



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЛЕФНО®

**Препаратнинг савдо номи:** Лефно®

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** лефлуномид

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

Хар бир плёнка қобик билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* 20 мг лефлуномид;

*ёрдамчи моддалар:* старлак, повидон К-30, натрий кроскармеллозаси, натрий лаурилсульфати, сувсиз коллоидли кремний диоксиди, тозаланган тальк, Опадрай КВ Оқ II ва тозаланган сув.

**Таърифи:** оқ рангдан деярли оқ ранггача бўлган, ясси шаклдаги, иккиёқлама қаварик, хар икки томони силлиқ бўлган, плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** селектив иммунодепрессантлар.

**АТХ коди:** L04AA13.

### **Фармакологик хусусиятлари**

#### **Фармакодинамикаси**

##### **Одам фармакологияси**

Лефлуномид – антипролифератив хусусиятларга эга касалликни модификациялайдиган антиревматик препарат.

##### **Ҳайвонлар фармакологияси**

Лефлуномид ҳайвонларда артрит моделларида, бошқа аутоиммун касалликларида ва трансплантацияларда, асосан, у сенсбилизация босқичи вақтида юборилганида самаралидир. У иммун модуллайдиган/иммуносупрессив хусусиятларга эга, антипролифератив агент сифатида таъсир этади ва яллиғланишга қарши хусусиятларни намойиш қилади. Касаллик ривожланиши эрта босқичида юборилганида лефлуномид ҳайвонларда аутоиммун касалликлар бўлган моделларда ҳимоя самараларини яхшироқ намойиш қилади.

*In vivo*, у *in vitro* шароитдаги фаол А771726 гача тез ва деярли бутунлай метаболланади ҳамда тахминан терапевтик самара учун жавобгар бўлади.

##### **Таъсир механизми**

Лефлуномиднинг А771726 фаол метаболити одамларда дигидрооротатдегидрогеназ (ДГОДГ) ферментини сусайтиради ва антипролифератив фаолликка эга бўлади.

##### **Фармакокинетикаси**

Лефлуномид ичаклар деворида ва жигарда биринчи ўтиш метаболизми (ҳалқа очилиши) орқали А771726 фаол метаболитига тез айланади. Радиоактив белгиланган <sup>14</sup>C-лефлуномид билан уч нафар соғлом кўнгиллида ўтказилган тадқиқотда плазма, сийдик ёки ахлатда ўзгармаган лефлуномид аниқланмаган. Бошқа тадқиқотларда плазмада ўзгармаган лефлуномид даражалари кам ҳолларда аниқланган, бироқ плазмада нг/мл миқдориди кам қолдиқлар аниқланади. Плазмада ягона аниқланган радиоактив белгиланган метаболит А771726 метаболитидан иборат бўлган. Ушбу метаболит *in vivo* Лефно® препаратининг деярли бутун фаоллиги учун жавобгар бўлади.

##### **Сингиши**

Тадқиқотларда <sup>14</sup>C-лефлуномид экскрециясига доир маълумотлар шундан далолат беради, энг камида, тахминан 82% дан 95% гача доза абсорбцияланади. А771726 метаболитининг плазмадаги концентрацияси энг юқори чўққисига эришиш вақти ўзгарувчан. Плазмада юқори чўққиларга бир марта юборилганидан сўнг 1 соатдан 24 соатгача вақт давомида

эришилиши мумкин. Лефлуномидни озик-овқат билан бирга қабул қилиш мумкин, чунки сингиш даражасини қорин тўқ ва қорин очган ҳолатдаги даража билан солиштириш мумкин. А771726 метаболитининг ярим чиқарилиш даври жуда узоқлиги (тахминан 2 ҳафта) туфайли клиник тадқиқотларда А771726 метаболитининг мувозанатли ҳолати даражаларига тез эришилишига кўмаклашиш учун 3 кун давомида 100 мг миқдорда зарбдор дозадан фойдаланилган. Зарбдор дозасиз, плазмада мувозанатли концентрацияга эришиш учун тахминан икки ой препаратни қабул қилиш талаб этилади. Ревматоидли артрит бўлган пациентларда дозалар юзасидан ўтказилган айрим тадқиқотларда А771726 метаболитининг фармакокинетик параметрлари 5 мг дан 25 мг гача дозалар интервалида тўғри чизиқли бўлган. Ушбу тадқиқотларда клиник самара А771726 метаболитининг қон плазмасидаги концентрациясига ва лефлуномиднинг суткалик дозасига чамбарчас боғлиқ бўлган. Кунига 20 мг дозада А771726 метаболитининг қон плазмасидаги концентрацияси мувозанатли ҳолатда тахминан 35 мкг/мл ни ташкил этади. Мувозанатли ҳолатда плазмада тўпланиш даражаси бир мартали дозага нисбатан тахминан 33-35 барабар кўпаяди.

#### Таксимланиши

А771726 метаболити одам қон плазмасида оксиллар (альбумин) билан интенсив боғланади. Боғланмаган А771726 метаболити улуши тахминан 0,62% ни ташкил этади. А771726 метаболитининг боғланиши концентрациялар терапевтик диапазонида тўғри чизиқли ҳисобланади. А771726 метаболитининг боғланиши ревматоидли артрит ёки сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда плазмада бироз камайган ва янада ўзгарувчан шаклда намоён бўлади. А771726 метаболитининг оксиллар билан боғланиши юқори даражаси бошқа интенсив боғловчи дори препаратлар ўрни эгалланишига олиб келиши мумкин. Бироқ варфариннинг *in vitro* шароитда клиник аҳамиятли концентрацияларда плазма оксиллари билан боғланиши ўзаро таъсири юзасидан ўтказилган тадқиқотларда уларнинг ўзаро таъсири исботланмаган. Шунга ўхшаш тадқиқотларда аниқланганидек, ибупрофен ва диклофенак А771726 метаболитининг ўрнини эгалламайди, А771726 метаболитининг боғланмаган фракцияси эса толбутамид иштирокида 2-3 барабар ошади. А771726 метаболити ибупрофен, диклофенак ва толбутамид ўрнини эгаллайди, бироқ ушбу дори препаратларининг боғланмаган фракцияси бор-йўғи 10-50 фоизга ошади. Мазкур таъсирлар клиник аҳамиятга эга эканлигининг тасдиғи йўқ. Оксиллар билан интенсив боғланиши сабабли А771726 метаболити куйи тақсимланиш ҳажмига эга (тахминан 11 литр). Эритроцитларда устувор сингиш йўқ.

#### Метаболизми

Лефлуномид битта бирламчи (А771726 метаболити) ва кўплаб иккинчи даражали метаболитлар, шу жумладан ТФМА (4-трифторметиланилин) метаболитигача метаболланади. Лефлуномиднинг А771726 метаболитига метаболик биотрансформацияси ва А771726 метаболитининг келгуси метаболизми битта фермент билан назорат қилинмайди ва қайд этилганидек, микросомал ва цитозол ҳужайравий фракцияларда юз беради. Циметидин (P<sub>450</sub> цитохромининг носпецифик ингибитори) ва рифампицин (P<sub>450</sub> цитохромининг носпецифик индуктори) билан ўзаро таъсирлари тадқиқотларида *in vivo* шароитда СҮР ферментлари лефлуномид метаболизмида фақат кам даражада иштирок қилиши исботланган.

#### Чиқарилиши

А771726 метаболитининг чиқарилиши аста-секин юз беради ва тахминан 31 мл/соат яққол ифодаланган клиренс билан хусусиятланади. Пациентларда ярим чиқарилиш даври тахминан 2 ҳафтани ташкил этади. Радиоактив изотоп билан белгиланган лефлуномид дозаси юборилганидан сўнг радиоактивлик тенг даражада организмдан ахлат, шунингдек сафро ва сийдик билан чиқарилади. А771726 метаболити бир марта юборилганидан сўнг 36 кун давомида ахлат ва сийдикда аниқланади. Сийдикдаги асосий метаболитлар лефлуномиддан олинган глюкуроидлар (асосан, 0-24 соатдан кейин олинган

намуналарда) ва А771726 метаболитининг оксанил кислотаси ҳосиласидан иборат бўлган. Ахлатдаги асосий таркибий модда А771726 метаболитидан иборат бўлган.

Одамда ўтказилган тадқиқотларда активлаштирилган кўмир кукуни суспензияси ёки холестираминнинг перорал юборилиши А771726 метаболити элиминациясининг тезлиги жадал ва сезиларли ошишига ҳамда плазмадаги концентрацияси камайишига олиб келиши исботланган (“Дозанинг ошириб юборилиши” бўлимига қаранг). Бундай натижага меъда-ичак диализи механизми ёрдамида ва/ёки энтерогепатик рециркуляцияни узиб қўйиш орқали эришилади деб ҳисобланади.

#### Буйрак етишмовчилиги

Лефлуномид гемодиализдаги 3 нафар пациентга ва узлуксиз перитонеал диализдаги 3 нафар пациентга бир мартали 100 мг перорал доза шаклида юборилган. Узлуксиз перитонеал диализда бўлган пациентларда А771726 метаболити фармакокинетикаси соғлом кўнгиллилардаги тегишли кўрсаткичларга ўхшаш бўлган. А771726 метаболитининг янада тезроқ чиқарилиши дори препаратининг диализатга чиқарилиши билан боғлиқ бўлмаган гемодиализдаги пациентларда кузатилган.

#### Жигар етишмовчилиги

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентларни даволашга доир маълумотлар йўқ. А771726 метаболити оксиллар билан фаол боғланади ҳамда жигар метаболизми ва сафро секрецияси орқали чиқарилади. Ушбу жараёнлар жигар дисфункциясида бузилиши мумкин.

#### Болалар ёшида бўлган пациентлар

Лефлуномид перорал қўлланилганидан сўнг А771726 метаболитининг фармакокинетикаси ярим бўғим туридаги ювенил ревматоидли артрит (ЮРА) бўлган 3 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар ёшидаги 73 нафар пациентда тадқиқ қилинган. Ушбу тадқиқотларнинг фармакокинетик таҳлил натижалари шундан далолат берадики,  $\leq 40$  кг тана вазнига эга болалар ёшидаги пациентлар ревматоидли артрит бўлган катта ёшдаги пациентларга нисбатан А771726 метаболитининг камайтирилган тизимли экспозициясига эга бўладилар ( $C_{ss}$  ўлчанади) (“Қўлланиш усули ва дозалар” бўлимига қаранг).

#### Кекса ёшдаги пациентлар

Кекса ёшдаги пациентларда ( $>65$  ёш) фармакокинетик маълумотлар чекланган, бироқ ёш пациентлар фармакокинетикасига мувофиқдир.

#### **Қўлланилиши**

Лефлуномид (Лефно®) таблеткалари куйидаги касалликлар бўлган катта ёшдаги пациентларни даволаш учун мўлжалланган:

- фаол ревматоидли артрит, “касалликни модификациялайдиган антиревматик препарат” сифатида;
- фаол псориатик артритда қўлланилади.

Гепатотоксик ёки гематотоксик касалликни модификациялайдиган антиревматик препаратлар (масалан, метотрексат) билан яқинда ёки бир вақтда даволаниш жиддий ножўя реакциялар юқори хавфига олиб келиши мумкин, шу туфайли лефлуномид билан даволаш бошланишида фойда/хавф нисбатини пухта баҳолаш керак.

Бундан ташқари, лефлуномиддан бошқа касалликни модификациялайдиган антиревматик препаратга ювиш муолажасига риоя қилинмаган ҳолда ўтиш ҳам (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг), ушбу ўтишдан сўнг узоқ вақт давомида ҳам жиддий ножўя реакциялар хавфини ошириши мумкин.

#### **Қўллаш усули ва дозалар**

Даволаш ревматоидли ва псориатик артритларни даволаш тажрибасига эга мутахассислар томонидан бошланади ва ўтказилади.

Аланинаминотрансферазлар (АЛТ) ёки зардоб глютамин-пируват-трансаминазлар (ГПТ) ва қоннинг умумий таҳлили, шу жумладан лейкоцитар формула ва тромбоцитлар таҳлили

тадқиқоти куйидагилар билан бир вақтда ва мунтазам такрорланиш тезлигида ўтказилиши керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг):

- лефлуномид билан терапия бошланишидан олдин;
- даволашнинг дастлабки олти ойи давомида ҳар икки ҳафтадан кейин;
- сўнгра ҳар 8 ҳафтадан кейин.

#### *Дозлаш*

• **Ревматоидли артритда:** лефлуномид билан терапия, одатда, 3 кун давомида кунига бир марта 100 мг зарбдор доза билан бошланади. Зарбдор дозанинг ўтказиб юборилиши ноҳўя таъсирлар ривожланиш хавфини камайтириши мумкин.

Лефлуномиднинг тавсия этиладиган қувватловчи дозаси касалликнинг оғирлик даражасига (фаоллигига) қараб, кунига бир марта 10 мг дан 20 мг гача дозани ташкил этади.

• **Псориадик артритда:** лефлуномид билан терапия 3 кун давомида кунига бир марта 100 мг зарбдор доза билан бошланади.

Лефлуномиднинг тавсия этиладиган қувватловчи дозаси кунига бир марта 20 мг дозани ташкил этади (“Фармакодинамикаси” бўлимига қаранг).

Терапевтик самара, одатда, 4-6 ҳафтадан кейин бошланади ва келгусида 4 ойдан 6 ойгача даврда қўшимча равишда яхшиланиши мумкин.

Енгил даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

65 ёшдан катта ёшдаги пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

#### *Болалар ёшида бўлган пациентлар*

Лефно<sup>®</sup> таблеткалари 18 ёшдан кичик ёшдаги пациентларда қўлланилиши тавсия этилмайди, чунки ювенил ревматоидли артритда (ЮРА) самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган (“Фармакодинамикаси” ва “Фармакокинетикаси” бўлимларига қаранг).

#### *Қўллаш усули*

Лефно<sup>®</sup> таблеткалари бутунлигича ютилади, устидан етарли миқдорда суюқлик ичилади. Лефлуномиднинг сингиш даражаси овқатланишга қараб ўзгармайди.

### **Ноҳўя таъсирлари**

#### *Хавфсизлик профилининг қисқача резюмеси*

Лефлуномид қўлланилганида энг тез-тез учрайдиган ноҳўя таъсирлар куйидагилардан иборат: артериал босимнинг бироз ошиши, лейкопения, парестезия, бош оғриши, бош айланиши, диарея, кўнгил айниши, оғиз шиллиқ бўшлиғи томонидан бузилишлар (масалан, афтоз стоматити, оғиш бўшлиғи яралари), қориндаги оғриқ, сочнинг кучайган тўкилиши, экзема, тошма (шу жумладан, доғли-папулез тошма), кичишиш, тери қуриши, теносиновит, креатинфосфокиназа (КФК) ошиши, анорексия, вазн йўқотилиши (одатда, бироз), астения, енгил даражали аллергия реакциялар ва жигар ферментлари (трансаминаза (айниқса, АЛТ), камроқ гамма-глутамилтрансферазлар (ГГТ), ишқорли фосфатаза, билирубин) ошиши.

Кутиладиган такрорланиш тезлиги таснифи: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ); тез-тез ( $\geq 1/100$  дан  $< 1/10$  гача); тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$  дан  $< 1/100$  гача); кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$  дан  $< 1/1000$  гача); жуда кам ҳолларда ( $< 1/10000$ ), такрорланиш тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар бўйича баҳоланиши мумкин эмас).

Ҳар бир гуруҳ ичида ноҳуш таъсирларнинг такрорланиш тезлиги жиддийлик даражаси камайиб бориш тартибида тақдим қилинган.

#### *Инфекциялар ва инвазиялар*

Кам ҳолларда: оғир даражали инфекциялар, шу жумладан ўлим ҳолатига олиб келиши мумкин бўлган сепсис.

#### *Хавфсиз, хавфли ва аниқланмаган янги ўсмалар (шу жумладан, кисталар ва полиплар)*

Айрим иммунодепрессантлар қўлланилганида хавфли янги ўсмалар, айнақса, лимфопротлифератив касалликлар хавфи ошади.

*Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар*

Тез-тез: лейкопения (лейкоцитлар <2 г/л).

Тез-тез эмас: анемия, енгил даражали тромбоцитопения (тромбоцитлар <100 г/л).

Кам ҳолларда: панцитопения (антипролифератив механизм билан боғлиқ), лейкопения (лейкоцитлар <2 г/л), эозинофилия.

Жуда кам ҳолларда: агранулоцитоз.

Потенциал миелотоксик препаратларнинг яқинда, бир вақтда ёки келгуси қўлланилиши гематологик бузилишларнинг янада юқори хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкин.

*Иммун тизим томонидан бузилишлар*

Тез-тез: енгил даражали аллергия реакциялар.

Жуда кам ҳолларда: оғир даражали анафилактик / анафилактоид реакциялари, васкулит, шу жумладан тери некротик васкулити.

*Метаболизм ва овқатланиш томонидан бузилишлар*

Тез-тез: КФК ошиши.

Тез-тез эмас: гипокалиемиа, гиперлипидемиа, гипофосфатемиа.

Кам ҳолларда: ЛДГ ошиши.

Такрорланиш тезлиги номаълум: гипоурикемиа.

*Психик бузилишлар*

Тез-тез эмас: хавотирлик.

*Нерв тизими томонидан бузилишлар*

Тез-тез: парестезия, бош оғриши, бош айланиши, периферик нейропатия.

*Юрак томонидан бузилишлар*

Тез-тез: артериал босимнинг биров ошиши.

Кам ҳолларда: артериал босимнинг сезиларли ошиши.

*Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси ва кўкс оралиги аъзолари томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: ўлим ҳолатига олиб келиши мумкин бўлган ўпка интерстициал касаллиги (шу жумладан интерстициал пневмонит).

Такрорланиш тезлиги номаълум: ўпка гипертензияси.

*Меъда-ичак томонидан бузилишлар*

Тез-тез: колитлар, шу жумладан лимфоцитар колит, коллаген колит каби микроскопик колит, диарея, кўнгил айнаши, қайт қилиш, оғиз шиллиқ бўшлиғи бузилишлари (масалан, афтоз стоматити, оғиз бўшлиғи яралари), қориндаги оғрик.

Кам ҳолларда: таъм сезиш қобилятининг бузилиши.

Жуда кам ҳолларда: панкреатит.

*Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан бузилишлар*

Тез-тез: жигар ферментлари (трансаминаз (айниқса, АЛТ), камроқ гамма-глутамилтрансферазлар (ГГТ), ишқорли фосфатаза, билирубин) ошиши.

Кам ҳолларда: гепатит, сариқ касали/холестаза.

Жуда кам ҳолларда: жигар етишмовчилиги ва ўлим ҳолатига олиб келиши мумкин бўлган ўткир даражали жигар некрози каби оғир даражали жигар шикастланишлари.

*Тери ва тери ости бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар*

Тез-тез: сочнинг кучайган тўкилиши, экзема, тошма (шу жумладан, макулопапулезли тошма), қичишиш, тери қуриши.

Тез-тез эмас: эшакеми.

Жуда кам ҳолларда: токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми, мультиформли эритема.

Такрорланиш тезлиги номаълум: қизил тери сили, пустулезли псориаз ёки псориаз зўрайиши, эозинофилия ва тизимли симптомлар (DRESS) билан дори препаратига реакциялар.

*Мушак, скелет ва бириктирувчи тўқима томонидан бузилишлар*

Тез-тез: теносиновит.

Тез-тез эмас: пайлар узилиши.

### *Буйрак ва сийдик йўллари томонидан бузилишлар*

Такрорланиш тезлиги номаълум: буйрак етишмовчилиги.

### *Репродуктив тизим ва сут безлари томонидан бузилишлар*

Такрорланиш тезлиги номаълум: маний концентрациялари, сперматозоидлар умумий миқдори ва улар ҳаракатланувчанлигининг яққол ифодаланган (қайтарилувчан) камайиши.

### *Умумий бузилишлар ва дори юборилган жойдаги реакциялар*

Тез-тез: анорексия, вазн йўқотилиши (одатда, бироз), астения кузатилиши мумкин.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Лефно® таблеткалари таркибидаги фаол моддага, асосий фаол метаболит – терифлуномидга ёки ёрдамчи моддалардан исталган бирига ўта юқори сезувчанлик (айниқса, олдинги Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз, полиморфли эритема).

Жигар функциялари бузилишлари бўлган пациентлар.

Оғир даражали иммун-танқислик ҳолатлари, масалан, ОИТС бўлган пациентлар.

Илик функцияси сезиларли бузилиши ёхуд ревматоидли ёки псориастик артритдан ташқари, бошқа сабаблар билан чақирилган яққол ифодаланган анемия, лейкопения, нейтропения ёки тромбоцитопения бўлган пациентлар.

Жиддий инфекциялар бўлган пациентлар (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Ўртача ва оғир даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар, ушбу пациентлар гуруҳида клиник кузатув тажрибаси етарлича эмаслиги туфайли.

Оғир даражали гипопропротеинемия бўлган пациентлар, масалан, нефротик синдромда.

Ҳомиладор аёллар ёки лефлуномид билан даволаниш вақтида ва даволанишдан сўнг ишончли контрацепция воситаларидан фойдаланмайдиган фертил ёшидаги аёллар, қон плазмасида фаол метаболит даражаси 0,02 мг/л дан юқори бўлмагунга қадар. Лефлуномид билан даволаниш бошлангунгача ҳомиладорлик истисно қилиниши керак.

Эмизувчи аёллар (“Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши” бўлимига қаранг) да қўллаш мумкин эмас.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Ўзаро таъсир юзасидан тадқиқотлар фақат катта ёшдаги пациентларда ўтказилган.

Ножўя таъсирлар такрорланиш тезлигининг ошиши гепатотоксик ёки гематотоксик дори препаратлари яқинда ёки бирга қўлланилган ёхуд лефлуномиднинг “ювиш” даврисиз дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилган ҳолатда пайдо бўлиши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Шундай қилиб, бошқа турлардаги даволашга ўтилганидан сўнг дастлабки босқичда жигар ферментлари ва гематологик кўрсаткичларнинг янада пухта мониторингини ўтказиш тавсия этилади.

### *Метотрексат*

Лефлуномид (бир суткада 10 мг дан 20 мг гача) ва метотрексат (бир ҳафтада 10 мг дан 25 мг гача) бир вақтда қўлланилган кичик (n=30) тадқиқотда 30 нафар пациентдан 5 нафарида жигар ферментлари фаоллиги 2-3 баравар ошганлиги кузатилган. Жигар ферментлари фаоллиги ошишининг барча ҳолатлари ҳар икки дори препарати қабул қилиниши давом эттирилган ҳолда 2 нафарида ва лефлуномид қўлланилиши тўхтатилганидан сўнг 3 нафарида тенглаштирилган. Яна 5 нафар пациентда жигар ферментлари фаоллиги 3 нафарида кўпроқ ошиши қайд этилган. Уларнинг барчаси ҳар икки дори препарати қабул қилиниши давом эттирилган ҳолда 2 нафарида ва келгусида лефлуномид қўлланилиши тўхтатилганидан сўнг 3 нафарида бартараф этилган.

Ревматоидли артрит бўлган пациентларда лефлуномид (бир суткада 10-20 мг) ва метотрексат (бир ҳафтада 10-25 мг) ўртасида фармакокинетик ўзаро таъсир аниқланмаган.

### *Вакцинация*

Лефлуномид билан даволаш вақтида вакцинациянинг самарадорлиги ва хавфсизлигига доир клиник маълумотлар йўқ. Шунга қарамай, тирик вакциналар билан вакцинация ўтказилиши тавсия этилмайди. Тирик вакцина билан вакцинация режалаштирилганида у бекор қилинганидан сўнг лефлуномиднинг узоқ ярим чиқарилиш даври ҳисобга олиниши керак.

### *Варфарин ва кумарин туридаги бошқа антикоагулянтлар*

Лефлуномид ва варфарин бирга қўлланилганида протромбин вақти узайганлиги тўғрисида маълум қилинган. А771726 метаболитининг клиник фармакологик тадқиқотида варфарин билан фармакодинамик ўзаро таъсир кузатилган (юқоридаги бўлимга қаранг). Шу туфайли, варфарин ёки кумарин туридаги бошқа антикоагулянт бирга қўлланилганида, келгуси мониторинг ўтказилган ҳолда халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН) га қатъий амал қилиш тавсия этилади.

### *Ностероидли яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП)/Кортикостероидлар*

Агар пациент ҳозирда ностероидли яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) ва/ёки кортикостероидлар қабул қилаётган бўлса, уларни лефлуномид билан даволаш бошланганидан сўнг қабул қилишни давом эттириши мумкин.

### Бошқа дори препаратларининг лефлуномидга таъсири

#### *Холестирамин ёки активлаштирилган кўмир*

Лефлуномид қабул қилаётган пациентларга холестирамин ёки активлаштирилган кўмир бермаслик тавсия этилади, чунки бу қон плазмасида А771726 метаболити (лефлуномиднинг фаол метаболити) концентрацияси тез ва сезиларли камайишига олиб келади (шунингдек, “Фармакологик хусусиятлари” бўлимига қаранг). Бу А771726 метаболитининг энтерогепатик рециркуляцияси бузилиши ва/ёки унинг меъда-ичак диализи бузилиши билан боғлиқ деб ҳисобланади.

#### *Ингибиторлар ва СYP450 индукторлари*

Одам жигари микросомаларидаги *in vitro* шароитдаги тадқиқотларида Р<sub>450</sub> цитохромлари (СYP) 1A2, 2C19 ва 3A4 лефлуномид метаболизмига дахлдор эканлиги исботланган. Лефлуномиднинг циметидин (Р<sub>450</sub> цитохроми (СYP) носпецифик ингибитори) билан ўзаро таъсири *in vivo* тадқиқотида А771726 метаболити билан аҳамиятли ўзаро таъсир йўқлиги намоён қилинган.

Рифампицин (Р<sub>450</sub> цитохроми носпецифик индуктори) кўп мартали дозаларини қабул қилган пациентларга лефлуномиднинг бир мартали дозаси бирга юборилганидан сўнг А771726 метаболити энг чўққи даражалари, АUC жиддий ўзгармаганлигига қарамай, тахминан 40 фоизга ошган. Ушбу таъсир механизми аниқ эмас.

### Лефлуномиднинг бошқа дори препаратларига таъсири

#### *Перорал контрацептивлар*

Аёл жинсидаги соғлом кўнгиллиларда лефлуномиднинг 30 мкг этинилэстрадиолни сақлайдиган уч босқичли перорал ҳомиладор бўлишдан сақлайдиган препаратлар билан бирга қўлланилган тадқиқотларда таблеткаларнинг контрацептив самараси камайиши аниқланмаган, А771726 метаболити фармакокинетикаси эса назарда тутилган диапазонга бутунлай тўғри келган. А771726 метаболитининг перорал контрацептивлар билан фармакокинетик ўзаро таъсири кузатилган (юқоридаги бўлимга қаранг).

Сўнгра А771726 метаболити (лефлуномиднинг асосий фаол метаболити) билан ўзаро таъсирларнинг фармакокинетик ва фармакодинамик тадқиқотлари ўтказилган.

Бундай дориларнинг ўзаро таъсирларини тавсия этиладиган дозаларда қўлланиладиган лефлуномидга нисбатан истисно қилиб бўлмаслиги туфайли қуйидаги тадқиқотлар натижалари ва тавсиялари лефлуномид қабул қилаётган пациентларда ҳисобга олиниши керак.

#### *Репаглинидга (СYP2C8 субстратида) таъсири*

А771726 метаболитининг кўп мартали дозалари қабул қилинганидан сўнг репаглиниднинг C<sub>max</sub> ва АUC ўртача миқдорлари (тегишли равишда, 1,7–2,4 баравар) ошиши кузатилган.

A771726 метаболити *in vivo* шароитда CYP2C8 ингибитори эканлиги тахмин қилинади. Шундай қилиб, репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон ёки розиглитазон каби CYP2C8 ёрдамида метаболланадиган дори препаратлари бирга қўлланилган ҳолда, пациентлар мониторинги тавсия этилади, чунки улар юқорироқ экспозицияга эга бўлиши мумкин.

#### *Кофеин (CYP1A2 субстрати) таъсири*

A771726 метаболитининг такрорий дозалари кофеин (CYP1A2 субстрати)  $C_{max}$  ва AUC ўртача миқдорларини, тегишли равишда, 18% ва 55% га камайтиради. A771726 метаболити *in vivo* шароитда CYP1A2 кучсиз индуктори бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади. Шундай қилиб, CYP1A2 (дулоксетин, алосетрон, теофиллин ва тизанидин каби) метаболланадиган дори препаратлари лефлуномид билан даволаш вақтида эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак, чунки бу ушбу препаратлар самарадорлиги камайишига олиб келиши мумкин.

#### *3 туридаги органик анион-ташувчи субстратига таъсири*

A771726 метаболитининг такрорий дозаларидан сўнг цефаклорнинг  $C_{max}$  ва AUC ўртача миқдорлари (тегишли равишда, 1,43–1,54 баравар) кўпайиши кузатилган. A771726 метаболити *in vivo* шароитда 3 туридаги органик анион-ташувчи ингибитори эканлиги тахмин қилинади. Шундай қилиб, цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин каби 3 туридаги органик анионлар ташувчилари субстратлари билан бирга қўлланилганида, эҳтиёткорликка риоя қилиш тавсия этилади.

#### *Сут бези саратон касаллиги турғунлиги оқсилга ва/ёки В1 ва В3 полипептидлар органик анион-ташувчи субстратларига таъсири*

A771726 метаболитининг такрорий дозаларидан сўнг розувастатиннинг  $C_{max}$  ва AUC ўртача миқдорлари (тегишли равишда, 2,65–2,51 баравар) кўпайиши кузатилган. Бирок, ушбу плазмада розувастатин экспозицияси ошишининг ГМГ-КоА-редуктазалар фаоллигига аниқ таъсири кузатилмаган. Бирга қўлланилганида розувастатин дозаси кунига бир марта 10 мг дан юқори бўлмаслиги керак. Сут бези саратон касаллиги турғунлиги оқсилнинг бошқа субстратлари (масалан, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) ва полипептидлар органик анион-ташувчи субстратлари оиласи, айниқса, ГМК-КоА-редуктазалар ингибиторлари (масалан, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) учун бирга буюриш ҳам эҳтиёткорлик билан амалга оширилиши керак. Пациентлар дори препаратларининг ҳаддан ташқари экспозицияси белгилари ва симптомларини пухта назорат қилишлари ҳамда ушбу дори препаратлари дозаларини камайтириш имкониятини кўриб чиқишлари керак.

#### *Перорал контрацептивларга таъсири (0,03 мг этинилэстрадиол ва 0,15 мг левоноргестрел)*

A771726 метаболитининг такрорий дозаларидан сўнг этинилэстрадиолнинг  $C_{max}$  ва AUC<sub>0-24</sub> ўртача миқдорлари (тегишли равишда, 1,58–1,54 баравар), шунингдек левоноргестрелнинг  $C_{max}$  ва AUC<sub>0-24</sub> ўртача миқдорлари (тегишли равишда, 1,33 ва 1,41 баравар) кўпайиши кузатилган. Гарчи, ушбу ўзаро таъсир перорал контрацептивларнинг самарадорлигига салбий таъсир этмаслиги кутилсада, перорал контрацептивлар билан даволаш тури ҳисобга олинishi керак.

#### *Варфаринга (CYP2C9 субстратига) таъсири*

A771726 метаболитининг такрорий дозалари S-варфарин фармакокинетикасига таъсир этмайди, бу A771726 метаболити CYP2C9 ингибитори ёки индуктори эмаслигидан далолат беради. Шунга қарамай, A771726 метаболити варфарин билан бирга қўлланилганида варфариннинг монотерапияда қўлланилишига нисбатан халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН) 25 фоизга камайиши кузатилган. Шу туфайли варфарин бирга қўлланилганида халқаро меъёрлаштирилган нисбатга қатъий риоя қилиш ҳамда мониторинг ўтказиш тавсия этилади.



## Махсус кўрсатмалар

Гепатотоксик ёки гематотоксик касалликни модификациялайдиган антиревматик препаратлар (масалан, метотрексат) бир вақтда қўлланилиши тавсия этилмайди.

Лефлуномиднинг фаол метаболити – А771726 узоқ, одатда, 1-4 ҳафтадан кўпроқ муддатни ташкил этадиган ярим чиқарилиш даври билан хусусиятланади. Лефлуномиднинг фаол метаболити – А771726 узоқ ярим чиқарилиш даври оқибатида, лефлуномидни қабул қилиш тўхтатилган ҳолатда ҳам жиддий нохуш таъсирлар пайдо бўлиши ёки сақланиб қолиши мумкин (масалан, гепатотоксиклик, гематоксиклик ёки аллергия реакциялар – куйидаги бўлимга қаранг). Бундай ҳолатда, “ювиш” муолажасини амалга ошириш керак. Ушбу муолажани клиник кўрсаткичларга бўйича такрорлаш мумкин.

Исталган ёки исталмаган ҳомиладорлик ҳолатида “ювиш” муолажасини ва бошқа тавсия этиладиган ҳаракатларни амалга ошириш тавсия этилади (“Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши” бўлимига қаранг).

### *Жигар томонидан реакциялар*

Лефлуномид билан даволанишда оғир даражали жигар шикастланиши ривожланган кам ҳолатлар, баъзан ўлим билан яқунланган айрим ҳолатлар тўғрисида маълум қилинган.

Ушбу ҳолатларнинг аксарияти даволашнинг дастлабки олти ойи давомида кузатилган. Кўпинча бошқа гепатотоксик дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилган. Мониторинг бўйича тавсияларга қатъий риоя қилиш мажбурий ҳисобланади.

АЛТ кўрсаткичларини лефлуномид билан даволаш бошлангунгача ва даволашнинг дастлабки олти ойи давомида қон умумий таҳлили каби такрорланиш тезлигида (ҳар икки ҳафтада), сўнгра эса ҳар 8 ҳафтада текшириш керак.

АЛТ меъёрлари юқори чегараларидан 2-3 баравар ошириб юборилган ҳолатда дозанинг бир суткада 20 мг дан 10 мг гача камайтирилиши ушбу кўрсаткичлар пухта назорат қилинган шароитда лефлуномидни қабул қилишни давом эттириш имконини бериши мумкин.

Агар АЛТ меъёрлари юқори чегараларидан 2-3 баравар ошириб юборилиши сақланиб қолса ёки АЛТ даражаси меъёрнинг юқори чегарасидан 3 баравардан кўпроқ даражада оширилган бўлса, лефлуномидни қабул қилишни тўхтатиш ва “ювиш” муолажасини бошлаш керак. Лефлуномид билан даволаш тўхтатилганидан сўнг жигар ферментлари даражаси меъёрлашгунгача жигар ферментлари фаоллиги мониторингини давом эттириш тавсия этилади.

Кўшимча гепатотоксик таъсирлар эҳтимоли туфайли лефлуномид билан даволанишда алкогольни истеъмол қилишдан сақланиш тавсия этилади.

Лефлуномиднинг фаол метаболити – А771726 сезиларли даражада оқсиллар билан боғланиши ҳамда жигар метаболизми ва сафро секрецияси орқали чиқарилиши туфайли гипопропротеинемия бўлган пациентларда А771726 метаболитининг қон плазмасидаги даражалари юқори бўлишини тахмин қилиш мумкин.

### *Гематологик реакциялар*

АЛТ билан бир қаторда, қоннинг умумий таҳлили, шу жумладан лейкоцитар формула ва тромбоцитлар таҳлили лефлуномид билан даволаш бошлангунгача, шунингдек даволашнинг дастлабки 6 ойи давомида ҳар 2 ҳафтада, сўнгра эса ҳар 8 ҳафтада ўтказилиши керак.

Олдин анемия, лейкопения ва/ёки тромбоцитопения бўлган пациентларда, шунингдек илик функцияси бузилишлари бўлган ёки бундай бузилишлар ривожланиш хавфи бўлган пациентларда гематологик бузилишлар пайдо бўлиш хавфи ошади. Бундай таъсирлар пайдо бўлган ҳолатда қон плазмасида А771726 метаболити даражасини камайтириш учун “ювиш” муолажаси қўлланилиши керак (қуйидаги бўлимга қаранг).

Оғир даражали гематологик реакциялар, шу жумладан панцитопения ҳолатида, Лефно® ва ҳар қандай бирга қўлланиладиган миелосупрессив даволаш тўхатилиши ва лефлуномидни “ювиш” муолажаси бошланиши керак.

### *Бошқа турлардаги даволаш билан бирга қўлланилиши*

Лефлуномиднинг ревматологияда фойдаланиладиган мушак ичига ёки перорал қўлланиладиган безгак касаллигига қарши препаратлар (масалан, хлорохин ва гидроксихлорохин), ширинча касаллиги препаратлари, D-пеницилламин, азатиоприн ва бошқа иммунодепрессантлар, шу жумладан ўсма некрози фактори альфа-ингибиторлари (метотрексат бундан мустасно, “Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг) билан бир вақтда қўлланилиши ҳозирча рандомизацияланган тадқиқотларда етарлича ўрганилмаган. Айниқса, узоқ муддатли даволашда комбинацияланган терапия буюрилиши билан боғлиқ хавф маълум эмас. Бундай терапия қўшимча ёки ҳатто синергик токсиклик (масалан, гепато- ёки гематотоксиклик) ривожланишига олиб келиши мумкинлиги туфайли ушбу препаратнинг бошқа касалликни модификациялайдиган антиревматик препарат (масалан, метотрексат) билан комбинацияси тавсия этилмайди.

Терифлуномид ва лефлуномиднинг бирга қўлланилиши тавсия этилмайди, чунки лефлуномид терифлуномиднинг дастлабки бирикмаси ҳисобланади.

### *Бошқа даволаш турларига ўтиши*

Лефлуномид организмда узоқ сақланиши туфайли “ювиш” муолажаси ўтказилмаган ҳолда бошқа касалликни модификациялайдиган антиревматик препаратга (масалан, метотрексатга) ўтиш (қуйидаги бўлимга қаранг), ушбу ўтишдан сўнг узоқ вақтдан кейин ҳам қўшимча хавфлар (масалан, кинетик ўзаро таъсир, органотоксиклик) эҳтимолини ошириши мумкин.

Худди шундай тарзда яқинда гепатотоксик ёки гематотоксик препаратлар (масалан, метотрексат) билан даволаниш ноҳўя таъсирлар такрорланиш тезлиги оширилишига олиб келиши мумкин, шу туфайли лефлуномид билан даволашни бошлаган ҳолатда, ушбу препарат қўлланилиши билан боғлиқ фойда/хавф нисбати пухта баҳоланиши керак.

### *Тери реакциялари*

Ярали стоматит ривожланган ҳолатда лефлуномид қабул қилинишини тўхтатиш керак.

Лефлуномид қабул қилган пациентларда Стивенс-Джонсон синдроми ёки токсик эпидермал некролизнинг жуда кам ҳолатлари тўғрисида маълум қилинган. Тери реакциялари ва/ёки шиллик қаватлар томонидан реакциялар пайдо бўлган ҳолатда, Лефно® таблеткалари ва даволаш билан боғлиқ ҳар қандай бошқа препарат қўлланилишини бекор қилиш ва дарҳол “ювиш” муолажасини бошлаш керак. Бундай ҳолатларда организмдан препаратнинг тўлиқ чиқарилишига эришиш керак, препаратнинг такрорий буюрилиши эса мумкин эмас (“Қўлланиш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаранг).

Лефлуномид қўлланилганидан сўнг пустулезли псориаз ва псориаз зўрайиши пайдо бўлиши тўғрисида маълум қилинган. Даволашни бекор қилиш пациент касаллиги кечиши ва анамнези ҳисобга олинган ҳолда кўриб чиқиши керак.

### *Инфекциялар*

Маълумки, иммуносупрессив хусусиятларга эга лефлуномид каби препаратлар пациентларнинг инфекцияларга, шу жумладан оппортунистик инфекцияларга сезувчанлигини ошириши мумкин. Юқумли касалликлар, одатда, оғир кечади ҳамда эрта ва интенсив даволашни талаб қилади. Оғир даражали назорат қилинмайдиган инфекция пайдо бўлган ҳолатда, қуйида баён қилинганидек, лефлуномид билан даволашни тўхтатиб қўйиш ва “ювиш” муолажасини бошлаш талаб қилиниши мумкин.

Лефлуномидни бошқа иммунодепрессантлар билан бирга қабул қилаётган пациентларда прогрессив мультифокал лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) кам ҳолатлари қайд этилган.

Даволаш бошланишидан олдин, маҳаллий тавсияларга асосан, барча пациентлар фаол ва фаол бўлмаган (“яширин”) сил касали шакли юзасидан текширувдан ўтказилиши керак. Бу анамнезни, сил касали бўлган пациент билан олдинги алоқа эҳтимолини ва/ёки кўкрак қафаси аъзолари флюорографияси каби тегишли скрининг, туберкулин намунани ва/ёки зарур ҳолларда, гамма-интерферон бўшатилиши таҳлилини ўз ичига олиши мумкин. Препаратни буюришда, айниқса, оғир касалланган ёки иммунитетни бўшашган

пациентларда сохта салбий туберкулин тери реакциялари пайдо бўлиш хавфини ёдда тутиш керак. Инфекция реактивацияланиши эҳтимоли туфайли анамнезида сил касали бўлган пациентлар пухта кузатилиши керак.

#### *Респиратор реакциялари*

Лефлуномид билан даволаш вақтида ўпка интерстициал касаллиги ва ўпка гипертензияси кам ҳолатлари тўғрисида маълум қилинган (“Ножўя таъсирлар” бўлимига қаранг). Уларнинг пайдо бўлиш хавфи анамнезида ўпка интерстициал касаллиги бўлган пациентларда ошиши мумкин. Ўпка интерстициал касаллиги потенциал ўлим билан якунланадиган бузилиш бўлиб, у лефлуномид билан даволаш вақтида ўткир даражали кечиши мумкин. Йўтал ва хансираш каби симптомлар лефлуномид билан терапияни тўхтатиш ва зарур ҳолларда, келгуси текшириш сабабига айланиши мумкин.

#### *Периферик нейропатия*

Лефно® таблеткаларини қабул қилаётган пациентларда периферик нейропатия ҳолатлари кайд этилган. Лефно® таблеткаларини қабул қилиш тўхтатилганидан сўнг аксарият пациентларда соғлиғи яхшиланиши кузатилган. Бироқ, якуний натижа кескин фарқ қилган, яъни айрим пациентларда нейропатия тузалган, айрим пациентларда эса симптомлар сақланиб қолган. 60 ёшдан катта ёш, нейротоксик препаратларни бир вақтда қабул қилиш ва диабет касаллиги периферик нейропатия хавфини ошириши мумкин. Агар Лефно® таблеткаларини қабул қилаётган пациентда периферик нейропатия ривожланаётган бўлса, Лефно® таблеткалари билан терапияни тўхтатиш ва препарат чиқарилиши муолажасини ўтказиш имконияти кўриб чиқилиши керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг – “Ювиш муолажаси”).

#### *Колит*

Лефно® таблеткалари билан даволанаётган пациентларда колит, шу жумладан микроскопик колит ҳолатлари тўғрисида маълум қилинган. Лефно® таблеткалари билан даволанаётган, номаълум этиологияли сурункали диарея бўлган пациентларда тегишли ташхислаш муолажаларини ўтказиш керак.

#### *Артериал гипертензия*

Лефлуномид билан даволанишдан олдин ва даволаш бошланганидан сўнг вақти-вақти билан артериал босим даражасини текшириб туриш керак.

#### *Репродуктив функция (эркаклар учун тавсиялар)*

Эркак жинсидаги пациентлар эркаклар томонидан фетал токсиклик эҳтимоли тўғрисида хабардор бўлишлари керак. Лефлуномид билан даволаниш вақтида ишончли контрацепция қафолатланиши керак.

Эркаклар томонидан фетал токсиклик хавфи тўғрисида аниқ маълумотлар йўқ. Шунга қарамай, бундай специфик хавфни баҳолаш мақсадида ҳайвонларда тадқиқотлар ўтказилмаган. Ҳар қандай хавф эҳтимолларини минимумга келтириш учун фарзандлик бўлишни истаган эркаклар лефлуномид қўлланилишини тўхтатиш тўғрисидаги масалани кўриб чиқишлари ва 11 кун давомида кунига 3 марта 8 г дозада холестирамин ёки 11 кун давомида кунига 4 марта 50 г активлаштирилган кўмир кукунини қабул қилишлари керак. Ҳар қандай ҳолатда дастлаб плазмада А771726 метаболити концентрацияси ўлчанади. Сўнгра плазмада А771726 метаболити концентрацияси энг камида 14 кун танаффус билан такроран аниқланиши керак. Агар ҳар икки плазмадаги концентрация 0,02 мг/л дан куйроқ бўлса ва кутиш даври энг камида 3 ойни ташкил этса, фетал токсиклик хавфи жуда кам бўлади.

#### *“Ювиш” муолажаси*

Кунига 3 марта 8 г холестирамин қўлланилади. Муқобил вариант сифатида кунига 4 марта 50 г активлаштирилган кўмир кукуни қабул қилинади. Тўлиқ ювиш давомийлиги, одатда, 11 кунни ташкил этади. Давом эттириш муддати клиник ёки лаборатория кўрсаткичларига қараб ўзгариши мумкин.

### *Лактоза*

Препарат лактозани сақлайди. Кам учрайдиган галактозага чидамсизлик ирсий касалликлари, Лаппа лактаза етишмовчилиги ёки глюкоза-галактоза сингиши бузилиши бўлган пациентлар ушбу дори препаратини қабул қилмасликлари керак.

### *Ионланган кальций даражасини аниқлашдаги таъсир*

Ионланган кальций даражасини ўлчаш лефлуномид ва ёки терифлуномид (лефлуномиднинг фаол метаболити) билан даволанишда, фойдаланиладиган ионланган кальций анализатори турига қараб (масалан, қон газлари анализатори), нотўғри камайтирилган миқдорларни кўрсатиши мумкин. Шундай қилиб, лефлуномид ёки терифлуномид билан даволанаётган пациентларда кузатиладиган ионланган кальций даражаси пасайишининг тўғрилиги шубҳа уйғотиши керак. Шубҳали натижалар ҳолатида умумий альбуминга тузатиш киритилган ҳолда қон зардобидаги кальций концентрациясини аниқлаш тавсия этилади.

### ***Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши***

#### Ҳомиладорлик

Лефлуномиднинг фаол метаболити А771726 тахмин қилинганидек, ҳомиладорлик вақтида қўлланилганида жиддий туғма нуқсонларни чақиради. Ҳомиладорликда Лефно® таблеткаларини қабул қилиш мумкин эмас (“Қўлланиш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаранг).

Фертил ёшидаги аёллар даволаниш вақтида ва даволанишдан сўнг 2 йилгача (қуйида “Кутиш даври”га қаранг) ёки даволанишдан сўнг 11 кунгача (қуйида “Ювиш муолажаси”га қаранг) самарали контрацептив воситаларидан фойдаланишлари керак.

Пациент аёл, агар менструация бошланиши кечикиши ёки ҳомиладорликдан далолат берадиган бошқа белгилар кузатилаётган бўлса, дарҳол шифокорни ҳомиладорлик юзасидан тест ўтказилиши учун хабардор қилиши кераклигини эътиборда тутиши керак ва агар натижа ижобий бўлса, шифокор ва пациент аёл ҳомиладорлик учун хавфни муҳокама қилишлари керак. Қуйида баён қилинган дори препаратини чиқариш муолажасини ўтказиш орқали қонда фаол метаболит таркиби даражасини тез камайтириш менструация биринчи кечикишида лефлуномиднинг ҳомилага таъсир этиш хавфини камайтириши мумкинлиги эҳтимоли мавжуд.

Кичик проспектив тадқиқотда лефлуномид қабул қилиш вақтида режадан ташқари ҳомиладор бўлган ва ҳомиладор бўлганидан сўнг энг кўпи билан уч ҳафта давомида дори препаратини чиқариш муолажасидан ўтган аёлларда (n = 64) умумий кўрсаткичда (5,4%) ҳар қандай солиштириш гуруҳларига нисбатан (касаллик билан боғлиқ гуруҳда 4,2% [n = 108] ва соғлом ҳомиладор аёлларда 4,2% [n = 78]) ҳеч қандай жиддий фарқлар кузатилмаган (p = 0,13).

Лефлуномид билан даволанаётган ва режадан ташқари ҳомиладор бўлган аёллар учун ҳомила А771726 метаболитининг токсик концентрациялари таъсирига учрамаслиги учун (назорат концентрацияси – 0,02 мг/л дан камроқ) қуйида қайд этилган муолажалардан бирига амал қилиш тавсия этилади.

#### *Кутиш даври*

А771726 метаболитининг плазмадаги концентрацияси узоқ вақт давомида 0,02 мг/л дан юқори бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади. Унинг концентрацияси лефлуномид билан даволаш тўхтатилганидан сўнг 2 йилдан кейин 0,02 мг/л дан камроқ бўлиши мумкин деб ҳисобланади.

Биринчи марта А771726 метаболитининг қон плазмасидаги концентрацияси 2 йиллик кутиш даври тугаганидан сўнг ўлчанади.

Шундан сўнг А771726 метаболитининг қон плазмасидаги концентрациясини қайта, энг камида 14 кун интервали билан ўлчаш керак. Агар ҳар икки ўлчов миқдори 0,02 мг/л дан камроқ бўлса, ҳеч қандай тератоген хавф кутилмайди.

### *“Ювиш” муолажаси*

- Лефлуномид билан даволаш тўхтатилганидан сўнг: 11 кун давомида кунига 3 марта 8 г дозада холестирамин буюрилади;
- муқобил вариант сифатида – 11 кун давомида кунига 4 марта 50 г дозада активлаштирилган кўмир кукуни буюрилади.

Танланган “ювиш” муолажаси усулидан қатъи назар, ҳомиладор бўлгунгача энг камида 14 кун интервали билан иккита алоҳида тест текширувини ўтказиш ва препаратнинг плазмадаги концентрацияси биринчи марта 0,02 мг/л дан камроқ миқдорни қайд этгунгача бир ярим ой кутиш керак.

Фертил ёшидаги аёлларни улар ҳомиладор бўлишга қарор қилишдан олдин лефлуномид билан даволаш тўхтатилганидан сўнг 2 йил ўтиши кераклиги тўғрисида хабардор қилиш керак. Агар ишончли контрацепция билан 2 йиллик кутиш даври мақбул бўлмаса, профилактик “ювиш” муолажаси ўтказилишини тавсия этиш мумкин.

Холестирамин ҳам, активлаштирилган кўмир ҳам эстрогенлар ва прогестагенлар абсорбциясига таъсир этиши мумкин, шу туфайли ишончли перорал ҳомиладор бўлишдан сақлайдиган воситалар холестирамин ёки активлаштирилган кўмир ёрдамида “ювиш” даврида юз фоизли кафолат бермайди. Контрацепциянинг муқобил усулларида фойдаланиш тавсия этилади.

### Лактация

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда лефлуномид ёки унинг метаболитлари кўкрак сутига ўтиши исботланган. Шу туфайли кўкракдан эмизувчи аёллар лефлуномидни қабул қилмасликлари керак.

### Фертилик

Ҳайвонларда туғилиш тадқиқотлари натижалари эркак ва аёл фертиллигига таъсирни кўрсатмаган, бироқ кўп мартали дозалар токсиклиги ўрганилганида эркаклар репродуктив аъзолари томонидан ножўя таъсирлар кузатилган.

### ***Автотранспортни ва бошқа механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири***

Бош айланиши каби ножўя таъсирлар ҳолатида пациентнинг эътиборни жамлаш ва тўғри реакция билдириш қобилияти бузилиши мумкин. Бундай ҳолатларда, пациентлар транспорт воситасини ва механизмларни бошқаришдан сақланишлари керак.

### **Дозанинг ошириб юборилиши**

#### *Симптомлари*

Тавсия этилган суткалик дозадан 5 бараваргача юқори дозада лефлуномид қабул қилган пациентларда сурункали дозани ошириб юбориш ҳолатлари, шунингдек катта ёшдаги пациентларда ва болаларда ўткир даражали дозани ошириб юбориш ҳолатлари тўғрисида маълум қилинган. Аксарият дозани ошириб юбориш ҳолатларида нохуш таъсирлар ривожланганлиги тўғрисида маълум қилинмаган. Пайдо бўладиган нохуш таъсирларни лефлуномиднинг хавфсизлик профили билан солиштириш мумкин: диарея, қориндаги оғрик, лейкопения, анемия ва жигар функционал намуналари кўрсаткичлари ошиши.

#### *Даволаш*

Доза ошириб юборилган ёки токсиклик ҳолатида, препарат чиқарилишини тезлаштириш учун холестирамин ёки активлаштирилган кўмирни қабул қилиш тавсия этилади. Уч нафар соғлом кўнгилли томонидан 24 соат давомида кунига 3 марта 8 г дан перорал қабул қилинган холестирамин А771726 метаболитининг қон плазмасидаги таркиби даражасини 24 соатдан кейин тахминан 40 фоизга ва 48 соатдан кейин тахминан 49-65 фоизга камайтирган. Активлаштирилган кўмирнинг (суспензияга айлантисилган кукун) перорал ёки меъда зонди орқали юборилиши (сутка давомида ҳар 6 соатда 50 г) А771726 фаол метаболитининг плазмадаги концентрациясини 24 соатдан кейин 37 фоизга ва 48 соатдан кейин 48 фоизга камайтирган.

Ушбу “ювиш” муолажасини клиник кўрсаткичлар асосида такрорлаш мумкин. Гемодиализ ва доимий амбулатория перитонеал диализи тадқиқотлари шундан далолат

берадики, А771726, лефлуномиднинг асосий метаболити диализ орқали чиқарилиши мумкин эмас.

**Чиқарилиш шакли**

Алю-Алю блистерда 10 тадан таблетка.

3 та блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон ўрамда.

**Сақлаш шароити**

Курук, ёруғликдан ҳимояланган жойда 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

**Яроқлилик муддати**

3 йил.

Яроқлилик муддати тугаганидан сўнг қўлланилмасин.

**Дорихоналардан берилиш тартиби**

Рецепт бўйича берилади.

**Ишлаб чиқарувчи**

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

**Ишлаб чиқариш манзили**

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

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори препаратларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:**

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100022, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Кичик Ҳалқа Йўли кўчаси, 91.

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

Уяли тел.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz