

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арава, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Арава, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Арава, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лефлуномид.

Арава, 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. раздел 4.4.).

Арава, 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. раздел 4.4.).

Арава, 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. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Арава, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с маркировкой «ZBN» на одной стороне.

Арава, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Треугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до бледно-коричневого цвета с маркировкой «ZBO» на одной стороне.

Арава, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с маркировкой «ZBP» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Арава показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше при:

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

Недавняя или сопутствующая терапия гепатотоксическими или гематотоксическими лекарственными средствами (например, метотрексатом) может привести к повышенному риску серьезных нежелательных реакций, поэтому лечение лефлуномидом должно быть назначено только после оценки соотношения польза – риск. Переход с лефлуномида на другие противоревматические лекарственные препараты без процедуры вымывания (ускоренного выведения препарата) может также привести к повышенному риску серьезных нежелательных реакций даже в течение длительного времени после окончания терапии (см. раздел 4.4.).

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

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом обычно начинают с нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней (для этого имеется форма выпуска таблетки 100 мг по 3 таблетки в упаковке). 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 (поэтому в наличии имеются таблетки по 10 мг и 20 мг).

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 с печеночной недостаточностью

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.

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 A771726 имеет высокое сродство к белкам.

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Арава у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Арава в форме таблеток предназначен для приема внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лефлуномиду или к терифлуномиду, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушения функции печени.
- Тяжелый иммунодефицит (например, синдром приобретенного иммунного дефицита [СПИД]).
- Серьезные нарушения костномозгового кроветворения, тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом.
- Тяжелые неконтролируемые инфекции.
- Умеренная или тяжелая почечная недостаточность (ввиду небольшого опыта клинического применения).
- Тяжелая гипопротеинемия (например, при нефротическом синдроме).
- Беременность, женщины с репродуктивным потенциалом, не исключающие 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.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Арава следует применять с осторожностью в следующих ситуациях.

- 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 Арава 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 активного метаболита A771726 по какой-либо другой причине, следует применять процедуру вымывания препарата с использованием активированного угля. Процедура может повторяться при клинической необходимости.

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

Сопутствующее применение гепатотоксических или гематотоксических противоревматических препаратов (например, метотрексата) не рекомендуется.

Реакции со стороны печени

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. Часто отмечалось совместное применение других гепатотоксических препаратов. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.

До начала лечения, а также каждые 2 недели в первые 6 месяцев лечения и затем, через каждые 8 недель, следует проверять активность АЛТ в крови.

При подтвержденном подъеме 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 еженедельного контроля этого показателя.

Если 2–3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтвержденный подъем активности АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации активного метаболита A771726 следует начать применение активированного угля по процедуре вымывания препарата. Рекомендуется поддерживать мониторинг печеночных ферментов после прекращения лечения лефлуномидом, пока активность ферментов не нормализуется.

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических реакций рекомендуется воздержаться от приема этанола (алкоголя) при лечении лефлуномидом.

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 сильно связан с белками и выводится за счет печеночного метаболизма и секреции желчи, ожидается, что концентрация метаболита A771726 в плазме крови будет повышена у пациентов с гипопроотеинемией. Препарат Арава противопоказан пациентам с тяжелой гипопроотеинемией или нарушением функции печени (см. раздел 4.3.).

Гематологические 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. Если развиваются такие нежелательные реакции, следует рассмотреть возможность проведения процедуры вымывания препарата для снижения концентрации метаболита A771726 в плазме крови.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения и затем каждые 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 приеме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без проведения процедуры вымывания 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 вымывания 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.

Переход на другие противоревматические средства

Поскольку лефлуномид длительно сохраняется в организме, переход на другие противоревматические средства (например, метотрексат) без проведения процедуры вымывания может повысить вероятность аддитивных рисков, даже в течение длительного времени после перехода (т. е. кинетическое взаимодействие, токсичность для органов). Аналогично, недавнее лечение гепатотоксическими или гематотоксическими лекарственными средствами (например, метотрексатом) может привести к усилению нежелательных реакций; поэтому начало лечения лефлуномидом должно быть тщательно рассмотрено с учетом этих аспектов соотношения польза – риск, и рекомендуется более тщательный мониторинг в начальной фазе после перехода.

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 могут быть тяжелыми и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру вымывания препарата.

Перед началом лечения все пациенты должны быть обследованы на активный и неактивный («латентный») туберкулез согласно местным рекомендациям. Это может включать медицинский анамнез, возможный предыдущий контакт с пациентами с туберкулезом и (или) соответствующий скрининг (например, рентген легких, тест на туберкулин) по мере необходимости. Необходимо учитывать риск ложноотрицательных результатов кожного теста на туберкулин, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями или ослабленным иммунитетом. Пациенты с туберкулезом должны тщательно контролироваться из-за

возможной реактивации инфекции.

Реакции со стороны дыхательной системы

Интерстициальные заболевания легких, а также редкие случаи легочной гипертензии и образования легочных узелков были зарегистрированы во время лечения лефлуномидом (см. раздел 4.8). Риск их 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 стать причиной для 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 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 вымывания препарата.

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.

Тяжелые 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-синдром) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру вымывания препарата. Повторное применение лефлуномида запрещено.

После применения лефлуномида были зарегистрированы пустулезный псориаз и обострение псориаза. Отмену лечения можно рассмотреть с учетом заболевания пациента и его истории болезни.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)/Синдром активации макрофагов (САМ)

Редко DRESS-синдром может осложняться гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), включая синдром активации макрофагов (САМ). Случаи ГЛГ/САМ также были зарегистрированы независимо от DRESS-синдрома. ГЛГ/САМ являются серьезным и потенциально опасным для жизни гипервоспалительным состоянием. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и начать процедуру вымывания препарата. Раннее распознавание и своевременное лечение важны для исходов заболевания.

Кожные язвы

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 проведении процедуры вымывания препарата.

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 вымывания препарата. В случае прерывания терапии решение о возобновлении приема лефлуномида должно приниматься на основании клинической оценки процесса заживления ран.

Колит

Колит, включая микроскопический колит, был зарегистрирован у пациентов, получавших лефлуномид. У пациентов, получающих лечение лефлуномидом и имеющих необъяснимую хроническую диарею, должны быть проведены соответствующие диагностические процедуры.

Артериальное давление

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать артериальное давление, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция

Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) возможно искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция в виде ложного снижения данного показателя. Искажение проявляется при использовании определенного оборудования для оценки содержания ионизированного кальция (в частности, анализатора газового состава крови). Таким образом, снижение уровня ионизированного кальция у пациента, получающего лечение лефлуномидом или терифлуномидом, может не соответствовать действительности. При сомнительных результатах исследования рекомендуется определение концентрации кальция в сыворотке крови с поправкой на уровень общего альбумина.

Репродуктивная функция (рекомендации для мужчин)

Мужчины должны быть осведомлены о возможной фетотоксичности, опосредованной через мужской организм. Надежная контрацепция в период лечения лефлуномидом также должна быть обеспечена.

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксичного действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этой нежелательной реакции не проводили. Для минимизации любого возможного риска при планировании беременности мужчинам необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру вымывания препарата.

Концентрация A771726 в плазме крови должна быть измерена после процедуры вымывания препарата, а затем повторно – не менее чем через 14 дней. Если обе концентрации в плазме крови ниже 0,02 мг/л и после периода ожидания не менее 3 месяцев, риск фетотоксичности является очень низким.

Вспомогательные вещества

Препарат Арава содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

С гепатотоксическими лекарственными средствами и веществами (включая этанол) или гематотоксическими и иммуносупрессивными лекарственными средствами

Усиление нежелательных реакций может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических лекарственных средств и веществ (включая этанол) или гематотоксических и иммуносупрессивных лекарственных средств, или когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры вымывания препарата (см. раздел 4.4.). Поэтому рекомендуется более тщательный контроль активности печеночных ферментов и гематологических параметров на начальной фазе после лечения лефлуномидом.

Метотрексат

В небольшом исследовании (n=30) с совместным применением лефлуномида (10–20 мг в сутки) с метотрексатом (10–25 мг в неделю) у 5 из 30 пациентов наблюдалось повышение активности печеночных ферментов в 2–3 раза. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов – при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов – после прекращения приема лефлуномида. У других 5 пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности печеночных ферментов в крови. Эти явления также исчезали: у 2-х пациентов – при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов – после прекращения приема лефлуномида. Поэтому, несмотря на то что 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.

У пациентов с ревматоидным артритом не было выявлено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10–20 мг в сутки) и метотрексатом (10–25 мг в неделю).

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.

Варфарин и другие кумариновые антикоагулянты

Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинко-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с активным метаболитом A771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина или другого кумаринового антикоагулянта и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль МНО (международного нормализованного отношения).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/глюкокортикостероиды

Если пациент уже принимает НПВП и (или) глюкокортикостероиды, можно продолжать их прием после начала применения лефлуномида.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

Активированный уголь

Применение активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации активного метаболита лефлуномида A771726 в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечного-печеночной рециркуляции активного метаболита A771726 и (или) его

диализом в желудочно-кишечном тракте (см. разделы 4.6. и 4.9.).

Ингибиторы и индукторы CYP450

Исследования *in vitro*, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C19 и 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 приема однократной дозы лефлуномида добровольцами, принимавшими многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) активного метаболита A771726 в крови возрастала 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.

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

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).

Оральные контрацептивы

В исследованиях по лекарственному взаимодействию *in vivo* было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трехфазными оральными контрацептивами. В исследовании, в котором здоровые добровольцы женского пола принимали лефлуномид совместно с трехфазными оральными контрацептивами, 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 оральных контрацептивов с активным метаболитом A771726 (см. ниже).

Были проведены представленные ниже исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям с главным активным метаболитом лефлуномида A771726. 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 $C_{\max}$ 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 (субстрата 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, 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 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 2,65 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 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 вопрос об уменьшении дозы этих лекарственных средств.

Влияние на оральные контрацептивы (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 оральных контрацептивов, рекомендуется учитывать тип применяемого орального контрацептива.

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 A771726 и варфарина наблюдалось снижение максимальных значений МНО на 25 %, по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Другие взаимодействия

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 такая терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергической 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. Степень абсорбции лефлуномида не нарушается при его приеме вместе с пищей.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводилось. Однако активный метаболит лефлуномида A771726 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 использующим адекватные способы контрацепции в период лечения лефлуномидом и после окончания лечения до тех пор, пока концентрация активного метаболита лефлуномида A771726 в плазме крови не снизится ниже 0,02 мг/л. До начала лечения лефлуномидом беременность должна быть исключена.

Пациентки должны быть информированы о том, что в случае задержки менструации или при наличии иной причины, предполагающей беременность, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. В случае подтверждения 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 процедуры вымывания препарата поможет снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется проводить процедуру вымывания препарата, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций активного метаболита A771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Без процедуры вымывания препарата в зависимости от концентрации активного метаболита A771726 в плазме до <0,02 мг/л может сохраняться до 2 лет.

Первый раз концентрация активного метаболита A771726 в плазме крови определяется по истечении 2-летнего периода ожидания. После этого необходимо определить концентрацию активного метаболита A771726 в плазме крови как минимум через 14 дней. Если обе концентрации в плазме крови ниже 0,02 мг/л, тератогенный риск не ожидается.

Процедура вымывания препарата

После прекращения лечения лефлуномидом:

- 50 г активированного угля, измельченного в порошок, применяется 4 раза в сутки в течение 11 дней.

После проведения процедуры вымывания препарата необходимо 2 раза провести проверку концентрации активного метаболита A771726 в плазме крови с интервалом как минимум в 14 дней, и выждать 1,5 месяца до момента оплодотворения с того момента, когда концентрация активного метаболита A771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована ниже 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 надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру вымывания препарата в профилактических целях.

Активированный уголь может влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные оральные контрацептивы не могут обеспечить гарантии контрацепции в период вымывания 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 скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме лефлуномида были: небольшое повышение артериального давления, лейкопения, парестезия, головная боль, головокружение, диарея, тошнота, рвота, нарушения со стороны слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, язвы во рту), боль в животе, усиленное выпадение волос, экзема, сыпь (включая макуло-папулезную сыпь), зуд, сухость кожи, тендосиновит, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК), анорексия, снижение массы тела (обычно незначительное), астения, легкие аллергические реакции, повышение активности ферментов печени (трансаминазы, особенно АЛТ, реже гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы), повышение концентрации билирубина.

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: тяжелые инфекции, включая 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 неуточненные 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: лейкопения (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 (вероятно, за счет антипролиферативного механизма).

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

Очень редко: тяжелые анафилактические/анафилactoидные реакции, васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение концентрации КФК.

Нечасто: гипокалиемиа, гиперлипидемиа, гипофосфатемиа.

Редко: повышение активности лактатдегидрогеназы.

Частота неизвестна: гипоурикемиа.

Психические нарушения

Нечасто: тревога.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезия, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: небольшое повышение артериального давления.

Редко: значительное повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Частота неизвестна: легочная гипертензия, легочные узелки.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, рвота, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе, колит, в том числе микроскопический колит (лимфоцитарный колит, коллагеновый колит).

Нечасто: нарушения вкусового восприятия.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности печеночных трансаминаз (особенно АЛТ, реже – ГГТ и щелочной фосфатазы), 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

Часто: усиленное выпадение волос, экзема, сыпь (включая макуло-папулезную сыпь), зуд, сухость кожи.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема.

Частота неизвестна: кожная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, DRESS-синдром, язвенное поражение кожи.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: тендосиновит.

Нечасто: разрыв сухожилий.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: незначительное обратимое снижение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и быстрой прогрессивной подвижности.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: анорексия, снижение массы тела (обычно незначительное), 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
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5 раз превышающую 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 соответствовали профилю безопасности лефлуномида: боль в животе, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов, анемия, лейкопения, зуд, сыпь.

Лечение

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать активированный уголь, чтобы ускорить выведение препарата из организма.

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

Процедуру вымывания 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; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA13.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лефлуномид – это базисный противоревматический препарат, обладающий антипролиферативными свойствами. Лефлуномид замедляет прогрессирование разрушения суставов при активном ревматоидном артрите. В соответствующих исследованиях подавляющее большинство пациентов использовали сопутствующие НПВП или низкие дозы кортикостероидов.

В условиях *in vitro* после стимуляции митогеном A771726 (активный метаболит) ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез ДНК. Он ингибирует митоген-стимулированную пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и пролиферацию трансформированных клеточных линий мыши и человека дозозависимым образом. Данная антипролиферативная активность обратима при добавлении уридина в клеточную культуру, указывая на то, что метаболит A771726 действует на уровне сигнального пути биосинтеза

пиримидина. Результаты исследований связывания, проведенных с использованием лиганда, меченого радиоактивным изотопом, свидетельствуют о том, что активный метаболит связывается с человеческим ферментом дигидрооротатдегидрогеназой (ДГОДГ) и ингибирует его. В совокупности представленные данные свидетельствуют о том, что в условиях *in vivo* при концентрациях, достижимых у пациентов, получающих лефлуномид, может наблюдаться ингибирование синтеза пиримидина в лимфоцитах и других быстро делящихся популяциях клеток. Кроме того, было отмечено ингибирование активности тирозинкиназы как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*. По всей видимости, активность *in vitro* не опосредуется напрямую путем ингибирования ферментов и происходит только при значительно более высоких концентрациях метаболита A771726, чем те, которые требуются для ингибирования ДГОДГ.

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Эффективность лефлуномида в лечении ревматоидного артрита была продемонстрирована в 4 контролируемых исследованиях (1 исследование в фазе II и 3 исследования – в фазе III).

В исследовании YU203 фазы II 402 участника с активным ревматоидным артритом были рандомизированы на группу плацебо (n=102), группу лефлуномида 5 мг/сут (n=95), 10 мг/сут (n=101) или 25 мг/сут (n=104). Продолжительность лечения составляла 6 месяцев.

Все пациенты, принимавшие лефлуномид в фазе III, использовали начальную дозу 100 мг в течение 3 дней.

В исследовании MN301 358 пациентов с активным ревматоидным артритом были рандомизированы на группу плацебо (n=92), группу лефлуномида 20 мг/сут (n=133) и группу сульфасалазина 2 г/сут (n=133). Продолжительность лечения составила 6 месяцев. Исследование MN303 представляло собой необязательное 6-месячное слепое продолжение исследования MN301 без плацебо, что привело к 12-месячному сравнению лефлуномида и сульфасалазина.

В исследовании MN302 999 пациентов с активным ревматоидным артритом были рандомизированы на группу лефлуномида 20 мг/сут (n=501) или группу метотрексата в дозе 7,5 мг/неделю с увеличением до 15 мг/неделю (n=498). Добавка фолата была необязательной и применялась только у 10 % пациентов. Продолжительность лечения составила 12 месяцев.

В исследовании US301 482 пациентов с активным ревматоидным артритом были рандомизированы на группу лефлуномида 20 мг/сут (n=182), группу метотрексата в дозе 7,5 мг/неделю с увеличением до 15 мг/неделю (n=182) или группу плацебо (n=118). Все пациенты получали фолат в дозе 1 мг в любом виде. Продолжительность лечения составила 12 месяцев.

Лефлуномид в ежедневной дозе не менее 10 мг (10–25 мг в исследовании YU203, 20 мг в исследованиях MN301 и US301) статистически значительно превосходил плацебо по снижению признаков и симптомов ревматоидного артрита во всех трех плацебо-контролируемых исследованиях. Показатели ответа ACR (Американского колледжа ревматологии) в исследовании YU203 составили 27,7 % в группе плацебо, 31,9 % при дозе 5 мг/сут, 50,5 % – при дозе 10 мг/сут и 54,5 % – при дозе 25 мг/сут. В исследованиях фазы III частота ответа ACR на лефлуномид в дозе 20 мг/сут по сравнению с плацебо составляла 54,6 % против 28,6 % (исследование MN301) и 49,4 % против 26,3 % (исследование US301). После 12 месяцев активного лечения частота ответа ACR у пациентов с лефлуномидом составила 52,3 % (исследования MN301/303), 50,5 % (исследование MN302) и 49,4 % (исследование US301) по сравнению с 53,8 % (исследования MN301/303) у пациентов с сульфасалазином, 64,8 % (исследование MN302) и 43,9 % (исследование US301) у пациентов с метотрексатом. В исследовании MN302 лефлуномид был значительно менее эффективен, чем метотрексат. Однако в исследовании US301 не было выявлено значимых различий между лефлуномидом и

метотрексатом в первичных параметрах эффективности. Различия между лефлуномидом и сульфасалазином не наблюдалось (исследование MN301). Эффект лечения лефлуномидом был замечен через 1 месяц, стабилизировался на 3–6 месяцев и сохранялся на протяжении всего курса.

Рандомизированное двойное слепое параллельное исследование по оценке не меньшей эффективности сравнивало относительную эффективность двух различных суточных поддерживающих доз лефлуномида – 10 мг и 20 мг. По результатам исследования можно сделать вывод, что показатели эффективности поддерживающей дозы 20 мг были более благоприятными, тогда как показатели безопасности были в пользу суточной поддерживающей дозы 10 мг.

Псориатический артрит

Эффективность лефлуномида была продемонстрирована в одном контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании 3L01 с участием 188 пациентов с псориатическим артритом, получавших лечение в дозе 20 мг/сут. Продолжительность лечения составила 6 месяцев.

Лефлуномид в дозе 20 мг/сут был значительно превосходнее плацебо в снижении симптомов артрита у пациентов с псориатическим артритом: ответившие на лечение по критериям PsARC (критерии ответа на лечение псориатического артрита) составили 59 % в группе лефлуномида и 29,7 % в группе плацебо через 6 месяцев ($p < 0,0001$). Влияние лефлуномида на улучшение функции и уменьшение кожных поражений было умеренным.

Пострегистрационные исследования

Рандомизированное исследование оценивало частоту клинического ответа на лечение у пациентов, ранее не получавших болезнь-модифицирующие противоревматические препараты ($n=121$), с ранним ревматоидным артритом, которые получали либо 20 мг, либо 100 мг лефлуномида в двух параллельных группах в течение начального трехдневного двойного слепого периода. Начальный период сменялся открытым поддерживающим периодом продолжительностью 3 месяца, в течение которого обе группы получали лефлуномид в дозе 20 мг/сут. В изучаемой популяции не было выявлено дополнительного общего преимущества при применении режима нагрузочной дозы. Данные по безопасности, полученные в обеих группах лечения, соответствовали известному профилю безопасности лефлуномида, однако частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышения активности печеночных ферментов имела тенденцию к увеличению у пациентов, получавших нагрузочную дозу лефлуномида 100 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Лефлуномид быстро превращается в активный метаболит A771726 в результате метаболизма первого прохождения (раскрытие кольца) в стенке кишечника и печени. В исследовании при участии 3 здоровых добровольцев лефлуномид, меченный радиоактивным изотопом ^{14}C , в неизменном виде отсутствовал в плазме крови, моче или кале. Однако в других исследованиях неизмененный лефлуномид очень редко и в незначительных концентрациях (на уровне нг/мл) обнаруживали в плазме крови. Единственным меченым метаболитом, который обнаруживался в плазме крови, был метаболит A771726. Данный метаболит отвечает практически за всю активность препарата в условиях *in vivo*.

Абсорбция

Согласно данным о выведении, полученным в исследовании ^{14}C -меченого лефлуномида, всасывается по крайней мере около 82–95 % дозы. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) метаболита A771726 в плазме крови очень сильно варьирует. C_{max} в плазме крови может наблюдаться в течение 1–24 часов после однократного введения.

Лефлуномид можно принимать с пищей, так как степень всасывания сопоставима при его применении натощак и после приема пищи. В связи с очень продолжительным периодом полувыведения метаболита А771726 (приблизительно 2 недели) нагрузочную дозу 100 мг в течение 3 дней использовали в клинических исследованиях для того, чтобы упростить быстрое достижение равновесных концентраций метаболита А771726. Предполагается, что без нагрузочной дозы для достижения равновесных концентраций в плазме крови потребуется почти 2 месяца дозирования. В исследованиях с многократным введением у пациентов с ревматоидным артритом фармакокинетические параметры метаболита А771726 были линейными в диапазоне доз 5–25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с концентрацией метаболита А771726 в плазме крови и суточной дозой лефлуномида. При уровне дозы 20 мг/сут средняя концентрация метаболита А771726 в плазме крови в равновесном состоянии составляет приблизительно 35 мкг/мл. Равновесная концентрация препарата в плазме крови, достигаемая при многократном введении, превышает таковую при однократном введении приблизительно в 33–35 раз.

Распределение

Метаболит А771726 активно связывается с белками (альбумином) в плазме крови человека. Несвязанная фракция метаболита А771726 составляет около 0,62 %. Связывание метаболита А771726 носит линейный характер во всем диапазоне терапевтических концентраций. По всей видимости, связывание метаболита А771726 несколько сниженное и в большей мере варьирует в плазме крови у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью. Активное связывание метаболита А771726 с белками может привести к вытеснению из такой связи других препаратов. Однако в условиях *in vitro* исследования взаимодействия в отношении связывания с белками в плазме крови не наблюдалось взаимодействия с варфарином при клинически значимых концентрациях. В ходе аналогичных исследований было установлено, что ибупрофен и диклофенак не замещали метаболит А771726, тогда как несвязанная фракция метаболита А771726 увеличилась в 2–3 раза в присутствии толбутамида. Метаболит А771726 заместил ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвязанная фракция этих препаратов увеличилась только на 10–50 %. Нет никаких доказательств того, что данные эффекты имеют клиническую значимость. Метаболит А771726 имеет низкий кажущийся объем распределения (приблизительно 11 л), что согласуется с активным связыванием с белками. Не наблюдается преимущественного поглощения эритроцитами.

Биотрансформация

Лефлуномид метаболизируется до одного основного (А771726) и множества второстепенных метаболитов, включая 4-трифторметиланилин (ТФМА). Метаболическая биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм А771726 не контролируются одним ферментом и, как было показано, происходят в микросомальных и цитозольных фракциях клеток. Результаты исследований взаимодействия с циметидином (неспецифический ингибитор цитохрома Р450) и рифампицином (неспецифический индуктор цитохрома Р450) свидетельствуют о том, что в условиях *in vivo* ферменты СYP участвуют в метаболизме лефлуномида только в незначительной степени.

Элиминация

Выведение метаболита А771726 происходит медленно и характеризуется кажущимся клиренсом около 31 мл/ч. Период полувыведения у пациентов составляет около 2 недель. После введения меченой дозы лефлуномида радиоактивная фракция в равных долях выводилась с калом, вероятно, через желчь, и с мочой. Метаболит А771726 обнаруживался в моче и кале через 36 дней после введения в разовой дозе. Основные метаболиты в моче представляли собой глюкурониды, производные лефлуномида (в основном в образцах, взятых через 0–24 ч) и оксаниловой кислоты метаболита А771726. Основным компонентом, который присутствовал в кале, был метаболит А771726.

Было показано, что у человека прием внутрь суспензии активированного порошкообразного угля приводит к быстрому и значительному увеличению скорости выведения метаболита А771726 и уменьшению его концентрации в плазме. Считается, что механизмом этого взаимодействия является желудочно-кишечный диализ и (или) прерывание энтерогепатической рециркуляции.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические данные у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет) ограничены, но соответствуют фармакокинетике у молодых взрослых.

Печеночная недостаточность

Отсутствуют данные, касающиеся лечения пациентов с нарушением функции печени. Активный метаболит А771726 в значительной степени связывается с белками и выводится из организма посредством печеночного метаболизма и выделения с желчью. На эти процессы может оказывать влияние наличие нарушения функции печени.

Почечная недостаточность

Лефлуномид вводился в виде одной пероральной дозы по 100 мг 3 пациентам, проходившим гемодиализ, и 3 пациентам, находящимся на непрерывном перитонеальном диализе. Фармакокинетика метаболита А771726 у пациентов, находящихся на непрерывном перитонеальном диализе, была схожа со здоровыми добровольцами. Более быстрое выведение метаболита А771726 наблюдалось у пациентов, находящихся на гемодиализе, что не было связано с экстракцией лефлуномида из диализата, а его замещением в соединениях с белками.

5.3. Данные доклинической безопасности

Лефлуномид, вводимый перорально и внутривенно, изучался в исследованиях острой токсичности у мышей и крыс. Повторное пероральное введение лефлуномида мышам в течение 3 месяцев, крысам и собакам до 6 месяцев, а также обезьянам до 1 месяца показало, что основными целевыми органами токсичности являются костный мозг, кровь, желудочно-кишечный тракт, кожа, селезенка, тимус и лимфатические узлы. Основными эффектами были анемия, лейкопения, снижение количества тромбоцитов и панмиелопатия, что отражает основной механизм действия соединения (ингибирование синтеза ДНК). У крыс и собак были обнаружены тела Хайнца и (или) Хауэлл-Джолли. Другие эффекты на сердце, печень, роговицу и дыхательные пути могут быть объяснены инфекциями, вызванными иммуносупрессией. Токсичность у животных была обнаружена при дозах, эквивалентных человеческим терапевтическим дозам.

Лефлуномид не был мутагенным. Однако малый метаболит TFMA (4-трифторметиланилин) вызывал кластогенность и точечные мутации *in vitro*, хотя данных о ее потенциале *in vivo* было недостаточно.

В исследовании канцерогенности у крыс лефлуномид не проявил канцерогенного потенциала. У самцов мышей при максимальной дозе наблюдалась повышенная частота злокачественной лимфомы, что считается обусловленным иммуносупрессивной активностью лефлуномида. У самок мышей была отмечена повышенная частота бронхиолоальвеолярных аденомы и карцином легких, зависящая от дозы. Актуальность этих результатов на мышах относительно клинического применения лефлуномида остается неопределенной.

В животных моделях лефлуномид не был антигенным.

Лефлуномид был эмбриотоксичным и тератогенным у крыс и кроликов в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону человека, и оказывал неблагоприятное

воздействие на мужские репродуктивные органы в повторных исследованиях токсичности с использованием доз. Фертильность не была снижена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Арава, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Повидон К 25 (поливидон К 25)
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Кросповидон

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s)
Макрогол 8000
Титана диоксид (Е 171)
Тальк

Арава, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Повидон К 25 (поливидон К 25)
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Кросповидон

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s)
Макрогол 8000
Титана диоксид (Е 171)
Краситель железа оксид желтый (Е 172)
Тальк

Арава, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Повидон К 25 (поливидон К 25)
Тальк
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Кросповидон

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s)
Макрогол 8000
Титана диоксид (Е 171)
Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Арава, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 30 таблеток в полиэтиленовый флакон с навинчивающейся крышкой. Крышка снабжена контейнером с влагопоглощающим веществом. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Арава, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 30 таблеток в полиэтиленовый флакон с навинчивающейся крышкой. Крышка снабжена контейнером с влагопоглощающим веществом. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Арава, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 3 таблетки в блистер, состоящий из ламинированной алюминиевой фольги. Блистер вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ

Адрес: Брюнингштрассе 50, D-65926 Франкфурт-на-Майне

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Телефон: +7 (495) 721-14-00

Электронная почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005706)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Арава 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.