

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**ЛЕФНО®
(LEFNO®)**

Склад:

діюча речовина: лефлуномід (leflunomide);

1 таблетка містить лефлуноміду 20 мг;

допоміжні речовини: старлак*, повідон, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, полікоат ІР білий ІІ.

* Старлак: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресори. Код АТХ L04A A13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лефлуномід – це хворобомодифікуючий антиревматичний засіб з антипроліферативними властивостями.

Механізм дії

A771726, активний метаболіт лефлуноміду, пригнічує людський фермент дигідрооротатдегідрогеназу (ДГОДГ) і виявляє антипроліферативну активність.

Фармакокінетика.

Лефлуномід швидко перетворюється на активний метаболіт A771726 шляхом пресистемного метаболізму (відкриванням кільця) у стінках кишечника і печінці. Рівні незміненого лефлуноміду у плазмі крові виявлялися рідко. Єдиним метаболітом, який виявлявся у плазмі крові, був A771726. Цей метаболіт обумовлює головним чином всю активність лефлуноміду в організмі.

Всмоктування

Всмоктується від 82 до 95% дози лефлуноміду. Час досягнення максимальної концентрації A771726 у плазмі крові дуже неоднаковий: від 1 до 24 годин після разового застосування. Лефлуномід можна приймати з їжею, оскільки об'єм всмоктування при прийомі препарату після їди і натще схожий. У зв'язку з дуже довгим періодом напіввиведення A771726 (приблизно 2 тижні) для забезпечення швидкого досягнення стабільного рівня A771726 застосовувалася навантажувальна доза 100 мг протягом 3 діб. Встановлено, що без застосування навантажувальної дози для досягнення стабільної концентрації у плазмі крові може бути потрібно майже два місяці прийому препарату. Дослідження, в яких вивчали різні дозування препарату продемонстрували, що фармакокінетичні параметри A771726 є лінійними при застосуванні препарату в діапазоні доз від 5 до 25 мг.

У цих дослідженнях клінічний ефект був тісно пов'язаний з концентрацією A771726 у плазмі крові і з добовою дозою лефлуноміду. У разі застосування дози 20 мг/добу середня концентрація A771726 у плазмі крові в стадії насичення становить приблизно 35 мкг/мл. У стадії насичення концентрація A771726 у плазмі крові приблизно в 33–35 разів вище в порівнянні із такою при однократному застосуванні препарату.

Розподіл

У плазмі людини A771726 майже повністю зв'язується з білком (альбуміном). Незв'язана фракція A771726 складає близько 0,62%. Зв'язування A771726 є лінійним у межах

терапевтичних доз. Зв'язування А771726 виявилось дещо слабшим і більш варіативним у плазмі крові пацієнтів з ревматоїдним артритом або хронічною нирковою недостатністю. Екстенсивне зв'язування А771726 з білком може призводити до витіснення інших речовин, які значною мірою зв'язуються з білками. Однак результати дослідження взаємодії при зв'язуванні з білками в умовах *in vitro* із застосуванням варфарину у клінічно доцільних дозах взаємодії не показали. Подібні дослідження продемонстрували, що ібупрофен і диклофенак не витісняли А771726, в той час як в присутності толбутаміду незв'язана фракція А771726 зростала в 2–3 рази. А771726 витісняв ібупрофен, диклофенак і толбутамід, проте незв'язана фракція цих засобів зростала лише на 10–50%. Немає свідчень про те, що ці ефекти мають клінічне значення. При значному зв'язуванні з білками А771726 має низький очевидний об'єм розподілу (приблизно 11 літрів). Переважного поглинання еритроцитами не відбувається.

Метаболізм

Лефлуномід метаболізується до одного основного (А771726) і багатьох другорядних метаболітів, включаючи ТФМА (4-трифторметиланілін). Метаболічна біотрансформація лефлуноміду на А771726 і наступний метаболізм А771726 не контролюються одним певним ферментом, і, як було показано, відбувається в мікосомних і цитозольних клітинних фракціях. Результати досліджень взаємодії з застосуванням циметидину (неспецифічного інгібітора цитохрому Р450) і рифампіцину (неспецифічного індуктора цитохрому Р450) вказують на те, що в умовах *in vivo* ферменти СYP беруть участь у метаболізмі лефлуноміду тільки в незначній мірі.

Виведення

Виведення А771726 відбувається повільно і характеризується очевидним кліренсом 31 мл/год. У пацієнтів період напіввиведення становить приблизно 2 тижні. Після застосування міченої радіонуклідом дози лефлуноміду радіоактивність в однаковому обсязі спостерігалася у фекаліях, ймовірно, за рахунок біліарного виведення, і в сечі. А771726 продовжував виявлятися в сечі і фекаліях через 36 діб після разового прийому. Основними метаболітами, які виводилися з сечею, були глюкуроніди лефлуноміду (головним чином у зразках, відібраних протягом першої доби (0 – 24 год) після прийому препарату) і похідне оксалінової кислоти А771726. Основним компонентом, який виводився з фекаліями, був А771726.

Було показано, що в людини пероральне застосування суспензії порошкоподібного активованого вугілля або колестираміну призводить до швидкого і значного збільшення швидкості виведення А771726 і зменшення його концентрації у плазмі крові (див. розділ «Передозування»). Вважається, що це досягається за рахунок механізму шлунково-кишкового діалізу і/або призупинення ентерогапатичного метаболічного циклу.

Фармакокінетика при нирковій недостатності

Фармакокінетика А771726 у суб'єктів, які проходили тривалий перитонеальний діаліз (ТПД), виявилася подібною до фармакокінетики у здорових добровольців. Більш швидке виведення А771726 спостерігалася в суб'єктів, які проходили гемодіаліз, що не асоціювалося з екстрагуванням лікарського засобу з діалізату.

Фармакокінетика при печінковій недостатності

Стосовно лікування пацієнтів з печінковою недостатністю даних немає. Активний метаболіт А771726 значною мірою зв'язується з білками і виводиться за рахунок печінкового метаболізму і секреції з жовчу. Ці процеси можуть порушуватися внаслідок дисфункції печінки.

Фармакокінетика в педіатричних пацієнтів

Пацієнти з масою тіла ≤ 40 кг зазнають меншої системної дії (визначається як C_{ss}) А771726 порівняно з дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом.

Фармакокінетика в осіб літнього віку

Дані про фармакокінетику в осіб літнього віку (>65 років) обмежені, проте відповідають даним про фармакокінетику у дорослих людей молодшого віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хворобомодифікуючим антиревматичним засобом (ХМАРЗ) активної фази ревматоїдного артриту у дорослих.

Лікування активної фази псоріатичного артриту у дорослих.

Нещодавно отримане або одночасне лікування гепатотоксичними або гематотоксичними ХМАРЗ (наприклад метотрексатом) може призводити до підвищення ризику серйозних побічних реакцій; таким чином, початок лікування лефлуномідом слід ретельно розглядати з урахуванням користі/ризиків.

Крім цього, перехід з лефлуноміду на інший ХМАРЗ без проведення процедури виведення (див. розділ «Особливості застосування») також може підвищувати ризик серйозних побічних реакцій, навіть після тривалого періоду після переходу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лефлуноміду (особливо у разі наявності в анамнезі синдрому Стівенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу, поліморфної еритеми), до основного активного метаболіту терифлунаміду або до інших компонентів препарату;
- порушення функції печінки;
- тяжкі імунodefіцитні стани (у т.ч. ВІЛ-інфекція);
- виражені порушення функцій кісткового мозку або виражена анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія внаслідок інших причин (окрім ревматоїдного або псоріатичного артриту);
- інфекції тяжкого перебігу;
- помірна або тяжка ниркова недостатність (через незначний досвід клінічних спостережень у цій групі хворих);
- тяжка гіпопротеїнемія (у т.ч. при нефротичному синдромі);
- вагітність;
- період годування груддю;
- застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійної контрацепції у період лікування та після лікування, у разі якщо рівень активного метаболіту у плазмі крові становить понад 0,02 мг/л.

Необхідно виключити можливість вагітності перед початком лікування лефлуномідом!

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилося тільки за участю дорослих пацієнтів.

Посилення побічних реакцій можливе у разі нещодавнього або одночасного з лефлуномідом прийому гепатотоксичних або гематотоксичних препаратів або у разі терапії лефлуномідом без очікування виведення цих препаратів з організму. Таким чином, на початковому етапі застосування лефлуноміду (після переходу з терапії гепатотоксичними або гематотоксичними препаратами) рекомендується ретельний моніторинг рівня печінкових ферментів і гематологічних показників.

Метотрексат

При одночасному застосуванні лефлуноміду (у дозі від 10 до 20 мг на добу) з метотрексатом (у дозі від 10 до 25 мг на тиждень) спостерігалось підвищення рівнів печінкових ферментів у 2–3 рази.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом не було виявлено фармакокінетичної взаємодії між лефлуномідом (у дозі від 10 до 20 мг на добу) і метотрексатом (у дозі від 10 до 25 мг на тиждень).

Вакцинація

Клінічних даних про ефективність і безпеку вакцинації у період застосування лефлуноміду немає, однак вакцинація живими вакцинами не рекомендована. Після припинення лікування лефлуномідом необхідно дотримуватися відповідних термінів щодо його виведення і можливості застосовувати живу вакцину.

Варфарин та інші кумаринові антикоагулянти

Повідомлялося про підвищення протромбінового часу при сумісному застосуванні лефлуноміду з варфарином. Виявлено фармакодинамічну взаємодію варфарину з А771726. При застосуванні варфарину або іншого кумаринового антикоагулянту хворими, що отримують лефлуномід, необхідно проводити моніторинг МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

НПЗЗ/кортикостероїди

Пацієнти, які вже отримують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та/або кортикостероїди, можуть продовжувати їх застосування одночасно з лефлуномідом.

Холестирамін, активоване вугілля

Пацієнтам, які приймають лефлуномід, не рекомендується лікування холестираміном або порошкоподібним активованим вугіллям, оскільки це призводить до швидкого і значного зменшення концентрації А771726 (активного метаболіту лефлуноміду) в плазмі крові. Вважається, що механізм цього явища обумовлений призупиненням ентерогепатичного метаболічного циклу і/або шлунково-кишковим діалізом А771726.

Інгібітори та індуктори СYP 450

Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини свідчать про те, що цитохром Р450 (СYP) 1A2, 2C19 і 3A4 бере участь в метаболізмі лефлуноміду. Дослідження взаємодії лефлуноміду і циметидину (неспецифічного слабкого інгібітору цитохрому Р450) продемонструвало відсутність істотного впливу на рівні А771726.

Після спільного введення одноразової дози лефлуноміду суб'єктам, які отримують багаторазові дози рифампіцину (неспецифічного індуктору цитохрому Р450), спостерігалася збільшення приблизно на 40% пікових рівнів А771726, тоді як показник АUC (площа під кривою концентрація-час) істотно не змінився. Механізм цього ефекту невідомий.

Вплив лефлуноміду на інші препарати

Пероральні контрацептиви

У здорових жінок-добровольців, які приймали лефлуномід одночасно із трифазними пероральними контрацептивами, що містили 30 мкг етинілестрадіолу, не виявлено зниження контрацептивного ефекту останніх і фармакокінетика А771726 знаходилися в межах прогнозованих діапазонів. Фармакокінетичні взаємодії з пероральними контрацептивами спостерігали у А771726.

Отримані результати досліджень щодо фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з А771726 (основний метаболіт лефлуноміду) повинні бути враховані для лефлуноміду, оскільки подібні взаємодії не можуть бути виключені для пацієнтів, що отримують лефлуномід в рекомендованих дозах.

Вплив на репаглінід (субстрат СYP2C8)

На підставі даних *in vivo* щодо зростання середніх значень C_{max} і АUC репаглініду (в 1,7 і 2,4 рази відповідно) на фоні повторного введення А771726 припускають, що А771726 є інгібітором СYP2C8. Необхідним є моніторинг за пацієнтами, які на фоні терапії лефлуномідом отримують лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою СYP2C8 (репаглінід, паклітаксел, піоглітазон або розиглітазон), оскільки може спостерігатися їх більш висока концентрація.

Вплив на кофеїн (субстрат СYP1A2)

На підставі даних *in vivo* щодо зменшення середніх значень C_{max} і АUC кофеїну (на 18% і 55% відповідно) на фоні повторного введення А771726 припускають, що А771726 може бути слабким індуктором СYP1A2. Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP1A2 (наприклад, дулоксетин, алосетрон, теофілін і тизанідин), на фоні терапії лефлуномідом, оскільки може спостерігатися зниження їх ефективності.

Вплив на субстрати транспортера органічних аніонів 3 (OAT3)

Після повторних доз А771726 спостерігалася збільшення середніх значень C_{max} і АUC цефаклору (в 1,43 і 1,54 рази відповідно), що підтверджує, що А771726 є інгібітором OAT3 *in vivo*. Тому при одночасному застосуванні субстратів OAT3, таких як цефаклор, бензилпеніцилін, ципрофлоксацин, індометацин, кетопрофен, фуросемід, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендується дотримуватися обережності.

Вплив на субстрати BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) і/або субстрати поліпептидів B1 і B3, що переносять органічні аніони (OATP1B1/B3)

Після повторних доз А771726 спостерігалось збільшення середніх значень $C_{\max}$ і AUC розувастатину (в 2,65 і 2,51 рази відповідно). При цьому не відзначалось помітного впливу збільшеної плазмової експозиції розувастатину на активність ГМГ-КоА-редуктази. При одночасному застосуванні із лефлуномідом доза розувастатину не повинна перевищувати 10 мг один раз на добу. Щодо інших субстратів BCRP (наприклад, метотрексату, топотекану, сульфасалазину, даунорубіцину, доксорубіцину) і сімейства субстратів OATP, особливо інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатину, аторвастатину, правастатину, метотрексату, натеглініду, репаглініду, рифампіцину), слід також дотримуватися обережності при їх спільному застосуванні із лефлуномідом. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів, що вказують на збільшення експозиції цих лікарських засобів, і у таких пацієнтів слід розглянути питання про зменшення дози цих лікарських засобів.

Вплив на протизаплідні засоби (які містять 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу)

Після повторних доз А771726 спостерігалось збільшення середніх значень $C_{\max}$ і AUC_{0–24} етинілестрадіолу (в 1,58 і 1,54 рази відповідно) і $C_{\max}$ і AUC_{0–24} левоноргестрелу (в 1,33 і 1,41 рази відповідно). Хоча небажаного впливу цієї взаємодії на ефективність пероральних протизаплідних засобів не очікується, рекомендується враховувати тип застосовуваного перорального протизаплідного засобу.

Вплив на варфарин (субстрат CYP2C9)

Повторні дози А771726 не впливають на фармакокінетику S-варфарину, що вказує на те, що А771726 не є інгібітором або індуктором ізоферменту CYP2C9. Однак при одночасному застосуванні А771726 з варфарином спостерігалось 25%-е зниження максимальних значень МНВ в порівнянні з такими при прийомі одного варфарину. Тому при одночасному застосуванні з варфарином слід ретельно контролювати МНВ.

Особливості застосування.

Не рекомендується одночасне застосування гепатотоксичних або гематотоксичних ХМАРЗ (наприклад, метотрексату).

Активний метаболіт лефлуноміду А771726 має довгий період напіввиведення, який, як правило, складає від 1 до 4 тижнів. Можуть виникати серйозні небажані ефекти (наприклад, гепатотоксичність, гематотоксичність або алергічні реакції; див. нижче) навіть тоді коли лікування лефлуномідом було припинено. Таким чином, при виникненні таких токсичних ефектів або з будь-якої іншої причини слід швидко вивести з організму А771726 і провести процедуру виведення. Ця процедура може повторюватися залежно від клінічних потреб.

Процедури виведення та інші рекомендовані дії у разі бажаної або незапланованої вагітності наведено у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Реакції з боку печінки

Повідомлялося про рідкісні випадки тяжкого ураження печінки, у т.ч. з летальним наслідком, під час лікування лефлуномідом. Більшість цих випадків виникала протягом перших 6 місяців лікування. При цьому часто виявляли одночасне лікування іншими гепатотоксичними лікарськими засобами. Необхідним є суворе дотримання рекомендацій щодо їх сумісного застосування.

Рівні АЛТ (ГПТС) слід перевіряти перед початком застосування лефлуноміду із такою самою регулярністю, як і проведення розгорнутого аналізу крові (1 раз на 2 тижні), протягом перших 6 місяців лікування і через кожні 8 тижнів після його закінчення.

При підвищенні рівнів АЛТ (ГПТС) в 2–3 рази вище верхньої межі норми слід розглядати можливість зменшення дози лефлуноміду з 20 мг до 10 мг. Рівні АЛТ (ГПТС) необхідно визначати щотижнево. Якщо рівень АЛТ (ГПТС) тривалий час перевищує вдвічі верхню межу норми або якщо виявлено трикратне підвищення даного показника, прийом лефлуноміду слід

припинити і розпочати процедуру виведення. Після припинення прийому лефлуноміду рекомендується продовжувати моніторинг рівня печінкових ферментів доти, доки дані показники не повернуться до норми.

У зв'язку з можливим виникненням додаткових гепатотоксичних ефектів рекомендується уникати вживання алкоголю під час лікування лефлуномідом.

Оскільки активний метаболіт лефлуноміду A771726 значною мірою зв'язується з білками і виводиться за рахунок печінкового метаболізму і секреції жовчі, передбачається підвищення рівнів A771726 у плазмі крові пацієнтів із гіпопротеїнемією. Лефлуномід протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою гіпопротеїнемії або порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Гематологічні реакції.

Разом з контролем рівнів АЛТ перед початком лікування лефлуномідом, а також 1 раз на 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування і 1 раз на 8 тижнів після його закінчення слід проводити розгорнутий аналіз крові, включаючи визначення лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів.

У пацієнтів з анемією, лейкопенією і/або тромбоцитопенією, а також у пацієнтів із порушенням функції кісткового мозку або у пацієнтів з ризиком пригнічення функції кісткового мозку існує підвищений ризик гематологічних розладів. При виникненні таких ефектів слід розглядати можливість виведення препарату (див. нижче) з метою зменшення рівнів A771726 у плазмі крові.

У разі виникнення тяжких гематологічних ефектів, включаючи панцитопенію, прийом лефлуноміду та будь-яких мієлосупресивних препаратів слід припинити і розпочинати процедуру виведення лефлуноміду.

Поєднання з іншими способами лікування

Застосування лефлуноміду з протималарійними засобами, які призначають при ревматичних захворюваннях (наприклад, з хлорохіном і гідроксихлорохіном), препаратами золота для внутрішньом'язового або перорального прийому, D-пеніциламіном, азатіоприном та іншими імуносупресивними засобами, включаючи альфа-інгібітори TNF (за винятком метотрексату; див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії») до цього часу не досліджувалося. Ризик, пов'язаний з комбінованою терапією, особливо при довготривалому лікуванні, невідомий. Оскільки така терапія може призводити до додаткової або навіть взаємнопідсилювальної токсичної дії (наприклад, гепато- або гепатотоксичності), поєднання з іншими ХМАРЗ (наприклад, з метотрексатом) не рекомендується.

Застосування терифлунаміду з лефлуномідом не рекомендується, оскільки терифлунамід є метаболітом останнього.

Перехід на інші способи лікування

Оскільки лефлуномід на довгий час залишається в організмі, перехід на інший ХМАРЗ (наприклад, метотрексат) без проведення процедури виведення препарату (див. нижче) може підвищити ймовірність додаткових ризиків навіть після тривалого періоду після переходу (кінетична взаємодія, токсичний вплив на органи).

Так само нещодавно перенесене лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрексатом) може призводити до посилення побічних реакцій. Таким чином, починати лікування лефлуномідом необхідно після ретельної оцінки користі/ризиків, а на початковому етапі після переходу рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта.

Реакції з боку шкіри

У разі виникнення виразкового стоматиту прийом лефлуноміду слід припинити.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки синдрому Стівенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу та DRESS-синдрому у пацієнтів, які лікувалися лефлуномідом. У разі виникнення реакцій з боку шкіри і/або слизових оболонок, які можуть асоціюватися з розвитком вищезазначених реакцій з боку шкіри, прийом лефлуноміду і будь-яких інших лікарських засобів, які, ймовірно, можуть бути пов'язаними з виникненням таких реакцій, слід

припинити і негайно розпочати процедуру виведення лефлуноміду. У таких випадках важливе значення має повне виведення препарату. Повторне застосування лефлуноміду таким хворим протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про випадки пустульозного псоріазу і загострення псоріазу після використання лефлуноміду. За необхідності може бути розглянуте припинення лікування з урахуванням хвороби пацієнта і анамнезу.

Інфекційні захворювання

Відомо, що лікарські засоби з імуносупресивними властивостями, подібними до властивостей лефлуноміду, можуть викликати у пацієнтів більшу схильність до інфекційних захворювань, включаючи опортуністичні інфекційні захворювання. Інфекційні захворювання можуть бути більш серйозними і, таким чином, можуть вимагати раннього і інтенсивного лікування. У разі тяжких неконтрольованих інфекційних захворювань може виникнути необхідність припинення лікування лефлуномідом і проведення процедури виведення препарату, яка описується нижче.

Повідомлялося про рідкісні випадки прогресуючої мультифокальної лейкоцеребральної дистрофії (ПМЛД) у пацієнтів, які отримували лефлуномід разом з іншими імуносупресивними засобами.

Перед початком лікування лефлуномідом всі пацієнти повинні бути обстежені щодо виявлення активного або неактивного («латентного») туберкульозу відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. За пацієнтами, що мають обтяжений анамнез щодо туберкульозу та отримують лефлуномід, слід ретельно спостерігати через ризик реактивації інфекції.

Реакції з боку дихальної системи

Повідомлялося про випадки інтерстиціальної хвороби легенів, а також окремі випадки легеневої гіпертензії під час лікування лефлуномідом (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення цих захворювань може бути вищим у пацієнтів, які мають дане захворювання в анамнезі. Інтерстиціальна хвороба легенів може мати летальний наслідок, який може розвинутися гостро під час терапії. Такі симптоми з боку легенів як кашель і диспное можуть бути причиною для припинення терапії і, залежно від ситуації, проведення подальшого обстеження.

Периферичні нейропатії

Випадки периферичних нейропатій були описані у пацієнтів, що застосовували лефлуномід. Більшість випадків закінчувалися покращенням стану пацієнтів після припинення прийому препарату. Однак наслідки периферичних нейропатій можуть бути різними. Зокрема, у деяких пацієнтів прояви нейропатій повністю проходять, а у деяких – спостерігається персистуючий перебіг симптомів ускладнення. Ризик появи периферичних нейропатій зростає у пацієнтів віком понад 60 років при одночасному прийомі інших нейротоксичних засобів та у хворих на цукровий діабет. Якщо у пацієнта на фоні прийому лефлуноміду розвинулися ознаки периферичної нейропатії, слід розглянути питання щодо припинення терапії та виконання процедури виведення препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Коліти

Повідомлялося про виникнення колітів, включаючи мікроскопічні коліти, при терапії лефлуномідом. Поява хронічної діареї невідомого генезу у пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом вимагає проведення відповідних діагностичних процедур.

Артеріальний тиск

Артеріальний тиск слід перевіряти перед початком лікування лефлуномідом і періодично після його проведення.

Репродукція (рекомендації для чоловіків)

На сьогодні немає доклінічних та клінічних даних, які демонструють ризик токсичної дії на ембріон/плід сперми чоловіків, які застосовують лефлуномід. Однак існування такої ймовірності не виключене. Тому пацієнти чоловічої статі повинні бути попереджені про необхідність застосування надійної контрацепції під час лікування. Для мінімізації будь-якого ризику чоловікам, які бажають стати батьками, слід розглянути можливість припинення прийому лефлуноміду і подальшого виконання процедури виведення препарату. У будь-якому

випадку слід двічі (одразу після припинення прийому препарату та з інтервалом щонайменше 14 діб) визначити концентрацію A771726 у плазмі крові. Якщо обидва рази концентрація A771726 у плазмі крові менша 0,02 мг/л, а також через 3 місяці після припинення терапії лефлуномідом, ризик токсичної дії на плід вважається дуже низьким.

Процедура виведення лефлуноміду

Приймати холестирамін по 8 г 3 рази на добу або 50 г активованого вугілля, подрібненого в порошок, 4 рази на добу. Тривалість процедури повного виведення, як правило, становить 11 діб та може змінюватися залежно від клінічних або лабораторних показників.

Лактоза

До складу препарату входить лактоза. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Крохмаль кукурудзяний

До складу препарату входить крохмаль кукурудзяний, тому цей лікарський засіб не слід застосовувати хворим на целиацію (глютенову ентеропатію).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Є підозри на те, що активний метаболіт лефлуноміду A771726 є причиною тяжких дефектів розвитку плода при застосуванні лефлуноміду у період вагітності. Препарат Лефно® протипоказаний у період вагітності.

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції протягом 2 років після закінчення лікування препаратом (див. «Період очікування» нижче) або до 11 днів після закінчення лікування (див. «Процедура виведення лефлуноміду» нижче).

Пацієнтку слід попередити, що у разі затримки менструації або за наявності інших ознак, що вказують на настання вагітності, вона має негайно повідомити про це лікаря з метою діагностики вагітності. Якщо тест виявиться позитивним, лікар має обговорити із пацієнткою ризики терапії лефлуномідом для плода. Ризик для плода через приймання пацієнткою лефлуноміду можна зменшити шляхом призначення процедури виведення лефлуноміду з організму при затримці менструацій.

Жінкам, які приймають лефлуномід і бажають завагітніти, рекомендовано виконати одну з процедур виведення лефлуноміду з метою максимального зменшення можливого токсичного впливу A771726 на плід (цільовий рівень A771726 має бути нижчим за 0,02 мг/л).

Період очікування

Можна очікувати, що концентрація A771726 у плазмі крові буде вище 0,02 мг/л протягом тривалого періоду. Вважається, що його концентрація зменшується до рівня нижче 0,02 мг/л через 2 роки після припинення лікування лефлуномідом. Перший раз визначають концентрацію A771726 у плазмі крові після закінчення дворічного періоду очікування. Повторно концентрація A771726 у плазмі крові визначається як мінімум через 14 днів. Якщо показники концентрації A771726 при обох визначеннях нижче 0,02 мг/л, не очікується тератогенного ризику.

Процедура виведення лефлуноміду.

Після припинення лікування лефлуномідом:

- холестирамін по 8 г перорально 3 рази на добу протягом 11 днів;
- як альтернатива, перорально по 50 г активованого вугілля, подрібненого в порошок, 4 рази на добу протягом 11 днів.

Незалежно від обраного способу елімінації препарату, до моменту запліднення слід двічі, з інтервалом щонайменше 14 днів, перевіряти концентрацію A771726 у плазмі, після чого зачекати із заплідненням протягом 45 днів з моменту, коли в аналізі вперше зафіксована концентрація A771726 нижча 0,02 мг/л. Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що перед настанням вагітності необхідно перечекати 2 роки після відміни препарату. Якщо період очікування приблизно 2 роки за умов надійної контрацепції визнаний неприйнятним, то необхідно рекомендувати проведення процедури виведення лефлуноміду.

І холестирамін, і активоване вугілля можуть впливати на абсорбцію естрогенів і прогестогенів, тому надійні пероральні протизаплідні засоби не дають 100% гарантії у період процедури виведення лефлуноміду. Рекомендується використовувати альтернативні методи контрацепції.

Лактація

Дослідження на тваринах свідчать, що лефлуномід і його метаболіти потрапляють у грудне молоко. У зв'язку з цим жінкам, які годують груддю, протипоказаний прийом лефлуноміду.

Фертильність

Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу лефлуноміду на фертильність у осіб жіночої та чоловічої статі. Однак негативний вплив лефлуноміду на репродуктивні органи чоловіків можливий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У разі виникнення такого побічного ефекту як запаморочення може порушитися здатність пацієнта концентрувати увагу та виявляти необхідну реакцію. У подібних випадках пацієнту слід утриматись від керування автомобілем і роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування лефлуномідом має призначати і контролювати лікар з досвідом лікування ревматоїдного і псоріатичного артриту.

Одночасно і з однаковою періодичністю протягом лікування лефлуномідом слід визначати концентрацію аланінамінотрансферази (АЛТ) або глютамопіруваттрансферази (ГПТС) в сироватці крові, проводити розгорнутий аналіз крові, включаючи диференціальний аналіз лейкоцитів і кількість тромбоцитів:

- до початку застосування лефлуноміду;
- 1 раз на 2 тижні протягом 6 місяців лікування;
- 1 раз на 8 тижнів після проведення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблетки слід ковтати не розжовуючи та запивати водою. Ступінь абсорбції лефлуноміду не залежить від прийому їжі.

Ревматоїдний артрит:

- насичувальна доза становить 100 мг 1 раз на день протягом перших трьох днів;
- підтримуюча доза становить від 10* до 20 мг 1 раз на добу.

* За необхідності застосування дози 10 мг слід приймати таблетки з відповідним вмістом діючої речовини.

Псоріатичний артрит:

- насичувальна доза становить 100 мг 1 раз на день протягом перших трьох днів;
- підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу.

Терапевтичний ефект починає виявлятися через 4–6 тижнів від початку лікування і може посилюватись протягом 4–6 місяців від початку лікування

Пацієнти віком понад 65 років: корекція дози не потрібна.

Пацієнти з помірною нирковою недостатністю: корекція дози не потрібна.

Діти.

Препарат не застосовують дітям (ефективність і безпека застосування при ювенільному ревматоїдному артриті не встановлені).

Передозування.

Симптоми

Повідомлялося про хронічне передозування у пацієнтів, які приймали лефлуномід в добових дозах, які до п'яти разів перевищували рекомендовану добову дозу, а також повідомлялося про гостре передозування у дорослих і дітей. У більшості повідомлених випадків передозування побічних реакцій не спостерігалось. Побічні реакції, які відповідали профілю безпеки

лефлуноміду: біль у животі, нудота, діарея, підвищення рівнів печінкових ферментів, анемія, лейкопенія, свербіж і висип.

Лікування передозування

У разі передозування або токсичної дії для прискорення виведення рекомендується прийом холестираміну або активованого вугілля. Холестирамін, який перорально застосовували у дозі 8 г 3 рази на добу протягом 24 годин трьом здоровим добровольцям, зменшував рівні A771726 у плазмі крові приблизно на 40% через 24 години і на 49–65% через 48 годин.

Було показано, що застосування активованого вугілля (порошку у вигляді суспензії) перорально або через назогастральний зонд (50 г через кожні 6 годин протягом 24 годин) зменшує концентрацію активного метаболіту A771726 у плазмі крові на 37% через 24 години і на 48% через 48 годин.

Процедуру виведення лефлуноміду можна повторювати за наявності клінічних показань.

Дослідження з проведенням гемодіалізу та хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (CAPD) вказують на те, що активний метаболіт лефлуноміду A771726 не діалізується.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: різного роду інфекції (в тому числі риніт, бронхіт, пневмонія); опортуністичні інфекції; тяжкі інфекції, включаючи сепсис (у тому числі з летальним наслідком).

Доброякісні, злаякісні та неспецифічні новоутворення (кісти та поліпи): підвищений ризик розвитку злаякісних новоутворень, зокрема лімфопроліферативних захворювань, збільшується при застосуванні з імуносупресивними лікарськими засобами.

З боку системи крові: лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз.

Попереднє, супутнє або подальше застосування потенційно мієлотоксичних препаратів може бути пов'язане з більшим ступенем ризику гематологічних ефектів.

З боку імунної системи: алергічні реакції легкого ступеня; анафілактичні/анафілактоїдні реакції тяжкого ступеня, васкуліти (включаючи шкірний некротизуючий васкуліт).

З боку обміну речовин: зростання рівня креатинінфосфокінази, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, зростання рівня лактатдегідрогенази, зниження вмісту сечової кислоти (гіпоурікемія).

Психічні порушення: тривожний стан.

З боку нервової системи: парестезії, головний біль, запаморочення, периферичні нейропатії.

З боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску.

З боку дихальної системи: інтерстиціальна хвороба легень (включаючи інтерстиціальний пневмоніт), у тому числі випадки з летальним наслідком, легенева гіпертензія.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, біль у животі, ураження слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит, виразки), порушення смаку, панкреатит, коліти (включаючи мікроскопічний коліт, лімфоцитарний коліт та колагенозний коліт).

З боку гепатобіліарної системи: зростання рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), гаммаглутатіонтрансферази і лужної фосфатази), гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця, холестаз, тяжкі ураження печінки (печінкова недостатність або гострий некроз печінки, у тому числі з летальним наслідком).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: підвищене випадіння волосся, екзема, шкірні висипання (у тому числі макуло-папульозний висип), свербіж, сухість шкіри, кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, шкірний червоний вовчак, псоріаз пустульозний або загострення псоріазу, синдром гіперчутливості з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку кістково-м'язової системи: тендосиновіти, розрив сухожиль.

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: зниження концентрації сперматозоїдів (оборотне), зниження загальної кількості та рухливості сперматозоїдів.

Загальні порушення: анорексія, втрата маси тіла (як правило, незначна), астенія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.