии лефлуномидом и дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях развития периферической нейропатии у пациентов, получавших

лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приёма препарата разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий приём нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск развития периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры ускоренного выведения препарата, описанной в разделе 4.6.

Нарушения функции почек

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 A771726 обладает высокой связью с белками крови.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить приём 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. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, необходимо отменить приём 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.

Нарушения заживления послеоперационных ран

Во время терапии лефлуномидом могут наблюдаться нарушения заживления послеоперационных ран. По результатам индивидуальной оценки можно рассмотреть возможность прерывания лечения лефлуномидом в периоперационном периоде и проведения процедуры ускоренного выведения препарата. В случае прерывания терапии решение о возобновлении приема лефлуномида должно приниматься на основании клинической оценки процесса заживления ран.

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 определённого 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 фетотоксического 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 проводили. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребёнка необходимо прекратить приём лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе 4.6.

Вспомогательные вещества

Препарат Лефомид содержит лактозы моногидрат. 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 приём этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры ускоренного выведения препарата (см. раздел 4.4).

С метотрексатом

У некоторых пациентов с ревматоидным артритом (у 5-ти из 30-ти) при одновременном приёме лефлуномида (10–20 мг в сутки) и метотрексата (10–25 мг в неделю) наблюдалось 2–3-кратное повышение активности «печёночных» ферментов в крови, а у других 5 пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности «печёночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов при продолжении приёма обоих препаратов, а у 3-х пациентов после прекращения приёма лефлуномида. Поэтому, несмотря на то что нет необходимости в периоде ожидания при переходе с приёма лефлуномида на приём метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печёночных» ферментов в крови в фазе начального лечения после перевода пациента с приёма лефлуномида на приём 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 приёме лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с активным метаболитом 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 приёме вместе с пищей.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

Исследования *in vitro*, проведённые на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P450, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Исследование взаимодействия *in vivo* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию активного метаболита A771726.

После приёма однократной дозы лефлуномида добровольцами, принимавшими многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), максимальные концентрации активного метаболита A771726 в крови возрастали примерно на 40 %, тогда как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта неясен. Следует иметь в виду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые одновременно принимают многократные дозы лефлуномида и рифампицина. Применение активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации активного метаболита лефлуномида A771726 в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечного-печёночной рециркуляции активного метаболита 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 *in vivo* активного метаболита 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 *in vivo* было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трёхфазными пероральными противозачаточными средствами. В исследовании, в котором здоровые добровольцы женского пола принимали лефлуномид совместно с трёхфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика активного метаболита A771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с A771726 (см. ниже).

С главным активным метаболитом лефлуномида A771726 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 применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации (C_{max}) и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), подтверждающее, что активный метаболит 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 активного метаболита A771726 снижало средние значения $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрат CYP1A2) на 18 % и 55 % соответственно, что подтверждает то, что активный метаболит 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, теofilлин и тизанидин, следует соблюдать осторожность, так как это может приводить к уменьшению эффективности этих лекарственных средств.

Влияние на субстраты транспортёра органических анионов 3 (OAT3)

После применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что активный метаболит A771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, 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 применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC розувастатина (в 2,64 и 2,51 раза соответственно). Однако не наблюдалось заметного влияния данного увеличения плазменной экспозиции розувастатина на активность ГМГ-КоА редуктазы. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг 1 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 возможность уменьшения дозы этих лекарственных средств.

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

После применения повторных доз активного метаболита A771726 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 (субстрат CYP2C9)

Применение повторных доз активного метаболита A771726 не оказывает влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что активный метаболит A771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при

одновременном применении активного метаболита 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, хлорохин и гидроксихлорохин), препаратами золота (в/м или перорально), пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессантами (за исключением метотрексата, см. выше). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку терапия такого рода может привести к развитию дополнительной или даже 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 ассоциироваться 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 А771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным женщинам и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные способы контрацепции в период лечения лефлуномидом и после окончания лечения до тех пор, пока концентрация активного метаболита лефлуномида А771726 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 А771726 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.

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).

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:

- 50 г активированного угля, измельчённого в порошок, применяется 4 раза в день в течение 11 дней.

После проведения процедуры ускоренного выведения препарата необходимо 2 раза провести проверку концентрации активного метаболита А771726 в плазме крови с интервалом как минимум в 14 дней, и выждать до момента оплодотворения 1,5 месяца с того момента, когда концентрация активного метаболита А771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована $<0,02$ мг/л.

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

Активированный уголь может влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надёжные пероральные противозачаточные средства не могут обеспечить гарантии контрацепции в период ускоренного выведения препарата с помощью активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лактация

Исследования на животных показали, что лефлуномид и 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.

Фертильность

Результаты исследований фертильности на животных показали отсутствие влияния на фертильность самцов и самок, однако в исследованиях токсичности повторных доз наблюдалось неблагоприятное воздействие на мужские репродуктивные органы.

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

Отсутствует соответствующая информация. Однако, учитывая профиль нежелательных реакций, таких как нарушения 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 нежелательных реакций: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Редко: тяжёлые инфекции и сепсис (с возможным летальным исходом). В большинстве таких сообщений пациенты получали 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 неутончённые новообразования (включая кисты и полипы)

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкоцитоз (количество лейкоцитов в периферической крови $> 2 \times 10^9/\text{л}$).

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

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

Очень редко: агранулоцитоз.

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: лёгкие аллергические реакции (включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи), зуд, экзема, сухость кожи, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьёзные анафилактические/анафилктоидные реакции, синдром Стивенса – Джонсона (мультиформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (в полученных сообщениях причинно-следственная связь с лечением не могла быть 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, креатинфосфокиназы, гипоурикемия за счёт выведения мочевой кислоты.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Нечасто: нарушения вкусового восприятия, тревога.

Очень редко: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Частота неизвестна: лёгочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе, колит, включая микроскопический колит.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Редко: гепатит, желтуха/холестаз.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная красная волчанка, пустулёзный псориаз или обострение псориаза, 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 количества 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 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5 раз превышающей рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения 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 токсичности рекомендуется принимать активированный уголь, чтобы ускорить выведение препарата из организма.

Показано, что введение активированного угля (порошка, превращённого в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 часов в течение суток) уменьшало концентрацию активного метаболита A771726 в плазме крови на 37 % через 24 часа и на 48 % через 48 часов.

Процедуру ускоренного выведения препарата можно повторить по клиническим показаниям.

Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) показали, что главный метаболит лефлуномида A771726 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 средств и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида A771726 ингибирует фермент дегидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. Активный метаболит A771726 в условиях *in vitro* ингибирует вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность активного метаболита A771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет ингибирующее действие метаболита A771726. С использованием радиоизотопных

лигандов показано, что активный метаболит А771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство ингибировать этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно активный метаболит А771726 ингибирует 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 активный метаболит А771726 (первичный метаболизм происходит в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были выявлены лишь следовые количества неизменённого лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является активный метаболит А771726, ответственный за основные свойства препарата *in vivo*.

Абсорбция

При приёме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % лефлуномида. Максимальные плазменные концентрации активного метаболита А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения активного метаболита А771726 (около 2 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 приём препарата. В исследованиях с многократным применением препарата фармакокинетические параметры активного метаболита 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 приёме суточной дозы 20 мг средние плазменные концентрации активного метаболита А771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

Распределение

В плазме происходит быстрое связывание активного метаболита А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция 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 метаболизируется до одного главного метаболита А771726 и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в активный метаболит 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* изоферменты СYP вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Элиминация

Выведение активного метаболита А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуномид выводится с калом (вероятно, за счёт экскреции с желчью) и мочой. Период полувыведения составляет около 2 недель.

Почечная недостаточность

У пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД), фармакокинетика активного метаболита А771726 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 объём распределения.

Печёночная недостаточность

У пациентов с печёночной недостаточностью данные о фармакокинетике лефлуномида отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

У пациентов младше 18 лет фармакокинетические характеристики не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный).

Кроскармеллоза натрия (примеллоза).

Повидон (К 17).

Тальк.

Кальция стеарат.

Крахмал кукурузный.

Состав оболочки

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза).

Макрогол – 4000 (полиэтиленоксид 4000, полиэтиленгликоль 4000).

Титана диоксид (титана двуокись).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 3 таблетки дозировкой 100 мг, 10 таблеток дозировкой 10 мг и 20 мг в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток дозировкой 100 мг, по 30 или 100 таблеток дозировкой 10 мг, 20 мг в банки полимерные из полипропилена, полиэтилена низкого давления. При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или самоклеящиеся.

Каждую банку, 1 контурную ячейковую упаковку с таблетками дозировкой 100 мг, 3 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток дозировкой 10 мг, 20 мг с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку 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

Общество с ограниченной ответственностью «Аристо Фарма» (ООО «Аристо Фарма»)

125171, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Войковский, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 3

Телефон: +7 (495) 909-00-55

8-800-555-75-75

Электронная почта: info@aristo-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Аристо Фарма» (ООО «Аристо Фарма»)

125171, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Войковский, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 3

Телефон: +7 (495) 909-00-55

8-800-555-75-75

Электронная почта: info@aristo-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Лефомид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).