

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**03.02.12 № 82**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/12013/01/01**  
**UA/12013/01/02**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**23.12.13 № 1123**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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.

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні імунодепресивні агенти.

Код АТС L04A A13.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

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

Нещодавно перенесене або одночасне лікування гепатотоксичними або гематотоксичними хворобомодифікуючими антиревматичними засобами (наприклад метотрексатом) може призводити до підвищення ризику виникнення серйозних побічних реакцій; таким чином, рішення про початок лікування лефлюномідом слід ретельно зважувати, враховуючи ці аспекти користі/ризиків.

Крім цього, перехід з лефлюноміду на інший ХМАРЗ без подальшої процедури виведення (див. розділ «Особливості застосування») також може підвищувати 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) або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Підвищена чутливість до арахісу, сої.
- Порушення функції печінки.

- Тяжкі імунodefіцитні стани (у т.ч. СНІД).
- Виражені порушення функції кісткового мозку або значуща анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія внаслідок інших причин (окрім ревматоїдного або псоріатичного артриту).
- Тяжкі інфекції.
- Ниркова недостатність помірного або тяжкого 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.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Необхідно перевіряти рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) (або серологічної глутамопіруваттрансферази (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 у подальшому.

### ***Дози***

При ревматоїдному артриті терапія лефлюномідом розпочинається з дози насичення, яка дорівнює 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів. Надалі рекомендована підтримуюча доза, яка при ревматоїдному артриті становить 10–20 мг 1 раз на добу.

Якщо підтримуюча доза 20 мг погано переноситься пацієнтом, дозу можна зменшити до 10 мг 1 раз на добу.

Терапевтичний ефект звичайно 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.

### ***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 (звичайно незначуще), астенія, незначні алергічні реакції і підвищення показників функцій печінки (трансаміназ (особливо АЛТ), рідше гама-ГТ, лужної фосфатази, білірубину).

***Інфекції та інвазії:*** 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 умовнопатогенними 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.

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

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

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

Порушення обміну речовин: підвищення рівня КФК, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, підвищення рівня ЛДГ, зниження рівня сечової кислоти в крові.

З боку психіки: тривожність.

Порушення з боку нервової системи: парестезія, головний біль, запаморочення, периферична невропатія.

Порушення з боку серцево-судинної системи: помірне підвищення артеріального тиску, виражене підвищення артеріального тиску.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: інтерстиціальні захворювання легень (включаючи інтерстиціальні пневмонії) з можливим летальним наслідком.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: пронос, нудота, блювання, ураження слизової оболонки ротової порожнини (наприклад афтозний стоматит, виразки в ротовій порожнині), біль у животі, порушення смакових відчуттів, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: підвищення показників функції печінки (трансаміназ (особливо АЛТ), рідше - гама-ГТ, лужної фосфатази, білірубіну)), гепатит, жовтяниця/холестаз, тяжке ушкодження печінки, наприклад печінкова недостатність і гострий некроз печінки, які можуть бути летальними.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: випадіння волосся, екзема, шкірні висипання (у тому числі макуло-папульозні висипання), свербіж, сухість шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, системний червоний вовчак, пустулярний псоріаз або загострення псоріазу.

Порушення з боку опорно-рухового апарату: тендовагініт, розрив сухожиль.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність.

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

Порушення загального характеру: анорексія, зниження маси тіла (звичайно 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 Лайєлла проведення повної процедури елімінації обов'язкове.

## ***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 умов клінічної необхідності процедуру елімінації можна повторювати. Головний метаболіт лефлюноміду А771726 не піддається діалізу як при проведенні гемодіалізу, так і при проведенні хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (CAPD).

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність***

Ймовірно, що при застосуванні лефлюноміду протягом вагітності його активний метаболіт А771726 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.***

Пацієнтку 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 плоду. 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. Для жінок, які одержують лефлюномід і бажають завагітніти, рекомендована одна із нижчезазначених процедур для того, щоб переконатись, що плід не піддавався впливу токсичних концентрацій А771726 (цільова концентрація нижче 0,02 мг/л).

#### ***Період очікування***

Рівні А771726 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 А771726 у плазмі вимірюють вперше. У подальшому концентрацію А771726 у плазмі необхідно визначити знову після інтервалу щонайменше 14 днів. Якщо обидва значення концентрації в плазмі нижче за 0,02 мг/л, тератогенний ризик не очікується.

#### ***Процедура «елімінації»***

Після припинення лікування лефлюномідом:

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

Однак після застосування будь-якої із процедур елімінації 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 перед тим як вони завагітніють, 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 можуть 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.

### *Лактація*

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.

### *Діти.*

Препарат не застосовують пацієнтам віком до 18 років, оскільки його ефективність і безпеку при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) не встановлено.

### **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 обміркувати 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 звичайно 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 дотримуватися процедури 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.*

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

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

При підвищенні рівнів АЛТ (ГПТС) у 2-3 рази понад верхню межу норми слід розглядати можливість зменшення дози з 20 мг до 10 мг і щотижнево необхідно здійснювати моніторинг. Якщо підвищення рівнів АЛТ (ГПТС) 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 великою 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 з 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.*

Прийом 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 інгібітори фактора некрозу пухлин-альфа, до цього часу не вивчався в рандомізованих дослідженнях (за винятком метотрексату). Ризик, пов'язаний з 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.

Рекомендується з обережністю призначати лефлюномід разом з лікарськими засобами, що не належить до категорії НСПЗЛЗ, але метаболізуються СYP2C9, наприклад фенітоїном, варфарином, фенпрокумоном та толбутамідом.

*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 навіть через тривалий час після переходу (тобто кінетичної взаємодії, токсичної дії на органи).

Так само нещодавно перенесене лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад метотрексатом) може призводити до посилення побічних ефектів; таким чином, 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 і токсичний епідермальний некроліз. 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 можна прийняти, враховуючи захворювання пацієнта та історію хвороби.

*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, і 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 багатоголишевої лейкоенцефалопатії (ПБЛ) у пацієнтів, які серед інших імунодепресантів одержували лефлюномід.

Необхідно розглянути ризик захворювання на туберкульоз. Для пацієнтів з факторами ризику захворювання на туберкульоз необхідно розглянути проведення реакції на туберкулін.

#### *Реакції з боку дихальної системи.*

При терапії лефлюномідом були відзначені випадки інтерстиціального легеневого процесу. Ризик виникнення захворювання зростає при наявності у пацієнта в анамнезі інтерстиціального легеневого процесу. Протягом лікування може виникати гострий початок інтерстиціальних захворювань легень з 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 спостерігалась 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 лікування препаратом і проведення процедури елімінації.

#### *Артеріальний тиск.*

Артеріальний тиск необхідно перевіряти до початку лікування лефлюномідом і періодично в ході лікування.

#### *Репродукція (рекомендації для чоловіків).*

Пацієнтам чоловічої статі слід усвідомлювати можливість токсичної дії на плід з їхнього боку. 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 від 0,02 мг/л, а також після закінчення періоду очікування принаймні в 3 місяці, то 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 змінюватись залежно від клінічних або лабораторних показників.

#### *Лактоза.*

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

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

Існують повідомлення про збільшення протромбінового часу при застосуванні лефлюноміду у поєднанні з варфарином.

Прийом лефлюноміду одночасно з протималярійними препаратами, які застосовують для лікування ревматизму (хлорхінолони, гідроксихлорхінолони), препаратами золота (перорально або внутрішньом'язово), Д-пеніциламіном, азатіоприном та іншими імуносупресивними препаратами (циклоспорином, метотрексатом) дотепер вивчена недостатньо.

Немає даних про несумісність лефлюноміду з іншими препаратами.

Посилення побічних явищ може спостерігатись у разі нещодавнього або супутнього застосування гепатотоксичних або гематотоксичних лікарських засобів або якщо такі лікарські засоби призначають 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.

При проведенні дослідження щодо взаємодії між лефлюномідом та метотрексатом було виявлено підвищення рівня печінкових ферментів.

Пацієнтам, які одержують лефлюномід, не рекомендовано призначати холестирамін або порошок активованого вугілля, оскільки це призводить до швидкого і значущого зниження концентрації в плазмі А771726 (активного метаболіту лефлюноміду). Вважається, що механізмом цього процесу є переривання утилізації в тонкому кишечнику та печінці та/або шлунково-кишковий діаліз А771726.

Пацієнт, який вже одержує нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та/або кортикостероїди, може продовжувати їх застосування після початку лікування лефлюномідом. Ферменти, залучені до метаболізму лефлюноміду, і його метаболіти точно не відомі.

Дослідження взаємодії з циметидином (неспецифічним інгібітором цитохрому Р450) не виявлено значущої взаємодії.

Після супутнього введення однієї дози лефлюноміду пацієнтам, які одержують множинні дози рифампіцину (неспецифічний індуктор цитохрому Р450), пікові рівні А771726 збільшились приблизно на 40 %, тоді як значення АUC значно не змінилось. Механізм цього ефекту незрозумілий.

Дослідження продемонстрували, що А771726 інгібує активність цитохром Р450С9 (СYP2C9). Безпечним виявилось одночасне застосування лефлюноміду та НПЗП, які метаболізуються під дією СYP2C9.

Рекомендується з обережністю призначати супутнє введення лефлюноміду з іншими лікарськими засобами (крім НПВПЛЗ), що метаболізуються під дією СYP2C9, наприклад, фенітоїном, варфарином, фенпрокумоном і толбутамідом.

*In vivo* продемонстрована відсутність взаємодії між лефлюномідом і трифазними контрацептивами.

#### ***Вакцинація***

Даних про ефективність і безпеку вакцинації при лікуванні лефлюномідом не існує. Незважаючи на це, вакцинація атенуйованими вакцинами не рекомендується. При плануванні вакцинації живою атенуйованою вакциною після припинення лікування Лефлютабом необхідно звернути увагу, що період напіввиведення лефлюноміду досить тривалий.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Лефлюномід - базисний препарат для лікування ревматоїдного артриту, що має антипроліферативні властивості. Лефлюномід продемонстрував ефективність на моделях артриту та інших аутоімунних захворювань і при трансплантації, здебільшого при



застосуванні протягом фази сенсibiliзації. Він має імуномодулюючі/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 А771726, який демонструє активність *in vitro*, і вважається відповідальним за терапевтичний ефект.

А771726, активний метаболіт лефлюноміду, інгібує у людини фермент дегідрооротат-дегідрогеназу (ДГОДГ) і демонструє антипроліферативну активність.

#### *Фармакокінетика.*

Лефлюномід швидко перетворюється на активний метаболіт А771726 у ході пресистемного метаболізму (відкриття кільця) в стінці кишечника і в печінці. У ході досліджень з введенням міченого <sup>14</sup>С лефлюноміду трьом здоровим добровольцям не було виявлено незміненого лефлюноміду у плазмі, сечі, фекаліях. Під час інших досліджень незмінений лефлюномід іноді виявляли в плазмі в незначних концентраціях (нг/мл). Єдиним міченим метаболітом, який виявляли в плазмі, був А771726. Цей метаболіт практично повністю відповідальний за активність Лефлютабу *in vivo*.

Дані щодо екскреції, отримані в ході досліджень із застосуванням міченого <sup>14</sup>С лефлюноміду, свідчать, що абсорбується щонайменше 82–95 % лікарського засобу. Період досягнення пікової концентрації А771726 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 А771726 (приблизно 2 тижні) в ході клінічних досліджень для забезпечення швидкого досягнення фази плато для А771726, 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 з ревматоїдним артритом фармакокінетичні параметри А771726 були лінійними для будь-якої дози в інтервалі від 5 до 25 мг. Під час цих досліджень клінічний ефект був тісно пов'язаний з концентрацією А771726 у плазмі та добовою дозою лефлюноміду. При введенні дози 20 мг/добу середня концентрація А771726 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 А771726 екстенсивно зв'язується з білком (альбуміном). Незв'язана фракція А771726 становить близько 0,62 %. Зв'язування А771726 є лінійним у всьому діапазоні терапевтичних концентрацій. Було продемонстровано дещо зменшене і більш варіююче зв'язування А771726 у плазмі пацієнтів з ревматоїдним артритом або хронічною нирковою недостатністю. Обширне зв'язування А771726 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 виявлено такої взаємодії. Подібні дослідження продемонстрували, що ібупрофен і диклофенак не заміщують А771726, хоча як вільна фракція А771726 збільшується в 2–3-рази за наявності толбутаміду. А771726 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 А771726 з білками, його очевидний об'єм розподілу є низьким (приблизно 11 л). Переважного поглинання еритроцитами не зареєстровано.

Лефлюномід метаболізується до первинного (А771726) та великої кількості другорядних, включаючи ТФМА (4-трифторметиланілін) метаболітів. Метаболічна біотрансформація лефлюноміду в А771726 і подальший метаболізм А771726 не контролюються одним ферментом і відбуваються в мікросомальних та цитозольних клітинних фракціях. Дослідження взаємодії із застосуванням циметидину (неспецифічного інгібітору цитохрому Р450) та рифампіцину (неспецифічного індуктора цитохром Р450) демонструють, що *in vivo* ферменти СYP лише незначною мірою беруть участь у метаболізмі лефлюноміду.

Виведення А771726 відбувається повільно і характеризується очевидним кліренсом, що становить приблизно 31 мл/годину. Період напіввиведення у пацієнтів дорівнює приблизно 2-м тижням. Після введення міченої дози лефлюноміду радіоактивна мітка рівною мірою виділялась з фекаліями, ймовірно, шляхом виведення жовчю, і з сечею. А771726 виявляли в сечі та фекаліях через 36 днів після разового введення лікарського засобу. Основними метаболітами в сечі були глюкуроніди, похідні лефлюноміду (головним чином в зразках 0–24 годин) і оксанілова кислота - похідне А771726. Головний компонент, що був наявний у фекаліях - А771726. Пероральне введення пацієнтам суспензії активованого вугілля або холестираміну значно прискорює і збільшує рівень виведення А771726 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.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***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.

***Термін придатності.*** 2,5 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в закритому контейнері для захисту від вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Лефлютаб 10 мг: по 30 або 90 таблеток у контейнері з широким горлом та кришкою, що загвинчується, з вологопоглиначем.

Лефлютаб 20 мг: по 15, 30 або 90 таблеток у контейнері з широким горлом та кришкою, що загвинчується, з вологопоглиначем.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** медак ГмбХ.

#### **Місцезнаходження.**

Феландштрассе 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**