

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕФЛЮТАБ

(LEFLUTAB)

Склад:

діюча речовина: лефлюномід;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 10 мг або 20 мг лефлюноміду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кислота винна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, лецитин, ксантанова камедь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Лефлютаб 10 мг: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Лефлютаб 20 мг: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні імунодепресивні агенти.

Код АТХ L04A A13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лефлюномід – базисний препарат для лікування ревматоїдного артрити, що має антипроліферативні властивості. Лефлюномід продемонстрував ефективність на моделях артрити та інших аутоімунних захворювань і при трансплантації, здебільшого при застосуванні протягом фази сенсibiliзації. Він проявляє імуномодуючі/імуносупресивні властивості, діє як антипроліферативний засіб і демонструє протизапальні властивості. Лефлюномід демонструє кращий захисний ефект на моделях аутоімунних захворювань при застосуванні в ранній фазі захворювання. *In vivo* він швидко і майже повністю метаболізується до A771726, який демонструє активність *in vitro*, і вважається відповідальним за терапевтичний ефект.

A771726, активний метаболіт лефлюноміду, інгібує у людини фермент дегідрооротат-дегідрогеназу і демонструє антипроліферативну активність.

Фармакокінетика.

Лефлюномід швидко перетворюється на активний метаболіт A771726 у ході пресистемного метаболізму (відкриття кільця) в стінці кишечника і в печінці. У ході досліджень із введенням міченого ^{14}C лефлюноміду трьом здоровим добровольцям не було виявлено незміненого лефлюноміду в плазмі, сечі, фекаліях. Під час інших досліджень незмінений лефлюномід іноді виявляли в плазмі у незначних концентраціях (нг/мл). Єдиним міченим метаболітом, який виявляли в плазмі, був A771726. Цей метаболіт майже повністю відповідальний за активність Лефлютабу *in vivo*.

Дані щодо екскреції, отримані в ході досліджень із застосуванням міченого ^{14}C лефлюноміду, свідчать, що абсорбується щонайменше 82-95 % лікарського засобу. Період досягнення пікової концентрації A771726 у плазмі досить варіабельний; пікові рівні в плазмі можуть бути досягнені в межах від 1 до 24 годин після введення однієї дози лікарського засобу. Лефлюномід можна приймати з їжею, оскільки ступінь абсорбції є порівняним при прийомі натще і після вживання їжі. Через тривалий період напіввиведення A771726 (приблизно 2 тижні) в ході клінічних досліджень для забезпечення швидкого досягнення фази плато для A771726, протягом 3 днів застосовували дозу насичення, яка становила 100 мг. Встановлено, що тривалість періоду досягнення фази плато для концентрації лікарського засобу у плазмі без застосування дози насичення може становити приблизно 2 місяці. У ході досліджень з багаторазовим введенням препарату пацієнтам із ревматоїдним артритом фармакокінетичні параметри A771726 були лінійними для будь-якої дози в інтервалі від 5 до 25 мг. Під час цих досліджень клінічний ефект був тісно пов'язаний із концентрацією A771726 у плазмі та добовою дозою лефлюноміду. При введенні дози 20 мг/добу середня концентрація A771726 у плазмі у фазі плато становить 35 мкг/мл. У фазі плато акумульовані в плазмі рівні приблизно в 33-35 разів вищі, ніж при введенні єдиної дози.

У плазмі крові людини A771726 екстенсивно зв'язується з білком (альбуміном). Незв'язана фракція A771726 становить близько 0,62 %. Зв'язування A771726 є лінійним у всьому діапазоні терапевтичних концентрацій. Було продемонстровано дещо зменшене і більш варіююче зв'язування A771726 у плазмі пацієнтів із ревматоїдним артритом або хронічною нирковою недостатністю. Обширне зв'язування A771726 з білками може призвести до витіснення інших лікарських засобів, яким властивий високий ступінь зв'язування з білками. Дослідження взаємодії зв'язування з білками плазми *in vitro* із застосуванням варфарину у клінічно релевантних концентраціях не виявили такої взаємодії. Подібні дослідження продемонстрували, що ібупрофен і диклофенак не заміщують A771726, хоча як вільна фракція A771726 збільшується в 2-3 рази за наявності толбутаміду. A771726 заміщував ібупрофен, диклофенак і толбутамід, але рівень вільних фракцій цих лікарських засобів зріс тільки на 10–50 %. Немає доказів клінічної значущості цих ефектів. Відповідно до обширного зв'язування A771726 з білками, його очевидний об'єм розподілу є низьким (приблизно 11 л). Переважного поглинання еритроцитами не зареєстровано.

Лефлюномід метаболізується до первинного (A771726) та великої кількості другорядних, включаючи ТФМА (4-трифторметиланілін) метаболітів. Метаболічна біотрансформація лефлюноміду в A771726 і подальший метаболізм A771726 не контролюються одним ферментом

і відбуваються в мікросомальних та цитозольних клітинних фракціях. Дослідження взаємодії із застосуванням циметидину (неспецифічного інгібітору цитохрому P450) та рифампіцину (неспецифічного індуктора цитохрому P450) демонструють, що *in vivo* ферменти CYP лише незначною мірою беруть участь у метаболізмі лефлюноміду.

Виведення A771726 відбувається повільно і характеризується очевидним кліренсом, що становить приблизно 31 мл/годину. Період напіввиведення у пацієнтів становить приблизно 2 тижні. Після введення міченої дози лефлюноміду радіоактивна мітка рівною мірою виділялася з фекаліями, ймовірно, шляхом виведення жовчю, і з сечею. A771726 виявляли в сечі та фекаліях через 36 днів після разового введення лікарського засобу. Основними метаболітами в сечі були глюкуроніди, похідні лефлюноміду (головним чином у зразках 0-24 години) і оксанілова кислота - похідне A771726. Головний компонент, що був наявний у фекаліях - A771726. Пероральне введення пацієнтам суспензії активованого вугілля або холестираміну значно прискорює і збільшує рівень виведення A771726 та знижує його концентрацію в плазмі. Вважається, що подібний ефект досягається завдяки механізму шлунково-кишкового діалізу та/або перериванню утилізації в тонкому кишечнику та печінці.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування хворобомодифікуючим антиревматичним засобом (ХМАРЗ) активної фази ревматоїдного артриту у дорослих.
- Активна форма псоріатичного артриту.

Нещодавно перенесене або одночасне лікування гепатотоксичними чи гематотоксичними ХМАРЗ (наприклад, метотрексатом) підвищує ризик виникнення серйозних побічних реакцій. Тому рішення про початок лікування лефлюномідом слід ретельно зважувати, враховуючи співвідношення користі/ризиків.

Крім цього, перехід з лефлюноміду на інший ХМАРЗ без подальшої процедури виведення (див. розділ «Особливості застосування») також підвищує ризик виникнення серйозних побічних реакцій навіть через тривалий час після такого переходу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної субстанції (особливо за наявності в анамнезі синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, мультиформної еритеми), до основного активного метаболіту терифлуноміду, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Підвищена чутливість до арахісу, сої.
- порушення функції печінки.
- Тяжкі імунodefіцитні стани (у т. ч. СНІД).
- Виражені порушення функцій кісткового мозку, виражена анемія, лейкопенія, нейтропенія

або тромбоцитопенія внаслідок інших причин (окрім ревматоїдного або псоріатичного артриту).

- Тяжкі інфекції.
- Ниркова недостатність помірного або важкого ступеня, оскільки недостатньо досвіду застосування лефлюноміду пацієнтам цієї групи.
- Тяжка гіпопротеїнемія, у тому числі при нефротичному синдромі.
- Прийом препарату протипоказаний вагітним жінкам і жінкам дітородного віку, які не застосовують надійних методів контрацепції в період лікування лефлюномідом і після лікування доти, доки рівень активного метаболіту в плазмі становить більше 0,02 мг/л.
- Необхідно виключити вагітність перед початком лікування лефлюномідом.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наведені дані взаємодії з іншими лікарськими засобами характерні тільки для дорослих пацієнтів.

Посилення побічних явищ може спостерігатись у разі нещодавнього або супутнього застосування гепатотоксичних чи гематотоксичних лікарських засобів, а також тоді, коли лікарські засоби застосовують після лікування лефлюномідом без урахування періоду, необхідного для цілковитої елімінації препарату з організму. Тому в початковій фазі після переведення рекомендується ретельно контролювати рівні ферментів печінки і гематологічні показники.

Метотрексат.

У рамках невеликого дослідження (n = 30) із одночасним застосуванням лефлюноміду (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 5 з 30 пацієнтів. Підвищені рівні ферментів повернулися до норми у 2 учасників з продовженням прийому обох засобів і у 3 – після припинення прийому лефлюноміду. Ще у 5 пацієнтів спостерігалось підвищення більше ніж у 3 рази. У всіх воно також нормалізувалось: 2 пацієнти продовжили прийом обох засобів, а 3 припинили прийом лефлюноміду.

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

Вакцинація.

Дані про ефективність і безпеку вакцинації при лікуванні лефлюномідом відсутні. Незважаючи на це, вакцинація атенуйованими вакцинами не рекомендується. При плануванні вакцинації живою атенуйованою вакциною після припинення лікування Лефлутабом необхідно враховувати, що період напіввиведення лефлюноміду досить тривалий.

Варфарин та інші кумаринові коагулянти.

Зафіксовано випадки збільшення протромбінового часу при одночасному прийомі лефлюноміду

з варфарином. Фармакокінетична взаємодія з варфарином спостерігалася на прикладі A771726 у клінічному дослідженні. Тому при одночасному прийомі з варфарином або іншим кумариновим антикоагулянтom рекомендується ретельне спостереження і контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

НПЗЗ/кортикостероїди.

Якщо пацієнт вже отримує нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і/або кортикостероїди, їх прийом може бути продовжений після початку прийому лефлюноміду.

Вплив інших лікарських засобів на лефлюномід

Холестирамін або порошок активованого вугілля.

Пацієнтам, які одержують лефлюномід, не рекомендовано призначати холестирамін або порошок активованого вугілля, оскільки це призводить до швидкого і значущого зниження концентрації в плазмі A771726 (активного метаболіту лефлюноміду). Вважається, що механізмом цього процесу є переривання утилізації в тонкому кишечнику і печінці та/або шлунково–кишковий діаліз A771726.

Інгібітори та індуктори цитохрому P450.

Деякі дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини свідчать про те, що цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 і 3A4 бере участь у метаболізмі лефлюноміду.

Дослідження взаємодії з циметидином (неспецифічним інгібітором цитохрому P450) *in vivo* не виявили значущої взаємодії.

Після супутнього введення однієї дози лефлюноміду пацієнтам, які одержують множинні дози рифампіцину (неспецифічний індуктор цитохрому P450), пікові рівні A771726 збільшились приблизно на 40 %, тоді як значення AUC значно не змінилось. Механізм цього ефекту незрозумілий.

Вплив лефлюноміду на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви.

У дослідженні, в якому лефлюномід призначали здоровим добровольцям жіночої статі разом із трифазними пероральними протизаплідними засобами, що містять 30 мкг етинілестрадіолу, ніякого зниження контрацептивного ефекту таблеток виявлено не було, а фармакокінетика A771726 повністю укладалася в передбачений діапазон. Фармакокінетична взаємодія з пероральними контрацептивами спостерігалася на прикладі A771726.

Були проведені фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження взаємодії з A771726 (основним активним метаболітом лефлюноміду). Оскільки подібні взаємодії між лікарськими засобами не можуть бути виключені при прийомі лефлюноміду в рекомендованих дозах, нижченаведені результати досліджень і рекомендації слід враховувати у разі застосування лефлюноміду.

Вплив на репаглінід (субстрат CYP2C8).

Відзначалося збільшення середнього значення C_{max} і AUC репаглініду (у 1,7 і 2,4 раза відповідно) після повторних доз A771726. Отже, можна припустити, що A771726 є інгібітором

CYP2C8 *in vivo*. Рекомендується контролювати стан пацієнтів, які застосовують препарати, що метаболізуються CYP2C8, зокрема репаглілід, паклітаксел, піоглітазон або розиглітазон, оскільки вони можуть мати більш виражений вплив.

Вплив на кофеїн (субстрат CYP1A2).

Повторні дози А771726 скорочували середнє значення C_{max} і АUC кофеїну (субстрат CYP1A2) на 18 % і 55 % відповідно. Отже, А771726 може бути слабким індуктором CYP1A2 *in vivo*. Таким чином, лікарські засоби, які метаболізуються CYP1A2 (такі як дулоксетин, алосетрон, теофілін і тизанідин), слід застосовувати з обережністю, оскільки можливе зниження їх ефективності.

Вплив на субстрати транспортного поліпептиду органічних аніонів 3 (OATP 3).

У цефаклору відзначалося збільшення середнього значення C_{max} і АUC (у 1,43–1,54 раза відповідно) після повторних доз А771726. Отже, можна припустити, що А771726 є інгібітором OATP 3 *in vivo*. Тому при одночасному застосуванні із субстратами OATP 3, такими як цефаклор, бензилпеніцилін, цiproфлоксацин, індометацин, кетопрофен, фуросемід, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендується дотримуватися обережності.

Вплив на субстрати білка резистентності раку молочної залози BCRP і/або транспортного поліпептиду органічних аніонів В1 і В3 (OATP P1B1/B3).

Відзначалося збільшення середнього значення C_{max} і АUC розувастатину (у 2,65–2,51 раза відповідно) після повторних доз А771726. Проте явного впливу збільшення концентрації розувастатину у плазмі на активність ГМГ–КоА–редуктази не відзначалося. При одночасному прийомі добова доза розувастатину не повинна перевищувати 10 мг. У разі застосування інших субстратів білка резистентності раку молочної залози (BCRP) (наприклад, метотрексату, топотекану, сульфасалазину, даунорубіцину, доксорубіцину) і субстратів OATP, особливо інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (таких як симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглілід, репаглілід, рифампіцин) також необхідно бути обережними. Рекомендується регулярний нагляд за пацієнтами з метою своєчасного виявлення симптомів надмірного впливу зазначених лікарських засобів і при необхідності – зниження дози цих препаратів.

Вплив на пероральні контрацептиви (0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу).

Відзначалося збільшення середнього значення C_{max} і АUC_{0–24} етинілестрадіолу (в 1,58 і 1,54 раза відповідно) і левоноргестрелу (в 1,33 і 1,41 раза відповідно) після повторних доз А771726. Хоча вважається, що ця взаємодія не чинить несприятливого впливу на ефективність протизаплідних препаратів, необхідно враховувати тип пероральних контрацептивів.

Вплив на варфарин.

Повторні дози А771726 не виявляли ніякого ефекту на фармакокінетику S–варфарину, тим самим показуючи, що А771726 не є інгібітором або індуктором CYP2C9. Однак спостерігалось 25-процентне зменшення в піковому МНВ при одночасному прийомі А771726 із варфарином порівняно з прийомом тільки варфарину. Тому при одночасному прийомі з варфарином рекомендується ретельне спостереження і контроль МНВ.

Особливості застосування.

Нещодавнє або супутнє лікування гепатотоксичними або гематотоксичними ХМАРЗ

(наприклад, метотрексатом) може підвищувати ризик розвитку серйозних побічних реакцій, тому перед початком лікування лефлюномідом необхідно уважно обмірковувати співвідношення користі/ризиків.

Окрім того, переведення пацієнта з лефлюноміду на інший ХМАРЗ без періоду вимивання після лікування лефлюномідом може також збільшити ризик серйозних побічних реакцій, навіть через тривалий час після переведення.

Активному метаболіту лефлюноміду А771726 властивий тривалий період напіввиведення, який зазвичай становить 1–4 тижні. Серйозні побічні ефекти (наприклад, гепатотоксичність, гематотоксичність або алергічні реакції, зазначені нижче) можуть виникати навіть після припинення лікування лефлюномідом. Тому, якщо спостерігається така токсичність або наявна будь-яка інша причина, що вимагає швидкого очищення організму від А771726, необхідно провести процедуру вимивання. За наявності клінічної необхідності процедуру вимивання можна повторювати.

Процедури виведення та інші рекомендовані дії у випадку бажаної або незапланованої вагітності наведені у розділі «Вагітність».

Реакції з боку печінки.

Зафіксовано рідкісні випадки тяжкої форми ушкодження печінки, включаючи випадки з летальним наслідком, під час лікування лефлюномідом. Більшість випадків виникали протягом перших 6 місяців лікування. Часто мало місце одночасне лікування іншими гепатотоксичними лікарськими засобами. Вважається доцільним проведення моніторингу суворого дотримання рекомендацій.

Рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) (або сироваткової глутамопіруваттрансамінази (СГПТ)) слід перевіряти перед початком застосування лефлюноміду, а також протягом перших 6 місяців лікування і через кожні 8 тижнів після його закінчення з такою самою регулярністю, як і проведення розгорнутого аналізу крові (1 раз на 2 тижні).

При підвищенні рівнів АЛТ (СГПТ) у 2-3 рази понад верхню межу норми слід розглядати можливість зменшення дози до 10 мг і щотижнево здійснювати моніторинг. Якщо підвищення рівнів АЛТ (СГПТ) більше ніж у 2 рази понад верхню межу норми триває або якщо має місце підвищення рівнів АЛТ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми, то прийом лефлюноміду слід припинити і розпочати процедуру виведення.

Рекомендується продовжувати моніторинг печінкових ферментів після припинення лікування лефлюномідом до повернення рівнів печінкових ферментів до норми.

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

Оскільки активний метаболіт лефлюноміду А771726 значною мірою зв'язується з білками і виводиться за рахунок печінкового метаболізму та секреції жовчі, передбачається підвищення рівнів А771726 у плазмі крові у пацієнтів з гіпопротеїнемією. Лефлютаб протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою гіпопротеїнемії або порушенням функції печінки.

Гематологічні реакції.

Разом із контролем рівнів АЛТ (СГПТ) необхідно здійснювати розгорнутий загальний аналіз

крові, включаючи визначення лейкоцитарної формули крові і кількості тромбоцитів перед початком лікування лефлюномідом, а також кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування та кожні 8 тижнів у подальшому.

У пацієнтів із попередньо існуючою анемією, лейкопенією та/або тромбоцитопенією, а також у пацієнтів з порушенням функції кісткового мозку або з ризиком розвитку пригнічення кісткового мозку спостерігається підвищена частота гематологічних порушень. Якщо виникають зазначені ефекти, необхідно розглянути процедуру вимивання, щоб зменшити рівні А771726 у плазмі.

У разі тяжких гематологічних реакцій, у тому числі панцитопенії, застосування Лефлютабу та будь-яке інше супутнє мієлосупресивне лікування необхідно припинити і розпочати процедуру елімінації лефлюноміду.

Поєднання з іншими способами лікування.

Застосування лефлюноміду одночасно з протималярійними препаратами, які застосовують для лікування ревматизму (наприклад, з хлорхінолонами, гідроксихлорхінолонами), препаратами золота, які вводять перорально або внутрішньом'язово, D-пеніциламіном, азатіоприном та іншими імуносупресивними лікарськими засобами, включаючи альфа-інгібітори TNF, дотепер не вивчалось в рандомізованих дослідженнях (за винятком застосування з метотрексатом). Ризик, пов'язаний із комбінованою терапією, зокрема при тривалому лікуванні, невідомий. Оскільки така терапія може призводити до сумарної або навіть синергічної токсичності (наприклад, гепато- або гематотоксичності), комбінація з іншим ХМАРЗ (наприклад, метотрексатом) не рекомендується.

Не рекомендовано одночасне застосування лефлюноміду з терифлюномідом, оскільки лефлюномід є похідним терифлюноміду.

Перехід на інші способи лікування.

Оскільки лефлюномід протягом тривалого часу залишається в організмі, перехід на інший ХМАРЗ (наприклад, метотрексат) без проведення процедури виведення (див. нижче) може підвищити ймовірність виникнення додаткових ризиків (тобто кінетичної взаємодії, токсичної дії) навіть через тривалий час після переходу.

Так само нещодавно перенесене лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрексатом) може призводити до посилення побічних ефектів. Тому рішення про початок лікування лефлюномідом необхідно ретельно зважувати, враховуючи аспекти користі/ризиків, а на початковому етапі після переходу рекомендується проведення ретельного моніторингу.

Реакції з боку шкіри.

У випадку виразкового стоматиту застосування лефлюноміду необхідно припинити.

В окремих випадках у пацієнтів, яких лікували лефлюномідом, були зареєстровані синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на медикаменти з еозинофілією і системними проявами. Одразу після виникнення реакцій з боку шкіри та/або слизових оболонок, які викликають підозру щодо розвитку тяжких реакцій, застосування Лефлютабу і будь-яке інше лікування, що може спричинити такі реакції з боку шкіри, необхідно припинити та негайно розпочати процедуру вимивання лефлюноміду. В таких випадках необхідно провести повне вимивання. При виникненні зазначених реакцій з боку

шкіри повторне введення лефлюноміду протипоказане.

У пацієнтів, яких лікували лефлюномідом, були зареєстровані пустулярний псоріаз або загострення псоріазу. Рішення про припинення лікування приймають, враховуючи захворювання пацієнта та історію хвороби. Під час лікування лефлюномідом у пацієнтів можуть виникнути виразки шкіри. Якщо є підозра на шкірну виразку, пов'язану з лефлюномідом, або якщо виразки на шкірі зберігаються, незважаючи на відповідну терапію, слід розглянути можливість припинення прийому лефлюноміду та повної відміни. Рішення про поновлення лікування лефлюномідом після виразок на шкірі має ґрунтуватися на клінічній оцінці адекватного загоєння ран.

У пацієнтів після хірургічного втручання при лікуванні лефлюномідом можуть спостерігатися порушення процесу загоєння ран. За результатами оцінки окремих випадків у післяопераційний період слід розглянути можливість припинення лікування лефлюномідом та проведення процедури вимивання, як описано нижче. У разі припинення лікування рішення про поновлення застосування лефлюноміду повинно ґрунтуватися на клінічній оцінці адекватного загоєння ран.

Інфекційні захворювання.

Відомо, що лікарські засоби, подібні до лефлюноміду за своїми імуносупресивними властивостями, можуть робити пацієнтів більш вразливими до інфекцій, у тому числі спричинених умовно–патогенними збудниками. Перебіг інфекцій може бути більш тяжким, тому вони потребують раннього і потужного лікування. У разі розвитку тяжкої неконтрольованої інфекції необхідно припинити лікування лефлюномідом і розпочати процедуру вимивання, як описано вище.

Були зареєстровані повідомлення про окремі випадки прогресуючої багатоголищової лейкоенцефалопатії у пацієнтів, які серед інших імунодепресантів одержували лефлюномід.

Перед початком лікування в усіх пацієнтів необхідно визначити наявність ризику захворіти на активну або неактивну (латентну) форму туберкульозу відповідно до місцевих вимог. Це може включати вивчення історії хвороби, визначення наявності попереднього контакту із збудником туберкульозу, відповідний скринінг, зокрема рентгенівські знімки легень, туберкулінові проби, аналіз вивільнення гамма–інтерферону. Пацієнтам слід нагадати про ризик помилкових негативних результатів туберкулінових проб шкіри, особливо у пацієнтів із ослабленим імунітетом, або тяжкохворих. Стан пацієнтів із туберкульозом в анамнезі слід ретельно контролювати через можливість реактивації інфекції.

Реакції з боку дихальної системи.

При терапії лефлюномідом були відзначені випадки інтерстиціального легеневого процесу, так само як і рідкісні випадки легеневої гіпертензії. Ризик виникнення захворювання зростає при наявності у пацієнта в анамнезі інтерстиціального легеневого процесу. Протягом лікування може виникати гострий початок інтерстиціальних захворювань легень із потенційним летальним наслідком. Легеневі симптоми, такі як кашель і задишка, можуть бути підставою для припинення терапії та подальшого відповідного обстеження.

Периферична невропатія

У пацієнтів, які приймали лефлюномід, були зареєстровані випадки периферичної невропатії. Стан більшості пацієнтів покращився після відміни препарату. Однак спостерігалася широка мінливість стану пацієнтів наприкінці: від відсутності невропатії у деяких пацієнтів до

наявності стійких симптомів у деяких. Вік старше 60 років, супутнє лікування нейротоксичними засобами і діабет можуть підвищити ризик виникнення периферичної невропатії. Якщо під час прийому лефлюноміду у пацієнта виникла периферична невропатія, необхідно розглянути питання про відміну препарату і проведення процедури елімінації.

Артеріальний тиск.

Артеріальний тиск необхідно перевіряти до початку лікування лефлюномідом і періодично під час лікування.

Коліт.

Коліт, включаючи мікроскопічний коліт, було зареєстровано у пацієнтів, які отримували лефлюномід. У пацієнтів, які отримують лефлюномід і мають хронічну діарею нез'ясованого походження, слід провести відповідні діагностичні процедури.

Репродукція (рекомендації для чоловіків).

Пацієнтам чоловічої статі слід усвідомлювати можливість токсичної дії на плід з їхнього боку, тому під час лікування лефлюномідом потрібно забезпечувати надійну контрацепцію.

Спеціальних даних про ризик токсичної дії на плід з боку чоловіків немає. Однак дослідів на тваринах, спрямованих на оцінку цього специфічного ризику, не проводили. Для мінімізації будь-якого можливого ризику чоловікам, які бажають стати батьками, слід розглянути можливість припинення прийому лефлюноміду і призначення холестираміну у дозі 8 г 3 рази на добу протягом 11 діб або 50 г активованого порошкоподібного вугілля 4 рази на добу протягом 11 діб.

У будь-якому випадку спочатку визначають концентрацію A771726 у плазмі крові. Після цього концентрацію A771726 у плазмі крові слід повторно визначати щонайменше через 14 діб. Якщо обидва значення концентрації у плазмі крові менші 0,02 мг/л, а також після закінчення періоду очікування принаймні 3 місяці ризик токсичної дії на плід дуже низький.

Процедура виведення.

Застосовують холестирамін у дозі 8 г 3 рази на добу або 50 г активованого порошкоподібного вугілля 4 рази на добу. Тривалість повного виведення, як правило, становить 11 діб. Тривалість може змінюватися залежно від клінічних або лабораторних показників.

Вплив на визначення іонізованого рівня кальцію

Вимірювання іонізованого рівня кальцію може показувати помилково знижені значення під час лікування лефлюномідом та/або трифлюномідом (активним метаболітом лефлюноміду) в залежності від типу використовуваного аналізатора іонізованого кальцію (наприклад, аналізатора газу в крові). Таким чином, достовірність спостережуваних знижених рівнів іонізованого кальцію має бути піддана сумніву у пацієнтів, які отримують лікування лефлюномідом або трифлюномідом. У випадку сумнівних результатів вимірювань рекомендується визначити загальну концентрацію кальцію в сироватці крові з альбуміном.

Допоміжні речовини

Лактоза.

Лефлютаб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, недостатності лактози або мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Соєвий лецитин.

Лефлютаб містить соєвий лецитин. Пацієнтам з підвищеною чутливістю до арахісу або сої не слід застосовувати Лефлютаб.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже вільний від сполук натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ймовірно, що при застосуванні лефлюноміду протягом вагітності його активний метаболіт A771726 спричиняє серйозні вроджені вади.

Лефлютаб протипоказаний у період вагітності.

Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективну контрацепцію протягом

2 років після лікування (див. нижче «період очікування») або протягом 11 днів після лікування (див. нижче скорочена «процедура елімінації»).

Необхідно виключити можливість вагітності перед початком лікування лефлюномідом.

Пацієнток необхідно проінформувати, що у випадку затримки менструації або за наявності інших ознак, що вказують на вагітність, вони повинні негайно повідомити про це лікаря з метою діагностики вагітності. Якщо тест виявиться позитивним, лікарю та пацієнту необхідно розглянути можливість ризику для плода. Швидке зниження рівня активного метаболіту в крові при негайному призначенні описаної нижче процедури елімінації лікарського засобу при затримці менструації може зменшити ризик для плода, спричинений застосуванням лефлюноміду.

У невеликому проспективному дослідженні у жінок ($n = 64$), які ненавмисно завагітніли у період прийому лефлюноміду протягом не більше 3 тижнів після зачаття з подальшим припиненням застосування лікарського засобу, не спостерігалось суттєвих відмінностей ($p = 0,13$) загальної частоти структурних дефектів плода (5,4 %) порівняно з будь-якою із груп порівняння (4,2 % при захворюванні відповідна група [$n = 108$] і 4,2 % у здорових вагітних [$n = 78$]). Для жінок, які приймають лефлюномід і бажають завагітніти, рекомендована одна із нижчезазначених процедур виведення для того, щоб переконатися, що плід не піддавався впливу токсичних концентрацій A771726 (цільова концентрація нижче 0,02 мг/л).

Період очікування

Рівні A771726 у плазмі можуть перевищувати 0,02 мг/л протягом тривалого періоду. Для зниження концентрації до рівня нижче 0,02 мг/л може знадобитися 2 роки після припинення лікування лефлюномідом.

Після 2-річного періоду очікування концентрацію A771726 у плазмі вимірюють вперше. У подальшому концентрацію A771726 у плазмі необхідно визначити знову після інтервалу щонайменше 14 днів. Якщо обидва значення концентрації в плазмі нижче 0,02 мг/л, тератогенний ризик не очікується.

Процедура виведення.

Після припинення лікування лефлюномідом:

- призначають холестирамін у дозі 8 г 3 рази на добу протягом 11 днів;
- альтернативно призначають порошок активованого вугілля в дозі 50 г 4 рази на добу протягом 11 днів.

Однак після застосування будь-якої з процедур виведення необхідна перевірка у двох окремих аналізах з інтервалом щонайменше 14 днів і періодом очікування, що становить 1,5 місяця після отримання першого результату рівня концентрації в плазмі нижче 0,02 мг/л, до запліднення.

Жінок репродуктивного віку необхідно попередити, що у разі планування вагітності обов'язковим є період очікування протягом 2 років після припинення лікування. Якщо період очікування протягом приблизно 2 років із застосуванням надійної контрацепції вважається неприйнятним, необхідно рекомендувати проведення процедури елімінації.

Як холестирамін, так і порошок активованого вугілля може впливати на поглинання естрогенів та прогестерону, тому неможливо гарантувати надійність пероральних контрацептивів, які застосовують протягом проведення процедури елімінації холестираміном або порошком активованого вугілля. Рекомендовано використання альтернативних протизаплідних методів.

Період годування груддю

Дослідження на тваринах свідчать, що лефлюномід або його метаболіти проникають у грудне молоко. У зв'язку з цим жінкам, які годують груддю, протипоказаний прийом лефлюноміду.

Фертильність

Результати досліджень фертильності на тваринах не показали впливу на фертильність чоловіків і жінок, але несприятливі ефекти на чоловічі репродуктивні органи спостерігалися при дослідженнях токсичності при повторній дозі лікарського засобу.

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

У разі виникнення побічних ефектів, наприклад, запаморочення, здатність пацієнта

концентрувати увагу і реагувати належним чином може погіршуватись. У таких випадках пацієнтам необхідно утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування лефлюномідом повинен призначати і контролювати спеціаліст з відповідним досвідом лікування ревматоїдного артриту і псоріатичного артриту.

Необхідно перевіряти рівень АЛТ (або СГПТ) і проводити розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів з такою частотою:

- перед початком лікування лефлюномідом;
- кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування;
- кожні 8 тижнів надалі.

Дози

При ревматоїдному артриті терапія лефлюномідом розпочинається з дози насичення, яка дорівнює 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів. Однак виключення застосування дози насичення знижує ризик розвитку побічних реакцій.

Рекомендована підтримувальна доза при ревматоїдному артриті становить 10-20 мг 1 раз на добу, залежно від ступеня тяжкості захворювання.

При псоріатичному артриті: терапію лефлюномідом розпочинають із дози насичення 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів.

Рекомендована підтримувальна доза становить 20 мг 1 раз на добу.

Терапевтичний ефект зазвичай настає через 4-6 тижнів після початку лікування і може підсилюватись протягом наступних 4-6 місяців.

Корекція дози для пацієнтів з незначним ураженням нирок не рекомендована.

Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів віком від 65 років.

Спосіб застосування

Таблетки Лефлютаб необхідно ковтати, не розжовуючи, та запивати достатньою кількістю води. Вживання їжі не впливає на ступінь абсорбції лефлюноміду.

Діти.

Препарат не застосовують пацієнтам віком до 18 років, оскільки ефективність і безпечність його застосування при ювенільному ревматоїдному артриті не встановлені.

Передозування.

Симптоми

Зареєстровано повідомлення про випадки хронічного передозування у пацієнтів, які приймали Лефлютаб у добових дозах, до п'яти разів вищих за рекомендовані, а також про випадки гострого передозування препарату у дорослих і дітей. У більшості зареєстрованих випадків передозування побічні реакції не спостерігались. Побічні ефекти, що відповідають профілю безпечності лефлюноміду: біль у животі, нудота, пронос, підвищення рівнів печінкових ферментів, анемія, лейкопенія, свербіж і шкірні висипання.

Лікування передозування

У випадках передозування рекомендовано застосовувати холестирамін або активоване вугілля з метою прискорення виведення препарату з організму.

Холестирамін, введений перорально в дозі 8 г тричі на добу протягом 24 годин, знижує рівні А771726 у плазмі приблизно на 40 % через 24 години і на 49–65 % – через 48 годин.

Введення активованого вугілля (у вигляді суспензії порошку) перорально або через назогастральний зонд призводило до зниження концентрації активного метаболіту А771726 у плазмі на 37 % через 24 години і на 48 % – через 48 годин. За клінічної необхідності процедуру можна повторювати. Дослідження з проведенням гемодіалізу та хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (CAPD) вказують на те, що активний метаболіт лефлюноміду А771726 не діалізується.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося при лікуванні лефлюномідом: незначне підвищення артеріального тиску, лейкопенія, парестезія, головний біль, запаморочення, пронос, нудота, блювання, ураження слизової оболонки ротової порожнини (наприклад, афтозний стоматит, виразки в ротовій порожнині), біль у животі, збільшене випадіння волосся, екзема, шкірні висипання (у тому числі макуло–папульозні висипання), свербіж, сухість шкіри, тендовагініт, підвищення рівня КФК, анорексія, зниження маси тіла (зазвичай незначуще), астенія, незначні алергічні реакції і підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ (особливо АЛТ), рідше гаммаглутатіонтрансферази і лужної фосфатази, білірубину).

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо розрахувати частоту на підставі доступних даних).

Інфекції та інвазії: рідко: тяжкі інфекції, у тому числі сепсис, який може бути летальним.

Як і інші лікарські засоби з імуносупресивними властивостями, лефлюномід може робити пацієнтів більш вразливими до інфекцій, у тому числі спричинених умовно патогенними збудниками. Отже, загальна частота виникнення інфекцій (зокрема риніту, бронхіту і пневмонії) може зростати.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (в тому числі кісти та поліпи)

Ризик розвитку злоякісних захворювань, особливо лімфопроліферативних, збільшується при застосуванні деяких імуносупресивних лікарських засобів.

З боку крові та лімфатичної системи: часто: лейкопенія (кількість лейкоцитів $> 2 \times 10^9/\text{л}$); нечасто: анемія, незначна тромбоцитопенія (тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{л}$); рідко: панцитопенія (ймовірно за антипроліферативним механізмом), еозинофілія; дуже рідко: агранулоцитоз.

Нещодавнє, супутнє або послідовне застосування потенційно мієлотоксичних засобів може супроводжуватись вищим ризиком розвитку гематологічних побічних ефектів.

З боку імунної системи: помірні алергічні реакції, тяжкі анафілактичні/анафілактоїдні реакції, васкуліт, у тому числі шкірний некротичний васкуліт.

З боку обміну речовин: часто: підвищення рівня КФК; нечасто: гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія; рідко: підвищення рівня ЛДГ; частота невідома: зниження рівня сечової кислоти в крові.

З боку психіки: нечасто: тривожність.

З боку нервової системи: часто: парестезія, головний біль, запаморочення, периферична невропатія.

З боку серцево–судинної системи: часто: помірне підвищення артеріального тиску; рідко: виражене підвищення артеріального тиску.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко: інтерстиціальні захворювання легень (включаючи інтерстиціальні пневмонії) з можливим летальним наслідком; частота невідома: легенева гіпертензія.

З боку шлунково–кишкового тракту: часто: коліти (включаючи мікроскопічний коліт, лімфоцитарний коліт та колагенозний коліт), пронос, нудота, блювання, ураження слизової оболонки ротової порожнини (наприклад, афтозний стоматит, виразки в ротовій порожнині), біль у животі; нечасто: порушення смаку; дуже рідко: панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: часто: підвищення показників функції печінки (трансаміназ, особливо АЛТ, рідше – гаммаглутатіонтрансферази і лужної фосфатази, білірубіну); рідко: гепатит, жовтяниця/холестаз; дуже рідко: тяжке ушкодження печінки, наприклад, печінкова недостатність і гострий некроз печінки, які можуть бути летальними.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто: випадіння волосся, екзема, шкірні висипання (у тому числі макулопапульозні висипання), свербіж, сухість шкіри; нечасто: кропив'янка; дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема; частота невідома: системний червоний вовчак, пустулярний псоріаз або загострення псоріазу, реакція на медикаменти з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), виразка шкіри.

З боку опорно–рухового апарату: часто: тендовагініт; нечасто: розрив сухожиль.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: частота невідома: ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: частота невідома: граничне (оборотне) зниження концентрації сперми, показників спермограми та швидкості лінійної прогресивної рухливості.

Порушення загального характеру: часто: анорексія, зниження маси тіла (зазвичай незначуще), астенія.

Активний метаболіт лефлюноміду А 771726 характеризується тривалим періодом напіввиведення – зазвичай від 1 до 4 тижнів. При виникненні тяжких небажаних ефектів лефлюноміду або якщо необхідне швидке виведення А771726 з інших причин, слід проводити процедуру елімінації, описану в розділі «Особливості застосування». Процедуру можна повторити за клінічними показниками. При підозрі на тяжкі імунологічні/алергічні реакції на зразок синдрому Стівенса–Джонсона або синдрому Лайелла проведення повної процедури елімінації обов'язкове.

Повідомлення про очікувані побічні реакції

Повідомлення про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Повідомлення про побічні реакції від співробітників сфери охорони здоров'я надходять згідно з чинним законодавством у сфері обігу лікарських засобів на території України.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в щільно закритому контейнері для захисту від вологи, у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Лефлютаб 10 мг: по 30 таблеток у контейнері з широким горлом та кришкою, що загвинчується, з вологопоглиначем, по 1 контейнеру у картонній пачці.

Лефлютаб 20 мг: по 15 або 30 таблеток у контейнері з широким горлом та кришкою, що загвинчується, з вологопоглиначем, по 1 контейнеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ, Німеччина.

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

48159, Шлебрюггенкамп 15, Мюнстер, Німеччина.