

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лефлуномид Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лефлуномид Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лефлуномид.

Лефлуномид Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг лефлуномида.

Лефлуномид Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг лефлуномида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лефлуномид Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Активная форма ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов (в качестве базисного препарата).
- Активная форма псориатического артрита.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

По поводу рекомендаций по контролю за лечением см. раздел 4.4.

Режим дозирования***Лечение ревматоидного артрита***

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом обычно начинают с нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития нежелательных реакций (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в крови).

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки. При приеме поддерживающей дозы 20 мг 1 раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не уменьшалась. В случае плохой переносимости дозы 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом псориатического артрита также начинается с нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида 1 раз в сутки.

При обоих показаниях терапевтический эффект обычно проявляется через 4 недели и может нарастать в дальнейшем до 4–6 месяцев.

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъема аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне приема препарата см. в разделе 4.4.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лефлуномид Канон у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лефлуномиду или терифлуномиду, или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- нарушения функции печени;
- тяжелый иммунодефицит (например, синдром приобретенного иммунного дефицита [СПИД]);
- серьезные нарушения костномозгового кроветворения, тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом;
- тяжелые неконтролируемые инфекции;
- умеренная или тяжелая почечная недостаточность (ввиду небольшого опыта клинического применения);
- тяжелая гипопроотеинемия (например, при нефротическом синдроме);
- беременность
- репродуктивный возраст у женщин, не использующих надежные методы контрацепции на период лечения лефлуномидом, и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита А771726 остается выше 0,02 мг/л. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом;

- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Общие предостережения

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида (A771726) даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные реакции (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезная нежелательная реакция, или если потребуется быстрое выведение из организма активного метаболита A771726 по какой-либо другой причине, следует применять процедуру ускоренного выведения препарата с использованием активированного угля, как описано в разделе 4.6., и, при клинической необходимости, продолжить или повторить его прием.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного выведения этого метаболита может потребоваться более длительное применение активированного угля.

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

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, пациентам с нарушением функции печени принимать лефлуномид не следует. У пациентов с заболеваниями печени применение лефлуномида не рекомендуется.

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных реакций с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1 раз в месяц в первые 6 месяцев лечения и затем, 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 подъеме АЛТ, превышающем верхнюю границу нормы в 2–3 раза, возможно продолжение приема лефлуномида при снижении дозы с 20 мг до 10 мг при условии тщательного контроля этого показателя.

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 активного метаболита A771726 следует начать применение активированного угля по процедуре ускоренного выведения (см. раздел 4.6.).

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

Гематотоксические и иммунные реакции

У пациентов с наличием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении, 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 раз в месяц в течение первых 6 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, недавно принимавших 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 проведения процедуры ускоренного выведения препарата;
- 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 ускоренного выведения препарата.

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, способствуют тому, что пациенты становятся более восприимчивыми к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибами и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие 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 ускоренного выведения препарата. Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом из-за риска активации инфекции.

Реакции со стороны дыхательной системы

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициальных заболеваний легких. Риск их 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 стать причиной для прекращения терапии лефлуномидом и дальнейшего соответствующего обследования.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях развития 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 нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск развития периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры ускоренного выведения препарата, описанной в разделе 4.6.

Нарушения функции почек

В настоящее время недостаточно опыта для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении лефлуномида пациентам данной категории следует соблюдать осторожность. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида A771726 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 ускоренного выведения препарата. Во время терапии лефлуномидом у пациентов могут развиваться кожные язвы. При подозрении на язвенное поражение кожи, связанное с лефлуномидом, или если кожные язвы сохраняются, несмотря на соответствующую терапию, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения лефлуномида и процедуре полного выведения препарата из организма. Решение о возобновлении применения лефлуномида после развития кожных язв должно основываться на клинической оценке достаточной эпителизации раны.

Артериальное давление

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

Искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция

Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активным метаболитом лефлуномида) возможно искажение результатов определения содержания в сыворотке крови ионизированного кальция в виде ложного снижения данного показателя. Искажение проявляется при использовании определенного оборудования для оценки содержания ионизированного кальция (в частности, анализатора газового состава крови). Таким

образом, снижение уровня ионизированного кальция у пациента, получающего лечение лефлуномидом или терифлуномидом, может не соответствовать действительности. При сомнительных результатах исследования рекомендуется определение концентрации кальция в сыворотке крови с поправкой на уровень общего альбумина.

Рекомендации для мужчин

Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии лефлуномида на сперматозоиды. В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

Отсутствуют подтверждения повышенного риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этой нежелательной реакции не проводили. Для максимального уменьшения возможного риска при планировании беременности, мужчинам необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру ускоренного выведения препарата, описанную в разделе 4.6.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

С гепатотоксичными лекарственными средствами и веществами (включая этанол) или гематотоксичными и иммуносупрессивными лекарственными средствами

Усиление нежелательных реакций 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 ускоренного выведения препарата (см. раздел 4.4.).

С метотрексатом

У некоторых пациентов с ревматоидным артритом (у 5-ти из 30-ти) при одновременном приеме лефлуномида (10–20 мг в сутки) и метотрексата (10–25 мг в неделю) наблюдалось 2–3-кратное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, а у других 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, несмотря на то что 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 активным метаболитом 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 приеме вместе с пищей.

Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

Исследования *in vitro*, проведенные на микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома P₄₅₀ CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Исследование взаимодействия *in vivo* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию активного метаболита А771726.

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

Применение активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации активного метаболита лефлуномида А771726 в плазме крови. Это обусловлено нарушением кишечного-печеночной рециркуляции активного метаболита А771726 и/или его диализом в желудочно-кишечном тракте (см. разделы 4.6. и 4.9.).

Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие *in vivo* активного метаболита 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 неделю).

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

С главным активным метаболитом лефлуномида А771726 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 применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), подтверждающее, что активный метаболит A771726 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 активного метаболита A771726 снижало средние значения $C_{\max}$ и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18 % и 55 % соответственно, что подтверждает то, что активный метаболит A771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*. Поэтому при совместном применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP1A2, такими как дулоксетин, алосетрон, теofilлин 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 применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что активный метаболит A771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на субстраты BCRP и/или транспортирующие органические анионы полипептиды B1 и B3 (OATP1B1/B3)

После применения повторных доз активного метаболита A771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ 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 1 раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства субстратов белка переносчика органических анионов (OATP), особенно ингибиторов ГМГКоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метоторексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в отношении признаков и симптомов, указывающих на 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 применения повторных доз активного метаболита А771726 наблюдалось увеличение средних значений $C_{\max}$ и AUC_{0-24} этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза соответственно) и $C_{\max}$ и AUC_{0-24} 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 противозачаточного средства.

Влияние на варфарин (субстрат CYP2C9)

Применение повторных доз активного метаболита А771726 не оказывает влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что активный метаболит А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при одновременном применении активного метаболита 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 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, хлорохин и гидроксихлорохин), препаратами золота (в/м или перорально), пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессантами (за исключением метотрексата, см. выше). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такая терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергидной токсичности (например, гепатотоксичности или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может ассоциироваться с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований по оценке применения лефлуномида у беременных женщин не проводилось. Однако активный метаболит лефлуномида А771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста, не использующим адекватные способы контрацепции в период лечения лефлуномидом и после окончания лечения до тех пор, пока концентрация активного метаболита лефлуномида А771726 в плазме крови не снизится менее 0,02 мг/мл. До начала лечения лефлуномидом беременность должна быть исключена.

Пациентки должны быть информированы о том, что в случае наступления задержки менструации или при наличии иной причины, предполагающей наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность.

В случае подтверждения наступления беременности врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации активного метаболита А771726 в плазме крови в самом начале задержки менструации с помощью описанной ниже процедуры ускоренного выведения препарата поможет снизить риск, которому подвергается эмбрион со стороны лефлуномида.

При приеме лефлуномида по неосторожности в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры ускоренного выведения препарата с колестирамином значимые пороки развития были выявлены у 5,4 % живых новорожденных в сравнении с 4,2 % таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимавших лефлуномид, и 4,2 % таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется проводить процедуру ускоренного выведения препарата, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций активного метаболита А771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Без процедуры ускоренного выведения препарата в зависимости от концентрации активного метаболита А771726 в плазме до $< 0,02$ мг/л может продолжаться до 2 лет. Первый раз концентрация активного метаболита А771726 в плазме крови определяется по истечении 2-летнего периода ожидания. После этого необходимо определить концентрацию активного метаболита А771726 в плазме крови как минимум через 14 дней.

Процедура ускоренного выведения препарата

После прекращения лечения лефлуномидом:

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

Независимо от выбранной процедуры ускоренного выведения препарата необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом как минимум 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация А771726 в плазме крови будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л, до момента оплодотворения.

Необходимо проинформировать женщин детородного возраста о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут попытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру ускоренного выведения препарата в профилактических целях.

И колестирамин, и активированный уголь может влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не могут обеспечить гарантии контрацепции в период ускоренного выведения препарата с помощью активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лактация

Исследования на животных показали, что лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому женщины в период грудного вскармливания не должны принимать лефлуномид. В зависимости от важности лечения для матери следует решить,

будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Результаты исследований фертильности на животных показали отсутствие влияния на фертильность самцов и самок, однако в исследованиях токсичности повторных доз наблюдалось неблагоприятное воздействие на мужские репродуктивные органы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствует соответствующая информация. Однако, учитывая профиль нежелательных реакций, таких как нарушения со стороны нервной системы, например, головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Инфекции и инвазии

Редко: тяжелые инфекции и сепсис (с возможным летальным исходом). В большинстве таких сообщений пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли повышать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут повышать восприимчивость пациентов к инфекциям, в том числе к оппортунистическим инфекциям. В клинических исследованиях у пациентов, получавших лефлуномид, несколько возрастала частота ринитов, бронхитов и пневмоний, хотя в целом частота инфекций была сопоставима.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Известно, что при применении некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови $> 2 \cdot 10^9/\text{л}$).

Нечасто: анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Редко: лейкопения (количество лейкоцитов в периферической крови $< 2 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилия, панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз.

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: легкие аллергические реакции (включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи), зуд, экзема, сухость кожи, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции, синдром Стивенса-Джонсона (многоформная эритема), токсический эпидермальный некролиз (в полученных сообщениях 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 терапией лефлуномидом не могла быть установлена).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: гипокалиемия.

Частота неизвестна: небольшое повышение липидов, небольшое снижение фосфатов, небольшое повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, гипOURИкемия за счет выведения мочевой кислоты.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Нечасто: нарушения вкусового восприятия, тревога.

Очень редко: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный 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 АЛТ, реже – гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия.

Редко: гепатит, желтуха/холестаз.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, DRESS-синдром (см. раздел 4.4.), язвенные поражения кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5 раз превышающей рекомендуемую суточную дозу, а также об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии нежелательных реакций. Возникающие нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями были диарея, боль в животе, лейкопения, анемия и повышение активности «печеночных» ферментов.

Лечение

В случае передозировки или токсических реакций рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить выведение препарата из организма. Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в сутки в течение 24 часов, снизил концентрацию A771726 в плазме крови примерно на 40 % через 24 часа и на 49–65 % через 48 часов.

Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (в дозе 50 г каждые 6 часов в течение суток) уменьшало концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37 % через 24 часа и на 48 % через 48 часов.

Процедуру ускоренного выведения лефлуномида можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) показали, что главный метаболит лефлуномида А771726 не выводится с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы.

Код АТХ: L04AK01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лефлуномид принадлежит к классу базисных противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. Активный метаболит А771726 в условиях *in vitro* ингибирует вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность активного метаболита А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет ингибирующее действие активного метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что активный метаболит А771726 избирательно связывается с ферментом дигидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство ингибировать этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно активный метаболит А771726 ингибирует 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.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95 % препарата. Максимальные плазменные концентрации активного метаболита А771726 определяются от 1 до 24 ч после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения активного метаболита А771726 (около 2-х недель) использовалась

нагрузочная доза 100 мг в сутки в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации активного метаболита А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-месячный прием препарата. В исследованиях с многократным применением препарата фармакокинетические параметры активного метаболита А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией активного метаболита А771726 и суточной дозой лефлуномида. При приеме суточной дозы 20 мг средние плазменные концентрации активного метаболита А771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

Распределение

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

Биотрансформация

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в активный метаболит А771726 и последующий метаболизм 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* изоферменты СYP вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Элиминация

Выведение активного метаболита А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. Лефлуномид выводится с калом (вероятно, за счет экскреции с желчью) и мочой. Период полувыведения составляет около 2 недель.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика активного метаболита А771726 у пациентов, находящихся на ХАПД, подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение активного метаболита 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 активного метаболита А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых добровольцев, так как одновременно увеличивается объем распределения.

Печеночная недостаточность

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные примерно соответствуют средней возрастной группе.

Дети

Фармакокинетические характеристики у пациентов младше 18 лет не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка таблетки

Винкоат WT-AQ-01012 белый, в том числе:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лефлуномид Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.