

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арава®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 100 мг

Опелла Хелскеа Интернешнл САС, Франция.

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «    » 17.08.22 20   г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Особые указания</b></p> <p>Препарат Арава® может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.</p> <p><b>Общие предостережения</b></p> <p>Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (А771726) даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные реакции (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезная нежелательная реакция, или если потребуется быстрое выведение из организма активного метаболита А771726 по какой-либо другой</p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p>Препарат Арава® может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.</p> <p><b>Общие предостережения</b></p> <p>Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (А771726) даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные реакции (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезная нежелательная реакция, или если потребуется быстрое выведение из организма активного метаболита А771726 по какой-либо другой</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>причине, следует применять процедуру ускоренного выведения препарата с использованием активированного угля, как описано в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», и, при клинической необходимости, продолжить или повторить его прием.</p> <p>При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного выведения этого метаболита может потребоваться более длительное применение активированного угля.</p> <p>Одновременное применение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является родственным соединением терифлуномида.</p> <p><b>Реакции со стороны печени</b></p> <p>Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие,</p>	<p>причине, следует применять процедуру ускоренного выведения препарата с использованием активированного угля, как описано в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», и, при клинической необходимости, продолжить или повторить его прием.</p> <p>При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного выведения этого метаболита может потребоваться более длительное применение активированного угля.</p> <p>Одновременное применение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является родственным соединением терифлуномида.</p> <p><b>Реакции со стороны печени</b></p> <p>Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов с заболеваниями печени, применение лефлуномида не рекомендуется.</p> <p>Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.</p> <p>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.</p> <p><i>Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от</i></p>	<p>пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов с заболеваниями печени, применение лефлуномида не рекомендуется.</p> <p>Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.</p> <p>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.</p> <p><i>Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>выраженности и стойкости повышения активности АЛТ</i></p> <p>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 контроля этого показателя.</p> <p>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 А771726 следует начать применение активированного угля по процедуре ускоренного выведения (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).</p> <p>Из-за возможных дополнительных гепатотоксических реакций рекомендуется воздержаться от приема этанола при лечении</p>	<p><i>выраженности и стойкости повышения активности АЛТ</i></p> <p>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 контроля этого показателя.</p> <p>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 А771726 следует начать применение активированного угля по процедуре ускоренного выведения (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).</p> <p>Из-за возможных дополнительных гепатотоксических реакций рекомендуется воздержаться от приема этанола при лечении</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>лефлуномидом.</p> <p><i><b>Гематотоксические и иммунные реакции</b></i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов) должен проводиться в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- у пациентов, недавно принимавших или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с</li></ul>	<p>лефлуномидом.</p> <p><i><b>Гематотоксические и иммунные реакции</b></i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов) должен проводиться в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- у пациентов, недавно принимавших или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с</li></ul>

Старая редакция	Новая редакция
<p>токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без проведения процедуры ускоренного выведения препарата;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;</li><li>- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.</li></ul> <p>В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру ускоренного выведения препарата.</p> <p>Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие</p>	<p>токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без проведения процедуры ускоренного выведения препарата;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;</li><li>- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.</li></ul> <p>В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру ускоренного выведения препарата.</p> <p>Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);</li> <li>- выраженное нарушение функции костного мозга;</li> <li>- тяжелые инфекции.</li> </ul>	<p>заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);</li> <li>- выраженное нарушение функции костного мозга;</li> <li>- тяжелые инфекции.</li> </ul>
<p><b>Инфекции</b></p> <p>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 тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру ускоренного выведения препарата. Перед началом лечения все пациенты</p>	<p><b>Инфекции</b></p> <p>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 тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру ускоренного выведения препарата. Перед началом лечения все пациенты</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом из-за риска активации инфекции.</p>	<p>должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом из-за риска активации инфекции.</p>
<p><b><i>Реакции со стороны дыхательной системы</i></b></p>	<p><b><i>Реакции со стороны дыхательной системы</i></b></p>
<p>При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициальных заболеваний легких. Риск их возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких.</p>	<p>При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициальных заболеваний легких. Риск их возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><b><i>Периферическая нейропатия</i></b></p> <p>Были сообщения о случаях развития периферической нейропатии у</p>	<p><b><i>Периферическая нейропатия</i></b></p> <p>Были сообщения о случаях развития периферической нейропатии у</p>



Старая редакция	Новая редакция
<p>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 ускоренного выведения препарата, описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».</p>	<p>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 ускоренного выведения препарата, описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».</p>
<p><b><i>Нарушения функции почек</i></b></p>	<p><b><i>Нарушения функции почек</i></b></p>
<p>В настоящее время недостаточно опыта для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам</p>	<p>В настоящее время недостаточно опыта для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>данной категории следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 обладает высокой связью с белками крови.</p>	<p>данной категории следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 обладает высокой связью с белками крови.</p>
<p><b><i>Кожные реакции</i></b></p>	<p><b><i>Кожные реакции</i></b></p>
<p>В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.</p>	<p>В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.</p>
<p>Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру ускоренного выведения препарата.</p>	<p>Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру ускоренного выведения препарата.</p>
	<p>Во время терапии лефлуномидом у пациентов могут развиваться кожные язвы. При подозрении на язвенное поражение кожи, связанное с лефлуномидом, или если кожные</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Артериальное давление</i></p> <p>Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать артериальное давление, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.</p> <p><i>Искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция</i></p> <p>Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) возможно искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция в</p>	<p>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.</p> <p><i>Артериальное давление</i></p> <p>Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать артериальное давление, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.</p> <p><i>Искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция</i></p> <p>Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) возможно искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция в</p>

<b>Старая редакция</b>	<b>Новая редакция</b>
<p>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.</p> <p><b>Рекомендации для мужчин</b></p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p><b>Рекомендации для мужчин</b></p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>проводили. Для максимального уменьшения возможного риска при планировании беременности, мужчинам необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».</p>	<p>проводили. Для максимального уменьшения возможного риска при планировании беременности, мужчинам необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».</p>

Менеджер по регистрации



В.А. Дерюшева

148892

