

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛЕФЛУНОМИД КАНОН

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-001528

Торговое наименование: Лефлуноמיד Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование лефлуномида

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Дозировка 10 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: лефлуноמיד 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,6 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 48,2 мг, крахмал кукурузный 22,8 мг, кроскармеллоза натрия 5,0 мг, магнеия стеарат 1,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 28,4 мг.

Состав оболочки:

Селекоат АQ-02003 белый 4,0 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2,4 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 0,8 мг, титана диоксид 0,8 мг.

Дозировка 20 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: лефлуноמיד 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 6,7 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 72,0 мг, крахмал кукурузный 31,7 мг, кроскармеллоза натрия 7,5 мг, магнеия стеарат 1,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40,6 мг.

Состав оболочки:

Селекоат АQ-02003 белый 6,0 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3,6 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 1,2 мг, титана диоксид 1,2 мг.

Дозировка 100 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: лефлуноמיד 100,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 7,5 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 90,0 мг, крахмал кукурузный 54,1 мг, кроскармеллоза натрия 12,9 мг, магнеия стеарат 2,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 43,0 мг.

Состав оболочки:

Селекоат АQ-02003 белый 10,0 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,0 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 2,0 мг, титана диоксид 2,0 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AA13.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Лефлуноמיד принадлежит к классу базисных противовоспалительных препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидроорататдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 в условиях *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С применением радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с ферментом дегидроорататдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Проллиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита. Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (СВ-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

Терапевтическое действие лефлуномида было показано на нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит.

Лефлуноמיד уменьшает симптомы и замедляет прогрессирование поражения суставов при активной форме ревматоидного артрита.

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4 - 6 недель и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4 - 6 месяцев.

Фармакокинетика

Лефлуноמיד быстро превращается в свой активный метаболит А771726 (первичный метаболит в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были замечены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является А771726, ответственный за основные свойства препарата *in vivo*.

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95% препарата. Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Лефлуноמיד может приниматься вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения (Т1/2) А771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовалось бы 2-х месячный прием препарата. В исследованиях с многократным применением препарата фармакокинетические параметры А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией А771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации А771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 составляет примерно 0,62%. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Лефлуноמיד метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболит самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома Р450) показали, что *in vivo* CYP-энзимы вовлечены в метаболит лефлуномида только в незначительной степени.

Выведение А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуноמיד выводится с фекалиями (вероятно, за счет билиарной экскреции) и с мочой. (Т1/2) составляет около 2 недель.

Фармакокинетика А771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД), подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение А771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный (Т1/2) является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения.

Данные о фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Фармакокинетические характеристики у больных моложе 18 лет не изучались. У больных пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные примерно соответствуют средней возрастной группе.

Показания к применению

- Как базисное средство для лечения взрослых пациентов с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов.

- Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лефлуноמידу или любому другому компоненту препарата.

- Нарушения функции печени.

- Тяжелый иммунодефицит (в том числе, синдром приобретенного иммунодефицита).

- Серьезные нарушения костномозгового кровообращения или тяжелая анемия, лейкопения или тромбоцитопения в результате других причин (кроме ревматоидного артрита).

- Тяжелые, неконтролируемые инфекции.

- Умеренная или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, ввиду малого опыта клинического наблюдения).

- Тяжелая гипопротениемия (например, при нефротическом синдроме).

- У беременных или женщин детородного возраста, не пользующихся методами надежной контрацепции, в период лечения лефлуноמידом и до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»).

- Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуноמידом.

- В период грудного вскармливания (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»).

- Детский возраст (младше 18 лет), в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности.

- Одновременное применение лефлуномида с терифлуноמידом.

Мужчины, получающие лечение лефлуноמידом, должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом действии препарата (связанном с его возможным влиянием на сперматозоиды отца) и о необходимости применения надежных средств контрацепции;

С осторожностью

- Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких, см. «Особые указания»);

- Пациенты с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и нарушениями костномозгового кровообращения (в том числе, в анамнезе); пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуноמידом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с не связанными с ревматоидным артритом значимыми отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуноמידом (требуется частый гематологический контроль см. «Особые указания»).

- Возраст более 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической neuropatii, см. «Особые указания»).

- почечная недостаточность легкой степени тяжести (ограниченный опыт клинического применения).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Лефлуноמיד нельзя применять беременным или женщинам детородного возраста, которые не пользуются надежной контрацепцией при лечении лефлуноמידом и определенной время после этого лечения (период ожидания или сокращенный период «отмывания»; см. ниже).

До начала лечения препаратом Лефлуноמיד Канон необходимо убедиться в отсутствии беременности. Пациенток необходимо информировать, что как только наступает задержка месячных или если есть иная причина предполагать наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. В случае положительного теста на беременность врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение уровня содержания активного метаболита в крови с помощью описанной ниже процедуры выведения препарата поможет при первой задержке месячных снизить риск, которому подвергается плод со стороны лефлуномида.

Женщинам, которые принимают лефлуноמיד и хотят забеременеть, рекомендуется следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций А771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация А771726 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 лефлуноמידом.

Первый раз концентрация А771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить концентрацию А771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, не ожидается никакого тератогенного риска.

Процедура «отмывания»

-колестирамин 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней; -в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, вводится 4 раза в день в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры «отмывания» необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация препарата в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л, до момента оплодотворения.

Необходимо проинформировать женщин детородного периода о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуноמידом, прежде чем они могут пытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру «отмывания» в профилактических целях.

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

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

Способ применения и дозы

Лечение лефлуноמידом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита.

Рекомендации по контролю за лечением см. раздел «Особые указания».

Таблетки необходимо принимать вне зависимости от приема пищи, глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Лечение лефлуноמידом начинают с приема внутрь ударной дозы 100 мг один раз в день, в течение 3 дней. В качестве поддерживающей дозы при ревматоидном артрите рекомендуется прием от 10 мг до 20 мг лефлуномида один раз в день, при псориатическом артрите - 20 мг 1 раз в день.

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4 - 6 недель и может нарастать в дальнейшем до 4 - 6 месяцев.

Нет никаких рекомендаций относительно дозировки препарата для больных, страдающих почечной недостаточностью легкой степени.

Не требуется никакой корректировки дозы для пациентов старше 65 лет.

Препарат должен назначаться специалистами, имеющими необходимый опыт лечения ревматоидного артрита.

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

Побочное действие

Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: очень часто (более 1/10); часто (более 1/100, но менее 1/10); нечасто (более 1/1000, но менее 1/100); редко (более 1/10000, но менее 1/1000); очень редко (менее 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных определить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным).

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Часто: диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, aftозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе, колит, включая микроскопический колит.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно аланинминотрансферазы (АЛТ), реже - гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), и щелочной фосфатазы (ЩФ), гипербилирубинемия.

Редко: гепатит, желтуха/холеста.

Очень редко: тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: повышение артериального давления.

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови > 2000/мкл).

Нечасто: анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови > 100 000/мкл).

Редко: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови <2000/мкл), эозинофилия, панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз.

Недавно предшествующее, однократное или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском нежелательных эффектов со стороны крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Нечасто: нарушение вкусового восприятия, беспокойство.

Очень редко: периферическая neuropatia.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: легкие аллергические реакции (включая макулезно-папулезную сыпь и другие виды сыпи), зуд, экзема, сухость кожных покровов, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьезные анафилактические/анафилактикоидные реакции, синдром Стивенса-Джонсона (многоформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (на настоящий момент причинно-следственная связь с лечением не могла быть установлена, но не может быть исключена), васкулит, в том числе, кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинно-следственная связь с лечением лефлуноמידом не могла быть установлена).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными. В большинстве таких сообщений пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличивать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции.

Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза; лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуноמידом не установлена).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: гипокалиемия.

Частота неизвестна: незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия, незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), незначительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), гипouriкемия, за счет урикурического эффекта.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: нельзя исключить незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности.

Доброкачественные злокачественные и неутонченные новообразования

Известно, что при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфолиферативных заболеваний.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Передозировка

Симптомы

Имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуноמיד в дозе до пяти раз превышающую рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии побочных реакций. Возникающие побочные реакции были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями были диарея, боли в животе, лейкопения, анемия и повышение показателей тестов функционального состояния печени.

Лечение

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый перорально по 8 г 3 раза в день в течение суток, снижает содержание А771726 в плазме примерно на 40% через 24 часа, и на 49-65% через 48 часов.

Введение активированного угля (в виде суспензии) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 часов в течение суток) снижает концентрацию активного метаболита А771726 в плазме на 37% через 24 часа, и на 48% через 48 часов.

Данные процедуры можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и ХАГД указывают, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
С гепатотоксичными лекарственными средствами и веществами (включая этанол) или гематотоксичными и иммуносупрессивными лекарственными средствами

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных лекарственных средств и веществ (включая этанол) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных средств, или, когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. раздел «Особые указания»).

С метотрексатом
У некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10 - 20 мг в сутки) и метотрексата (10 - 25 мг в сутки)

наблюдалось 2-3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у 5-ти пациентов наблюдалось более чем 3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали: у 2-х пациентов при продолжении приема обоих препаратов, а у 3-х пациентов - после прекращения приема лефлуномида.

Поэтому, хотя в целом нет, необходимости в периоде ожидания при переходе с приема лефлуномида на прием метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печеночных» ферментов в крови в фазе начального лечения после перевода пациента с приема лефлуномида на прием метотрексата.

Вакцинация
Нет никаких клинических данных относительно эффективности и безопасности вакцинации, проводимой на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой вакциной после отмены лефлуномида следует учитывать его длительный период полувыведения.

С варфарином
Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинико-фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с А771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль МНО (международного нормализованного отношения).

С пищей
Степень абсорбции лефлуномида не нарушается при его совместном приеме с пищей.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид
In vitro исследования, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A19, CYP3A4.

Исследование взаимодействия *in vivo* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию А771726.

После приема однократной дозы лефлуномида добровольцам, принимавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора P450), максимальные концентрации А771726 в крови возрастали примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует иметь в виду возможность продолжения повышения концентраций лефлуномида в крови у пациентов, которые одновременно принимают многократные дозы лефлуномида и рифампицина.

Применение колестирамина или активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечного-печеночной рециркуляции А771726 и/или его диализом в желудочно-кишечном тракте (см. разделы «Беременность и период грудного вскармливания», «Передозировка»).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства
Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие А771726 с субстратами BCRP (розувастатин) (см. ниже), у 12 пациентов не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (субстратом BCRP; 10-25 мг в сутки).

В исследованиях по лекарственному взаимодействию было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трехфазными пероральными противозачаточными средствами. В исследовании, в котором лефлуномид принимали здоровые добровольцы женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие противозачаточных средств с А771726 (см. ниже).

С А771726 (главным активным метаболитом лефлуномида) были проведены представленные ниже исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям. Так как подобные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены для лефлуномида при его применении в рекомендованных дозах, представленные ниже результаты и рекомендации исследований следует принимать во внимание у пациентов, получающих лечение лефлуномидом.

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации (С_{max}) и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза, соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*.

Поэтому рекомендуется проведение наблюдения за пациентами, одновременно принимающими лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP2C8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон, так как при этом возможно увеличение их системной экспозиции.

Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)

Применение повторных доз А771726 снижало средние значения С_{max} и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, что подтверждает то, что А771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*.

Поэтому при совместном применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP1A2, такими как дулокситин, алосетрон, теофиллин и тизанидин, следует соблюдать осторожность, так как это может приводить к уменьшению эффективности этих лекарственных средств.

Влияние на субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений С_{max} и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, زيدовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на субстраты BCRP и/или транспортирующие органические анионы полипептиды В1 и В3 (OATP1B1/B3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений С_{max} и AUC розувастатина (в 2,65 и 2,51 раза, соответственно). Однако не наблюдалось заметного влияния этого увеличения плазменной экспозиции розувастатина на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубина) и семейства субстратов белка переносчика органических анионов (OATP), особенно ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метотрексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в отношении признаков и симптомов, указывающих на их увеличение системной экспозиции этих лекарственных средств, и у таких пациентов следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы этих лекарственных средств.

Влияние на пероральные противозачаточные средства (содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела).

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений С_{max} и AUC0-24 этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза, соответственно) и С_{max} и AUC0-24 левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза, соответственно). Однако не ожидается нежелательного воздействия этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств, рекомендуется учитывать тип применяемого перорального средства.

Влияние на варфарин

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако, при одновременном применении А771726 и варфарина наблюдалось 25%-ое снижение максимальных значений МНО, по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Другие взаимодействия
Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП и/или глюкокортикостероиды), их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (в/м или перорально), пенициллинами, азатиоприном и др. иммунодепрессантами (за исключением метотрексата, см. выше). Неизвестно, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергидной токсичности (например, гепатотоксичности или токсического воздействия на кровь), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее применение потенциально митотоксичных препаратов может ассоциироваться с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.

Особые указания
Препарат Лефлуномид Канон может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Общие предостережения
Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (А771726) даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, токсическое воздействие на кровь или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или если потребуются быстрое выведение из

организма А771726 по какой-либо другой причине, следует применять колестирамин или активированный уголь, как описано в разделе «Беременность и период грудного вскармливания», и, при клинической необходимости, продолжить или повторить прием одного из них.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма от этого метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

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

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секреции с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов, имеющих заболевания печени, применение лефлуномида не рекомендуется.

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. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1- 2 раза в месяц в первые 6 месяцев лечения и впоследствии через каждые 6 - 8 недель следует проверять активность АЛТ в крови.

Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности АЛТ.

При подтвержденном 2-3 кратном превышении верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки 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 неподтвержденный подъем активности АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует начать применение колестирамина или активированного угля по схеме «отмывания» (см. «Беременность и период грудного вскармливания»).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема этанола при лечении лефлуномидом.

Гематологические и иммунные реакции

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга, возрастает риск возникновения гематологических нежелательных реакций.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 1 - 2 раза в месяц в течение первых 6-ти месяцев лечения и затем каждые 6 - 8 недель.

Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов) должен проводиться в следующих случаях:

- У пациентов с недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные лекарственные средства или лекарственные средства с токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих лекарственных средств после окончания лечения лефлуномидом без периода «отмывания»;

- У пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;

- У пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру «отмывания».

Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие заболевания:

- Тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);

- Выраженное нарушение функции костного мозга;

- Тяжелые инфекции.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, делают пациентов более восприимчивыми к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибами и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Незначимые инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения.

При возникновении тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру «отмывания».

Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом в анамнезе из-за риска его реактивации.

Реакции со стороны дыхательной системы

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск его возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, которые могут возникать остро во время лечения лефлуномидом. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной для прекращения лечения лефлуномидом и дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема лефлуномида разрешалась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротропических препаратов и сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры выведения препарата, описанной в разделе «Беременность и период грудного вскармливания».

Почечная недостаточность

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам данной группы следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 обладает высокой связью с белками крови.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. Если у пациента, принимающего лефлуномид, развиваются любые из этих реакций, следует прекратить прием лефлуномида и немедленно начать процедуру «отмывания».

Артериальное давление

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

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного эффекта не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания», описанную в разделе «Беременность и период грудного вскармливания».

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Прием препарата может сопровождаться головной болью, головокружением. В связи с этим пациентам, принимающим лефлуномид, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10 мг, 20 мг или 100 мг.
Для таблеток дозировкой 10 мг и 20 мг: по 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Для таблеток дозировкой 100 мг: по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54; факс: (495) 797-96-63.

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: +7 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа)

или на сайте www.canonpharma.ru

в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54; факс: (495) 797-96-63. www.canonpharma.ru