

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.

Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Імуносупресанти. Інгібітори дигідрооротатдегідрогенази (ДГОДГ). Лефлуномід. Код АТХ L04A K01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лефлуномід – це хворобомодифікуючий антиревматичний засіб з антипроліферативними властивостями.

Лефлуномід ефективний на тваринних моделях артрити та інших аутоімунних захворювань і трансплантації, головним чином якщо застосовується під час фази сенсibilізації. Має імуномодуючі/імуносупресивні властивості, діє як антипроліферативний засіб, а також виявляє протизапальні властивості. Лефлуномід демонструє найкращий захисний ефект на тваринних моделях аутоімунних захворювань, коли застосовується на ранній стадії розвитку хвороби.

In vivo лефлуномід швидко і майже повністю метаболізується до A771726, який активний *in vitro* та вважається відповідальним за терапевтичний ефект.

Механізм дії.

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

Фармакокінетика.

Лефлуномід швидко перетворюється на активний метаболіт A771726 шляхом метаболізму першого проходження (відкривання кільця) у стінках кишечника і печінці. У дослідженні з міченим радіоактивним ізотопом ¹⁴C-лефлуномідом у здорових добровольців не було виявлено незміненого лефлуноміду в плазмі, сечі чи фекаліях. В інших дослідженнях 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 варіюється: 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 A771726 виявилось дещо слабшим і більш варіативним у плазмі крові пацієнтів з ревматоїдним артритом або хронічною нирковою недостатністю. Екстенсивне зв'язування A771726 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 A771726, в той час як в присутності толбутаміду незв'язана фракція A771726 зростала в 2–3 рази. A771726 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 A771726 має низький очевидний об'єм розподілу (приблизно 11 літрів). Переважного поглинання еритроцитами не відбувається.

Метаболізм

Лефлуномід метаболізується до одного основного (A771726) і багатьох другорядних метаболітів, включаючи ТФМА (4-трифторметиланілін). Метаболічна біотрансформація лефлуноміду на A771726 і наступний метаболізм A771726 не контролюються одним певним ферментом, і, як було показано, відбувається в мітосомних і цитозольних клітинних фракціях. Результати досліджень взаємодії з застосуванням циметидину (неспецифічного інгібітора цитохрому P450) і рифампіцину (неспецифічного індуктора цитохрому P450) вказують на те, що в умовах *in vivo* ферменти CYP беруть участь у метаболізмі лефлуноміду тільки в незначній мірі.

Виведення

Виведення A771726 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. A771726 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 оксанілової кислоти A771726. Основним компонентом, який виводився з фекаліями, був A771726.

Було показано, що в людини пероральне застосування суспензії порошкоподібного активованого вугілля або холестираміну призводить до швидкого і значного збільшення швидкості виведення A771726 і зменшення його концентрації у плазмі крові (див. розділ «Передозування»). Вважається, що це досягається за рахунок механізму шлунково-кишкового діалізу і/або призупинення ентерогепатичного метаболічного циклу.

Фармакокінетика при нирковій недостатності

Фармакокінетика A771726 у суб'єктів, які проходили тривалий перитонеальний діаліз (ТПД), виявилася подібною до фармакокінетики у здорових добровольців. Більш швидке виведення A771726 спостерігалось 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 A771726 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}) A771726 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, поліформної 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 застосування 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 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. Підвищені рівні ферментів повернулися до норми з продовженням прийому обох лікарських засобів, або після припинення прийому лефлуноміду.

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. Слід враховувати тривалий період напіввиведення лефлуноміду, коли планується введення живої вакцини після припинення застосування лікарського засобу.

Варфарин та інші кумаринові антикоагулянти

Повідомлялося про підвищення протромбінового часу при сумісному застосуванні лефлуноміду з варфарином. Виявлено фармакодинамічну взаємодію варфарину з метаболітом A771726. Тому при застосуванні варфарину або іншого кумаринового антикоагулянту хворими, що отримують лефлуномід, необхідно проводити ретельний 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 вугіллем, оскільки це призводить до швидкого і значного зменшення концентрації A771726 (активного метаболіту лефлуноміду) в плазмі крові. Вважається, що механізм цього явища обумовлений порушенням рециркуляції метаболіту A771726 у печінці і тонкій кишці та/або порушенням його шлунково-кишкового діалізу.

Інгібітори та індуктори CYP 450

Дослідження інгібування *in vitro*, проведені на мікросомах печінки людини свідчать про те, що цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 і 3A4 бере участь в метаболізмі лефлуноміду. Дослідження взаємодії лефлуноміду і циметидину (неспецифічного слабкого інгібітору

цитохрому P450) продемонструвало відсутність істотного впливу на експозицію метаболіту A771726.

Після одночасного застосування одноразової дози лефлуноміду суб'єктам, які отримують багаторазові дози рифампіцину (неспецифічного індуктору цитохрому P450), спостерігалось збільшення приблизно на 40% пікових рівнів A771726, тоді як показник AUC (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 метаболіту A771726 знаходилися в межах прогнозованих діапазонів. Фармакокінетичні взаємодії з пероральними контрацептивами спостерігали у A771726.

Отримані результати досліджень щодо фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з A771726 (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 CYP2C8)

Після застосування повторних доз метаболіту A771726 спостерігалось зростання середніх значень C_{max} і AUC репаглініду (в 1,7 і 2,4 рази відповідно) що свідчить про те, що A771726 є інгібітором CYP2C8 *in vivo*. Таким чином, рекомендується спостерігати за пацієнтами, які на фоні терапії лефлуномідом отримують лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2C8 (репаглінід, паклітаксел, піоглітазон або розиглітазон), оскільки може спостерігатися їх більш висока концентрація.

Вплив на кофеїн (субстрат CYP1A2)

Після застосування повторних доз метаболіту A771726 спостерігалось зменшення середніх значень C_{max} і AUC кофеїну (CYP1A2 субстрату) на 18% і 55% відповідно, що підтверджує припущення, що метаболіт A771726 може бути слабким індуктором CYP1A2 *in vivo*. Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою CYP1A2 (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 застосування повторних доз метаболіту A771726 спостерігалось збільшення середніх значень C_{max} і AUC цефаклору (в 1,43 і 1,54 рази відповідно), що підтверджує, що A771726 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 білка стійкості раку молочної залози (BCRP) і/або субстрати поліпептидів B1 і B3, що переносять органічні аніони (OATP1B1/B3)

Після застосування повторних доз метаболіту A771726 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 ознак і симптомів, що вказують на збільшення експозиції цих лікарських засобів, і у таких пацієнтів слід розглянути питання про зменшення дози цих лікарських засобів.

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

Після застосування повторних доз метаболіту A771726 спостерігалось збільшення середніх значень C_{max} і AUC₀₋₂₄ етинілестрадіолу (в 1,58 і 1,54 рази відповідно) і C_{max} і AUC₀₋₂₄ левоноргестрелу (в 1,33 і 1,41 рази відповідно). Хоча не очікується небажаного впливу цієї взаємодії на ефективність пероральних протизаплідних засобів, рекомендується враховувати тип застосовуваного перорального протизаплідного засобу.

Вплив на варфарин (субстрат CYP2C9)

Застосування повторних доз метаболіту A771726 не впливають на фармакокінетику S-варфарину, що вказує на те, що метаболіт A771726 не є інгібітором або індуктором ізоферменту CYP2C9. Однак при одночасному застосуванні метаболіту A771726 з варфарином спостерігалось 25%-е зниження максимальних значень МНВ у 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 A771726 має тривалий період напіввиведення, який зазвичай 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 метаболіт A771726 слід швидко вивести з організму і провести процедуру вимивання. Ця процедура може повторюватися залежно від клінічних потреб. Процедури вимивання 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 моніторинг та 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 надалі.

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 вимивання. 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 надалі 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 фактора некрозу пухлин (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 гематотоксичності), поєднання з іншими ХМАРЗ (наприклад, з метотрексатом) не рекомендується.

Застосування терифлунамід у 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 вимивання препарату (див. нижче) може підвищити ймовірність додаткових ризиків навіть після тривалого періоду після переходу (кінетична взаємодія, токсичний вплив на органи).

Так само нещодавнє лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрексатом) може призводити до посилення побічних реакцій. Таким чином, починати лікування лефлуномідом необхідно після ретельної оцінки користі/ризiku, 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 вимивання 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 застосування лефлуноміду. За необхідності може бути розглянуте припинення лікування з урахуванням хвороби пацієнта і анамнезу.

Під час застосування лефлуноміду у пацієнтів можуть виникнути виразки шкіри. Якщо є підозра на виразку шкіри, пов'язану з лефлуномідом, або якщо виразки шкіри не зникають, незважаючи на відповідну терапію, слід розглянути можливість припинення прийому лефлуноміду та застосування процедури повного вимивання препарату. Рішення про відновлення лікування лефлуномідом після виразок шкіри має ґрунтуватися на клінічній оцінці належного загоєння рани.

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 вимивання 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. Це може включати історію хвороби, можливі попередні контакти з носіями туберкульозу та/або, якщо необхідно, відповідний огляд (рентген легенів, туберкулінова проба і/або аналіз інтерферон-гами). Лікарі, які призначають препарати, повинні пам'ятати про ризик хибнонегативних результатів туберкулінової шкірної проби, особливо у тяжкохворих пацієнтів або пацієнтів, які страждають на імунодефіцитні захворювання.

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 вимивання препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Погіршення загоєння післяопераційних ран

Повідомлялося про випадки погіршення загоєння післяопераційних ран у пацієнтів, які отримували лефлуномід (див. розділ «Побічні реакції»). На основі індивідуальної оцінки може бути розглянуто питання щодо призупинення лікування лефлуномідом у післяопераційному періоді та проведення процедури вимивання. У разі переривання лікування рішення про відновлення прийому лефлуноміду має ґрунтуватися на клінічній оцінці належного загоєння рани.

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)

Пацієнтам чоловічої статі слід усвідомлювати можливість токсичної дії на плід з їхнього боку. Під час лікування лікарським засобом слід забезпечити надійну контрацепцію.

На сьогодні немає доказових даних, які демонструють ризик токсичної дії на ембріон/плід сперми чоловіків, які застосовують лефлуномід. Досліди на тваринах, спрямовані на оцінку цього специфічного ризику, не проводилися. Для мінімізації будь-якого ризику чоловікам, які бажають стати батьками, слід розглянути можливість припинення прийому лефлуноміду і подальшого виконання процедури вимивання 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 вимивання 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 вимивання зазвичай становить 11 діб. Тривалість може змінюватися залежно від клінічних або лабораторних показників.

Вплив на результати визначення вмісту іонізованого кальцію в плазмі крові.

Під час застосування лефлуноміду та/або терифлуноміду (активний метаболіт лефлуноміду) залежно від аналізатора, що використовується (наприклад, газоаналізатор крові), можуть спостерігатися хибні результати визначення вмісту іонізованого кальцію в плазмі крові у вигляді помилкового зниження даного показника. Таким чином, зниження рівня іонізованого кальцію у пацієнта, який отримує лікування лефлуномідом або терифлуномідом, може не відповідати дійсності. У разі сумнівних результатів дослідження рекомендується визначення концентрації кальцію в плазмі крові (з поправкою на загальний альбумін).

Допоміжні речовини

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).

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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 лікування препаратом та до 2 років після його закінчення (див. «Період очікування» нижче) або до 11 днів після закінчення лікування (див. «Процедура вимивання 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 за допомогою швидкого зниження рівня активного метаболіту в крові шляхом призначення процедури вимивання лефлуноміду з організму при затримці менструацій.

У невеликому дослідженні за участю жінок, які неочікувано завагітніли під час прийому лефлуноміду протягом не більше ніж трьох тижнів після зачаття та після процедури вимивання препарату, не спостерігалось суттєвих відмінностей у загальній частоті тяжких дефектів розвитку плода порівняно з будь-якою з груп порівняння (у відповідній групі захворювання та у здорових вагітних).

Жінкам, які приймають лефлуномід і бажають завагітніти, рекомендовано виконати одну з процедур вимивання 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 перечекаати 2 роки після відміни препарату. Якщо період очікування приблизно 2 роки за умов надійної контрацепції визнаний неприйнятним, то необхідно рекомендувати профілактичне проведення процедури вимивання 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 вимивання лефлуноміду. Рекомендується використовувати альтернативні методи контрацепції.

Період годування груддю

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.

Вплив на фертильність

Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу лефлуноміду на фертильність у осіб жіночої та чоловічої статі. Проте у дослідженнях токсичності повторних доз спостерігалися побічні реакції з боку чоловічої репродуктивної системи.

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 аланінаміноотрансферази (АЛТ) або глютамопіруватотрансферази (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 надалі (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 добу протягом перших трьох днів;
- підтримуюча доза становить від 10* до 20 мг 1 раз на добу залежно від тяжкості (активності) захворювання.

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

Якщо навантажувальну дозу не застосовують, знижується ризик розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Псоріатичний артрит:

- насичувальна доза становить 100 мг 1 раз на добу 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 посилюватися протягом 4–6 місяців від початку лікування

Пацієнти з помірною нирковою недостатністю: корекція дози не потрібна.

Пацієнти віком понад 65 років: корекція дози не потрібна.

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 18 років (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 вимивання лефлуноміду можна повторювати за наявності клінічних показань.

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

Побічні реакції.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити за наявними даними). У кожній групі частота розвитку побічних реакцій представлена в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії:

рідко – тяжкі інфекції, включаючи сепсис (у тому числі з летальним наслідком).

Як і інші імуносупресори, лефлуномід може збільшити чутливість хворих до різного роду інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»). Таким чином, зростає ризик розвитку інфекцій, зокрема риніту, бронхіту та пневмонії.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (кісти та поліпи):

при застосуванні деяких імуносупресивних лікарських засобів підвищується ризик розвитку злоякісних новоутворень, зокрема лімфопроліферативних захворювань.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

часто – лейкопенія (лейкоцити > 2 г/л);

нечасто – анемія, незначна тромбоцитопенія (тромбоцити < 100 г/л);

рідко – панцитопенія (ймовірно, за рахунок антипроліферативної дії), лейкопенія (лейкоцити < 2 г/л), еозинофілія;

дуже рідко – агранулоцитоз.

Попереднє, супутнє або подальше застосування потенційно мієлотоксичних лікарських засобів може бути пов'язане з підвищеним ризиком гематологічних ефектів.

З боку імунної системи:

часто – алергічні реакції легкого ступеня;

дуже рідко – анафілактичні/анафілактоїдні реакції тяжкого ступеня, васкуліти (включаючи шкірний некротичний васкуліт).

З боку обміну речовин та харчування:

часто – підвищення рівня креатинінфосфокінази;

нечасто – гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія;

рідко – підвищення рівня лактатдегідрогенази;

невідомо – зниження вмісту сечової кислоти (гіпоурікемія).

Психічні порушення:

нечасто – тривожний стан.

З боку нервової системи:

часто – парестезії, головний біль, запаморочення, периферичні нейропатії.

З боку серцево-судинної системи:

часто – помірне підвищення артеріального тиску;

рідко – виражене підвищення артеріального тиску.

З боку дихальної системи:

рідко – інтерстиціальна хвороба легень (включаючи інтерстиціальний пневмоніт), у тому числі випадки з летальним наслідком;

невідомо – легенева гіпертензія.

З боку травного тракту:

часто – коліти (включаючи мікроскопічний коліт, такий як лімфоцитарний коліт та колагенозний коліт), діарея, нудота, блювання, ураження слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит, виразки), біль у животі;

нечасто – порушення смаку;

дуже рідко – панкреатит,

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), гаммаглутатіонтрансферази і лужної фосфатази), гіпербілірубінемія;

рідко – гепатит, жовтяниця, холестази;

дуже рідко – тяжкі ураження печінки (печінкова недостатність або гострий некроз печінки, у тому числі з летальним наслідком).

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – посилене випадіння волосся, екзема, шкірний висип (у тому числі макуло-папульозний висип), свербіж, сухість шкіри;

нечасто – кропив'янка;

дуже рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема;

невідомо – шкірний червоний вовчак, псоріаз пустульозний або загострення псоріазу, синдром гіперчутливості з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), виразка шкіри.

З боку кістково-м'язової системи:

часто – тендосиновіїти;

нечасто – розрив сухожиль.

З боку сечовидільної системи:

невідомо – ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

невідомо – незначне зниження концентрації сперматозоїдів (оборотне), зниження загальної кількості та рухливості сперматозоїдів.

Загальні порушення:

часто – анорексія, втрата маси тіла (зазвичай, незначна), астенія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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 ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

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