



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕФНО®

Торговое название препарата: Лефно®

Действующее вещество (МНН): лефлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

активное вещество: лефлуномид 20 мг;

вспомогательные вещества: старлак, повидон К-30, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, тальк очищенный, Opadry KB Белый II и очищенная вода.

Описание: от белого до почти белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA13.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакология человека

Лефлуномид-это болезнь-модифицирующий антиревматический препарат с антипролиферативными свойствами.

Фармакология животных

Лефлуномид эффективен на животных моделях артрита, других аутоиммунных заболеваниях и трансплантации, главным образом, при введении его во время фазы сенсибилизации. Он обладает иммуномодулирующими/иммуносупрессивными свойствами, действует в качестве антипролиферативного агента, и демонстрирует противовоспалительные свойства. Лефлуномид демонстрирует защитные эффекты на животных моделях с аутоиммунными заболеваниями лучше при введении в ранней фазе прогрессирования заболевания.

In vivo, он быстро и почти полностью метаболизируется до А771726, который активен *in vitro*, и, предположительно, ответственен за терапевтический эффект.

Механизм действия

Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует у людей фермент дигидрооротатдегидрогеназу (ДГОДГ) и обладает антипролиферативной активностью.

Фармакокинетика

Лефлуномид быстро превращается в активный метаболит А771726 путем метаболизма первого прохождения (открытие кольца) в стенке кишечника и печени. В исследовании с радиоактивно меченым ¹⁴С-лефлуномидом на трех здоровых добровольцах, неизмененный лефлуномид не был обнаружен в плазме, моче или кале. В других исследованиях уровни неизмененного лефлуномида в плазме обнаруживались редко, однако в плазме выявляются незначительные следы в количествах нг/мл. Единственным обнаруженным в плазме радиоактивно-меченым метаболитом был А771726. Этот метаболит отвечает за, практически всю, активность *in vivo* препарата Лефно®.

Всасывание

В исследованиях данные по экскреции ¹⁴С-лефлуномида показали, что абсорбируется по меньшей мере приблизительно от 82 до 95% дозы. Время достижения пика концентрации в плазме А771726 очень изменчиво. Пиковые уровни в плазме могут достигаться в течение от 1 часа до 24 часов после однократного введения. Лефлуномид можно принимать с пищей,

так как степень всасывания сопоставима в сытом состоянии и натощак. Из-за очень долгого периода полувыведения А771726 (приблизительно 2 недели), ударная доза в количестве 100 мг в течение 3 дней использовалась в клинических исследованиях для содействия быстрому достижению уровней равновесного состояния А771726. Без ударной дозы, как предполагается, для достижения равновесной концентрации в плазме потребуется около двух месяцев приема препарата. В нескольких исследованиях дозы у пациентов с ревматоидным артритом, фармакокинетические параметры А771726 были линейными в интервале доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с концентрацией А771726 в плазме крови и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг/день, средняя концентрация в плазме А771726 в равновесном состоянии составляет приблизительно 35 мкг/мл. В равновесном состоянии уровни накопления в плазме увеличиваются примерно в 33–35 раз по сравнению с однократной дозой.

Распределение

В плазме крови человека А771726 интенсивно связывается с белками (альбумин). Доля несвязанного А771726 составляет около 0,62%. Связывание А771726 является линейным в терапевтическом диапазоне концентраций. Связывание А771726 проявляется несколько уменьшено и более изменчиво в плазме у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью. Высокая степень связывания А771726 с белками может привести к вытеснению других интенсивно связывающихся лекарственных препаратов. Однако исследования взаимодействия связывания варфарина с белками плазмы в клинически значимых концентрациях *in vitro* не показано взаимодействия. Аналогичные исследования показали, что ибупрофен и диклофенак не вытесняют А771726, тогда как несвязанная фракция А771726 увеличивается в 2–3 раза в присутствии толбутамид. А771726 вытесняет ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвязанная фракция этих лекарственных средств увеличивается лишь на 10–50%. Нет подтверждения того, что эти эффекты имеют клиническое значение. По причине интенсивного связывания с белками А771726 имеет низкий объем распределения (около 11 литров). Нет преимущественного поглощения в эритроцитах.

Метаболизм

Лефлуномид метаболизируется до одного первичного (А771726) и множества второстепенных метаболитов, включая ТФМА (4-трифторметиланилин). Метаболическая биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм А771726 не контролируются одним ферментом, и, как было замечено, происходит в микросомальных и цитозольных клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р₄₅₀) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома Р₄₅₀), показывают, что *in vivo* СYP ферменты участвуют в метаболизме лефлуномида лишь в незначительной степени.

Выведение

Выведение А771726 происходит медленно и характеризуется выраженным клиренсом около 31 мл/ч. Период полувыведения у больных составляет около 2-х недель. После введения дозы лефлуномида, меченной радиоактивным изотопом, радиоактивность в равной степени выводится из организма с калом, вероятно, с желчью и мочой. А771726 обнаруживается в моче и кале в течение 36 дней после однократного введения. Основными метаболитами в моче были глюкурониды, полученные из лефлуномида (в основном в образцах, полученных через 0–24 часов) и производное оксаниловой кислоты А771726. Основным компонентом в кале был А771726.

В исследованиях на человеке было показано, что введение пероральной суспензии активированного угля в порошке или холестирамин приводит к быстрому и значительному увеличению скорости элиминации А771726 и снижению концентрации в плазме (см. раздел «Передозировка»). Считается, что такой результат достигается с помощью желудочно-кишечного механизма диализа и/или путем прерывания энтерогепатической рециркуляции.

Почечная недостаточность

Лефлуномид вводили в виде однократной пероральной дозы 100 мг 3 пациентам на гемодиализе и 3 пациентам, находящимся на непрерывном перитонеальном диализе (НПД). Фармакокинетика А771726 у пациентов при НПД является схожей как у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение А771726 наблюдалось у пациентов, находящихся на гемодиализе, не связанным с выведением лекарственного средства в диализат.

Печеночная недостаточность

Нет данных в отношении лечения пациентов с нарушением функции печени. Метаболит А771726 активно связывается с белками и выводится посредством печёночного метаболизма и секреции с желчью. Эти процессы могут быть нарушены при дисфункции печени.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика А771726 после перорального применения лефлуномида была исследована у 73 больных детского возраста от 3 до 17 лет с полисуставным типом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Результаты фармакокинетического анализа этих исследований показали, что пациенты детского возраста с массой тела ≤ 40 кг имеют пониженную системную экспозицию (измеряется C_{ss}) А771726 относительно взрослых пациентов с ревматоидным артритом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические данные у пожилых (>65 лет) ограничены, но соответствуют фармакокинетике молодых.

Показания к применению

Таблетки лефлуномида (Лефно®) показаны для лечения взрослых пациентов с:

- активным ревматоидным артритом, в качестве «болезнь-модифицирующего антиревматического препарата» (БМАРП);
- активным псориатическим артритом.

Недавнее или одновременное лечение гепатотоксичными или гематотоксичными БМАРП (например, метотрексатом) может привести к повышенному риску серьёзных побочных реакций, поэтому, начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск.

Кроме того, переход с лефлуномида на другой БМАРП без соблюдения процедуры вымывания (см. раздел «Особые указания») также может увеличивать риск серьёзных побочных реакций даже в течение длительного времени после перехода.

Способ применения и дозы

Лечение начинают и проводят специалисты, имеющие опыт в лечении ревматоидного и псориатического артритов.

Исследование аланинаминотрансферазы (АЛТ) или сывороточной глутамин-пируват-трансаминазы (ГПТ) и общий анализ крови, включая анализ лейкоцитарной формулы и тромбоцитов, необходимо проводить одновременно и с регулярной частотой (см. раздел «Особые указания»):

- перед началом терапии лефлуномидом;
- через каждые две недели в течение первых шести месяцев лечения;
- далее через каждые 8 недель.

Дозировка

- **При ревматоидном артрите:** терапия лефлуномидом обычно начинается с ударной дозы 100 мг один раз в день в течение 3-х дней. Пропуск ударной дозы может снизить риск развития побочных эффектов.

Рекомендуемая поддерживающая доза лефлуномида составляет от 10 мг до 20 мг один раз в день в зависимости от тяжести (активности) заболевания.

- **При псориатическом артрите:** терапия лефлуномидом начинается с ударной дозы 100 мг один раз в день в течение 3-х дней.

Рекомендуемая поддерживающая доза лефлуномидом составляет 20 мг один раз в день (см. раздел «Фармакодинамика»).

Терапевтический эффект, как правило, начинается спустя 4–6 недель, и в последующем может дополнительно улучшаться на протяжении от 4 до 6 месяцев.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Пациенты детского возраста

Лефно® не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет, так как эффективность и безопасность при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) не установлены (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Способ применения

Таблетки Лефно® следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Степень всасывания лефлуномида не меняется в зависимости от приема с пищей.

Побочные действия

Краткое резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными действиями при применении лефлуномида являются: незначительное повышение артериального давления, лейкопения, парестезия, головная боль, головокружение, диарея, тошнота, рвота, нарушения со стороны слизистой полости рта (например, афтозный стоматит, язвы ротовой полости), боль в животе, усиленное выпадение волос, экзема, сыпь (включая пятнисто-папулезную сыпь), зуд, сухость кожи, теносиновит, увеличение КФК, анорексия, потеря веса (обычно незначительно), астения, легкие аллергические реакции и повышение ферментов печени (трансаминаз (особенно АЛТ), реже гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, билирубина).

Классификация ожидаемых частот: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), не известно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Внутри каждой группы частоты нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Инфекции и инвазии

Редко: тяжелые инфекции, включая сепсис, который может привести к летальному исходу.

Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (вкл. кисты и полипы)

Риск злокачественных новообразований, особенно лимфопролиферативных заболеваний, повышается при применении некоторых иммунодепрессантов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения (лейкоциты < 2 г/л).

Нечасто: анемия, легкая тромбоцитопения (тромбоциты < 100 г/л).

Редко: панцитопения (обусловлена антипролиферативным механизмом), лейкопения (лейкоциты < 2 г/л), эозинофилия.

Очень редко: агранулоцитоз.

Недавнее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксических средств может быть связано с более высоким риском гематологических нарушений.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: легкие аллергические реакции.

Очень редко: тяжелые анафилактические/анафилactoидные реакции, васкулит, включая кожный некротический васкулит.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение КФК.

Нечасто: гипокалиемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия.

Редко: увеличение ЛДГ.

Не известно: гипоурикемия.

Психические расстройства

Нечасто: тревога.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нарушения со стороны сердца

Часто: незначительное повышение артериального давления.

Редко: значительное повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: интерстициальное заболевание легких (включая интерстициальный пневмонит), которое может привести к летальному исходу.

Неизвестно: легочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: колиты, включая микроскопический колит, такой как лимфоцитарный колит, коллагеновый колит, диарея, тошнота, рвота, расстройства слизистой полости рта (например, афтозный стоматит, язвы ротовой полости), боль в животе.

Редко: нарушения вкуса.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение ферментов печени (трансаминаз (особенно АЛТ), реже гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, билирубина.

Редко: гепатит, желтуха/холестаз.

Очень редко: тяжелые повреждения печени, такие как печеночная недостаточность и острый некроз печени, который может привести к смерти.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: усиленное выпадение волос, экзема, сыпь (в том числе макулопапулезная сыпь), зуд, сухость кожи.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.

Не известно: кожная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, реакция на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: теносиновит.

Нечасто: разрыв сухожилия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Не известно: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Не известно: выраженное (обратимое) уменьшение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: анорексия, потеря веса (как правило, незначительно), астения.

Противопоказания

Гиперчувствительность (особенно предшествующий синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема) к активному веществу, к основному активному метаболиту - терифлуномиду, или к любому из вспомогательных веществ в составе таблеток Лефно®.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Пациенты с тяжелыми иммунодефицитными состояниями, например, СПИД.

Пациенты со значительно нарушенной функцией костного мозга или выраженной анемией, лейкопенией, нейтропенией или тромбоцитопенией вызванные другими причинами, кроме ревматоидного или псориатического артрита.

Пациенты с серьезными инфекциями (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, в связи с недостаточным опытом клинического наблюдения у данной группы пациентов.

Пациенты с тяжелой гипопротеемией, например, при нефротическом синдроме.

Беременные женщины, или женщины фертильного возраста, которые не используют надежные средства контрацепции во время лечения лефлуномидом и после, пока уровни активного метаболита в плазме крови превышают 0,02 мг/л. До начала лечения лефлуномидом необходимо исключить беременность.

Кормящие женщины (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»).

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Увеличение частоты побочных действий может возникать в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных или гематотоксичных лекарственных средств или при одновременном применении с лефлуномидом лекарственных средств без периода «вымывания» (см. раздел «Особые указания»).

Таким образом, рекомендуется проводить более тщательный мониторинг ферментов печени и гематологических показателей в начальной фазе после перехода на другие виды лечения.

Метотрексат

В небольшом (n=30) исследовании с одновременным применением лефлуномида (от 10 до 20 мг в сутки) и метотрексата (от 10 до 25 мг в неделю) наблюдалось повышение активности печеночных ферментов в 2–3 раза у 5 из 30 пациентов. Все случаи повышения были нивелированы, 2 с продолжением приема обоих лекарственных средств и 3 с последующим прекращением применения лефлуномида. Увеличение более чем в 3 раза было замечено у еще 5 пациентов. Все они также были устранены, 2 с продолжением применения обоих лекарственных средств и 3 с последующим прекращением приема лефлуномида.

У больных ревматоидным артритом не было обнаружено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10–20 мг/сут) и метотрексатом (10–25 мг в неделю).

Вакцинация

Клинические данные относительно эффективности и безопасности вакцинации во время лечения лефлуномидом отсутствуют. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. Следует учитывать длительный период полувыведения лефлуномида при планировании вакцинации живой вакциной после его отмены.

Варфарин и другие антикоагулянты кумаринового ряда

Сообщалось о случаях увеличения протромбинового времени, при совместном применении лефлуномида и варфарина. В клиническом фармакологическом исследовании A771726 наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие с варфарином (см. выше). Поэтому, при совместном применении варфарина или другого антикоагулянта кумаринового ряда, рекомендуется строго придерживаться международного нормализованного отношения (МНО) с последующим мониторингом.

НПВС/Кортикостероиды

Если пациент уже принимает НПВС и/или кортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

Холестирамин или активированный уголь

Пациентам, принимающим лефлуномид, рекомендуется не давать холестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови (см. также раздел «Фармакологические свойства»). Считается, что это обусловлено нарушением энтерогепатической рециркуляции A771726 и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

Ингибиторы и индукторы CYP450

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что цитохромы P₄₅₀ (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 причастны к метаболизму лефлуномида. Исследование *in vivo* взаимодействия лефлуномида с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P₄₅₀(CYP)), показало отсутствие существенного взаимодействия с A771726.

После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида субъектам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P₄₅₀), пиковые уровни A771726 возросли примерно на 40% несмотря на то, что AUC существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

Пероральные контрацептивы

В исследовании, лефлуномида у здоровых добровольцев женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика A771726 полностью укладывалась в предусмотренный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие A771726 с пероральными контрацептивами (см. выше).

В последующем были проведены фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействий с A771726 (основной активный метаболит лефлуномида).

Поскольку подобные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены в отношении лефлуномида, применяемого в рекомендуемых дозах, следующие результаты исследований и рекомендации следует учитывать у пациентов, получающих лефлуномид.

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

Наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC репаглинида (в 1,7–2,4 раза соответственно) после приёма многократных доз A771726. Предполагается, что A771726 является ингибитором CYP2C8 *in vivo*. Таким образом, рекомендуется мониторинг пациентов с сопутствующим применением лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью CYP2C8, таких как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, поскольку они могут иметь более высокую экспозицию.

Влияние кофеина (субстрат CYP1A2)

Повторные дозы A771726 уменьшают средние значения C_{max} и AUC кофеина (субстрат CYP1A2) на 18% и 55% соответственно. Предполагается, что A771726 может быть слабым индуктором CYP1A2 *in vivo*. Таким образом, лекарственные средства, которые метаболизируются CYP1A2 (такие как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин) следует применять с осторожностью во время лечения лефлуномидом, так как это может привести к снижению эффективности этих препаратов.

Влияние на субстрат органических анион-переносчиков 3 типа (ОАПЗ)

Наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC цефаклора (в 1,43–1,54 раза, соответственно), после повторных доз A771726. Предполагается, что A771726 является ингибитором ОАПЗ *in vivo*. Таким образом, при совместном применении с субстратами ОАПЗ, такими как цефаклор, бензилпенициллин, цiproфлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на БУРМЖ (белок устойчивости рака молочной железы) и/или субстраты органического анион-переносчика полипептидов В1 и В3 (ОАПП В1/В3)

Наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC розувастатина (в 2,65–2,51 раза, соответственно), после повторных доз A771726. Однако не наблюдалось явного влияния этого увеличения экспозиции розувастатина в плазме на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При совместном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в день. Для других субстратов БУРМЖ (например, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) и семейства ОАПП, в особенности ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид,

репаглинид, рифампицин), совместное назначение также должно проводиться с осторожностью. Пациентам следует тщательно контролировать признаки и симптомы чрезмерной экспозиции лекарственных средств и необходимо рассматривать возможность снижения дозы этих лекарственных средств.

Влияние на пероральные контрацептивы (0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)

Наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC_{0-24} этинилэстрадиола (в 1,58–1,54 раза соответственно), а также $C_{\max}$ и AUC_{0-24} левоноргестрела (1,33 и 1,41 раза, соответственно) после повторных доз А771726. Хотя ожидается, что это взаимодействие не окажет отрицательного влияния на эффективность пероральных контрацептивов, следует учитывать тип лечения пероральными контрацептивами.

Влияние на варфарин (субстрат CYP2C9)

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что свидетельствует о том, что А771726 не является ингибитором или индуктором CYP2C9. Тем не менее, наблюдалось снижение международного нормализованного отношения (МНО) на 25% при совместном применении А771726 с варфарином по сравнению с применением варфарина при монотерапии. Поэтому, при совместном применении варфарина, рекомендуется строго следовать МНО и также рекомендуется проводить мониторинг.

Особые указания

Одновременное применение гепатотоксичных или гематотоксичных БМАРП (например, метотрексат) не рекомендуется.

Активный метаболит лефлуномида — А771726 характеризуется длительным периодом полувыведения, обычно составляющим от 1–4 недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида — А771726, даже при прекращении приема лефлуномида могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематоксичность или аллергические реакции — см. ниже). В этом случае следует провести процедуру «вымывания». Процедуру можно повторять по клиническим показаниям.

В случае желательной или нежелательной беременности рекомендуется проводить процедуру «вымывания» и другие рекомендуемые действия (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»).

Реакции со стороны печени

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях со смертельным исходом, при лечении лефлуномидом.

Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых шести месяцев лечения. Часто имело место одновременное применение с другими гепатотоксичными лекарственными средствами. Строгое соблюдение рекомендаций по мониторингу считается обязательным. Показатели АЛТ необходимо проверять до начала лечения лефлуномидом и с той же частотой, что и общий анализ крови (каждые две недели) в течение первых шести месяцев лечения, а затем каждые 8 недель.

При 2–3-кратном превышении верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 до 10 мг/сут может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем.

Если 2–3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется подъем уровня АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен и следует начать процедуру «вымывания». Рекомендуется продолжать мониторинг активности печеночных ферментов после прекращения лечения лефлуномидом до тех пор, пока уровни печеночных ферментов не нормализуются.

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом. Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726, в значительной степени связывается с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции с желчью, можно предположить, что уровни А771726 в плазме крови у пациентов с гипопроотеинемией будут повышены.

Гематологические реакции

Наряду с АЛТ, общий анализ крови, включая анализ лейкоцитарной формулы и тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также через каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, а затем через каждые 8 недель.

У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушениями функций костного мозга или с риском развития таких нарушений, возрастает опасность возникновения гематологических нарушений. При возникновении подобных эффектов следует применять процедуру «вымывания» для снижения уровня А771726 в плазме крови (см. ниже).

В случае тяжелых гематологических реакций, включая панцитопению, Лефно® и любое сопутствующее миелосупрессивное лечение, необходимо прекратить и начать процедуру «вымывания» лефлуномида.

Совместное применение с другими видами лечения

Одновременное применение лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохином и гидроксихлорохином), применяемым в/м или перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессантами, включая альфа-ингибиторы фактора некроза опухоли (за исключением метотрексата, см. раздел «Лекарственные взаимодействия») ещё недостаточно изучено в рандомизированных исследованиях. Не известен риск, связанный с назначением комбинированной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такая терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинация данного препарата с другими БМАРП (например, метотрексатом) не рекомендуется.

Совместное применение терифлуномида и лефлуномида не рекомендуется, так как лефлуномид является исходным соединением терифлуномида.

Переход на другие виды лечения

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на другой БМАРП (например, метотрексат) без проведения процедуры «вымывания» (см. ниже) может повысить вероятность дополнительных рисков, даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность).

Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению частоты побочных действий, поэтому начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск, связанное с приемом данного препарата.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Поступали сообщения об очень редких случаях синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием Лефно® и любого другого связанного с лечением препарата и немедленно начать процедуру «вымывания». В подобных случаях необходимо достигнуть полного выведения препарата из организма, а повторное назначение препарата противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Поступали сообщения о возникновении пустулезного псориаза и обострения псориаза после применения лефлуномида. Отмену лечения необходимо рассматривать с учетом течения болезни пациента и анамнеза.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду, обладающие иммуносупрессивными свойствами, могут повышать чувствительность пациентов к инфекциям, включая оппортунистические инфекции. Инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелой неконтролируемой инфекции может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «вымывания», как описано ниже.

Редкие случаи прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) были зарегистрированы у пациентов, получающих лефлуномид вместе с другими иммунодепрессантами.

Перед началом лечения все пациенты должны пройти исследование на активную и неактивную («скрытую») форму туберкулеза, в соответствии с локальными рекомендациями. Это может включать в себя анамнез, возможный предыдущий контакт с больным туберкулезом, и/или соответствующий скрининг, такой как флюорография органов грудной клетки, туберкулиновая проба и/или анализ высвобождения гамма-интерферона, при необходимости. При назначении необходимо помнить о риске возникновения ложных отрицательных туберкулиновых кожных реакций, особенно у пациентов, которые тяжело больны или имеют ослабленный иммунитет. Следует тщательно наблюдать за пациентами с туберкулезом в анамнезе из-за возможности реактивации инфекции.

Респираторные реакции

Поступали сообщения о редких случаях интерстициального заболевания легких и легочной гипертензии во время лечения лефлуномидом (см. раздел «Побочные действия»). Риск их возникновения может увеличиваться у пациентов с наличием интерстициального заболевания легких в анамнезе. Интерстициальное заболевание легких является потенциально смертельным расстройством, которое может протекать остро во время терапии лефлуномидом. Такие симптомы, как кашель и одышка могут служить причиной прекращения терапии лефлуномидом и последующего обследования, при необходимости.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получающих Лефно® были зарегистрированы случаи периферической нейропатии. После прекращения приема Лефно® у большинства пациентов наблюдалось улучшение состояния. Однако окончательный результат сильно различался, т. е. у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у некоторых пациентов симптомы сохранялись. Возраст старше 60 лет, одновременный приём нейротоксических препаратов и диабет могут увеличить риск периферической нейропатии. Если у пациента, принимающего Лефно®, развивается периферическая нейропатия, необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии Лефно® и проведения процедуры выведения препарата (см. «Процедура вымывания» в разделе «Особые указания»).

Колит

Сообщалось о случаях колита, включая микроскопический колит, у пациентов, получавших лечение лефлуномидом. У пациентов с хронической диареей неизвестной этиологии, получающих лечение лефлуномидом, следует провести соответствующие диагностические процедуры.

Артериальная гипертензия

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать уровень артериального давления.

Репродуктивная функция (рекомендации для мужчин)

Пациенты мужского пола должны быть осведомлены о возможной фетальной токсичности со стороны мужчины. Надежная контрацепция во время лечения лефлуномидом должна быть гарантирована.

Нет конкретных данных о риске фетальной токсичности со стороны мужчины. Тем не менее, исследования на животных, с целью оценки такого специфического риска, не

проводились. Чтобы свести к минимуму любые возможные риски, мужчины, желающие зачать ребенка должны рассмотреть вопрос о прекращении применения лефлуномида и принимать холестирамин в дозе 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или 50 г активированного угля в порошке 4 раза в день в течение 11 дней.

В любом случае первоначально измеряется концентрация A771726 в плазме. Затем концентрация A771726 в плазме должна определяться повторно с перерывом не менее 14 дней. Если обе концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л, и период ожидания составляет не менее 3 месяцев, риск фетальной токсичности будет очень низким.

Процедура «вымывания»

Применяют холестирамин 8 г 3 раза в день. В качестве альтернативы, 50 г активированного угля в виде порошка применяют 4 раза в день. Продолжительность полного вымывания, как правило, составляет 11 дней. Продолжительность может быть модифицирована в зависимости от клинических или лабораторных показателей.

Лактоза

Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или нарушением всасывания глюкозо-галактозы, не должны принимать этот лекарственный препарат.

Влияние при определении уровня ионизированного кальция

Измерение уровня ионизированного кальция может давать ложно заниженные значения при лечении лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) в зависимости от типа используемого анализатора ионизированного кальция (например, анализатора газов крови). Таким образом, достоверность наблюдаемого снижения уровня ионизированного кальция у пациентов, получающих лечение лефлуномидом или терифлуномидом, необходимо подвергать сомнению. В случае сомнительных результатов рекомендуется определить концентрацию кальция в сыворотке крови с поправкой на общий альбумин.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Активный метаболит лефлуномида A771726 как предполагается, вызывает серьезные врожденные дефекты при применении во время беременности. Лефно® противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Женщины фертильного возраста должны использовать эффективные контрацептивные средства во время лечения и до 2-х лет после лечения (см. ниже «Период ожидания») или до 11 дней после лечения (см. ниже «Процедура вымывания»).

Пациентка должна иметь в виду, что, если наблюдается задержка начала менструации или другие признаки, указывающие на беременность, необходимо немедленно уведомить врача для прохождения теста на беременность, и, если результат положительный, врач и пациентка должны обсудить риск для беременности. Имеется вероятность, что быстрое снижение уровня содержания активного метаболита в крови путем проведения процедуры выведения лекарственного средства, описанной ниже, при первой задержке менструации может снизить риск воздействия лефлуномида на плод.

В небольшом проспективном исследовании у женщин (n = 64), которые незапланированно забеременели при приеме лефлуномида, и прошедших процедуру выведения лекарственного средства в течение не более трех недель после зачатия, никаких существенных различий (p = 0,13) не наблюдалось в общей (5,4%) по сравнению с любой из сравнительных групп (4,2% в группе, связанной с заболеванием [n = 108] и 4,2% у здоровых беременных женщин [n = 78]).

Для женщин, получающих лечение лефлуномидом и незапланированно забеременевшим, рекомендуется следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (контрольная концентрация — ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Предполагается, что концентрация A771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

Первый раз концентрация A771726 в плазме крови измеряется по истечении 2-летнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить концентрацию A771726 в плазме крови снова, с интервалом не менее 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, не ожидается никакого тератогенного риска.

Процедура «вымывания»

- После прекращения лечения лефлуномидом: холестирамин в дозе 8 г назначается 3 раза в день в течение 11 дней;
- в качестве альтернативы — 50 г активированного угля, измельченного в порошок, назначается 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранного метода процедуры «вымывания», до зачатия необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней и ожидать полтора месяца, пока концентрация препарата в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л.

Необходимо проинформировать женщин фертильного возраста о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они решат забеременеть. Если 2-летний период ожидания с надежной контрацепцией покажется неприемлемым, можно порекомендовать провести профилактическую процедуру «вымывания».

И холестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии в период «вымывания» с помощью холестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лактация

Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому женщины, кормящие грудью, не должны принимать лефлуномид.

Фертильность

Результаты исследований рождаемости у животных не показали влияния на мужскую и женскую фертильность, но, при изучении токсичности многократных доз, наблюдались побочные действия со стороны мужских репродуктивных органов.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

В случае побочных эффектов, таких как головокружение, способность пациента концентрироваться и правильно реагировать может быть нарушена. В таких случаях пациентам следует воздержаться от управления транспортным средством и механизмами.

Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5 раз превышающую рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии нежелательных явлений. Возникающие нежелательные явления сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида: диарея, боль в животе, лейкопения, anemia и повышение показателей функциональных проб печени.

Лечение

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать холестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить выведение. Холестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в день в течение 24 ч, снижал уровень содержания A771726 в плазме крови примерно на 40% — через 24 ч и на 49–65% — через 48 ч. Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию)

перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 ч в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита А771726 в плазме на 37% — через 24 ч и на 48% — через 48ч.

Данную процедуру «вымывания» можно повторить по клиническим показаниям. Исследования гемодиализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) указывают, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

Форма выпуска

По 10 таблеток в Алю-Алю блистере.

По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули 91

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Сот.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz