

360 mm

482 mm

LEFNO®
TABLETS/UA
3006600600802A**ІНСТРУКЦІЯ****для медичного застосування лікарського засобу****ЛЕФНО®
(LEFNO®)****Склад:**

діюча речовина: лефлуномід (leflunomide);
1 таблетка містить лефлуноміду 20 мг;
допоміжні речовини: старлак*, повідон, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, колікоат ІR білий ІІ.
* Старлак: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.**Основні фізико-хімічні властивості:** овальні двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті оболонкою.**Фармакотерапевтична група.**

Імуносупресори. Код АТХ L04A A13.

Фармакологічні властивості.**Фармакодинаміка.**

Лефлуномід – це хворобомодифікуючий антиревматичний засіб з антипроліферативними властивостями.

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

In vivo лефлуномід швидко і майже повністю метаболізується до А771726, який активний *in vitro* та вважається відповідальним за терапевтичний ефект. Механізм дії.

А771726, активний метаболіт лефлуноміду, іригнічує людський фермент дигідроорататдегідрогеназу (ДГДОГ) і виявляє антипроліферативну активність.

Фармакокінетика.

Лефлуномід швидко перетворюється на активний метаболіт А771726 шляхом метаболізму першого проходження (відкриттям кільця) у стінках кишечника і печінці. У дослідженні з міченим радіоактивним ізотопом 14C-лефлуномідом у здорових добровольців не було виявлено незміненого лефлуноміду в плазмі, сечі чи фекаліях. В інших дослідженнях різні незміненого лефлуноміду в плазмі крові виявлялися рідко. Сдиним метаболітом, який виявлявся у плазмі крові, був А771726. Цей метаболіт обумовлює головним чином всю активність лефлуноміду в організмі.

Всмоктування

Всмоктується від 82 до 95% дози лефлуноміду. Час досягнення максимальної концентрації А771726 у плазмі крові дуже варіюється: від 1 до 24 годин після разового застосування. Лефлуномід можна приймати з їжею, оскільки об'єм всмоктування при прийомі препарату після їди і натще схожий. У зв'язку з дуже довгим періодом напіввиведення А771726 (приблизно 2 тижні) для забезпечення швидкого досягнення стабільного рівня А771726 застосовувалася навантажувальна доза 100 мг протягом 3 дб. Встановлено, що без застосування навантажувальної дози для досягнення стабільної концентрації у плазмі крові може бути потрібно майже два місяці прийому препарату. Дослідження, в яких вивчали різні дозування препарату продемонстрували, що фармакокінетичні параметри А771726 є лінійними при застосуванні препарату в діапазоні доз від 5 до 25 мг.

У цих дослідженнях клінічний ефект був тісно пов'язаний з концентрацією А771726 у плазмі крові і з добою дозою лефлуноміду. У разі застосування дози 20 мг/добу середня концентрація А771726 у плазмі крові в стадії насичення становить приблизно 35 мкг/мл. У стадії насичення концентрація А771726 у плазмі крові приблизно в 33–35 разів вище в порівнянні із такою при однократному застосуванні препарату.

Розподіл

У плазмі людини А771726 майже повністю зв'язується з білком (альбуміном). Незв'язана фракція А771726 складає близько 0,62%. Зв'язування А771726 є лінійним у межах терапевтичних доз. Зв'язування А771726 виявлялося дещо слабшим і більш варіативним у плазмі крові пацієнтів з ревматоїдним артритом або хронічною нирковою недостатністю. Екстенсивне зв'язування А771726 з білком може призводити до витіснення інших речовин, які значною мірою зв'язуються з білками. Однак результати досліджень взаємодії при зв'язуванні з білками в умовах *in vitro* із застосуванням варфарину у клінічно доцільних дозах взаємодії не показали. Подібні дослідження продемонстрували, що ібупрофен і диклофенак не витісняли А771726, в той час як в присутності толбутаміду незв'язана фракція А771726 зростала в 2–3 рази. А771726 витісняє ібупрофен, диклофенак і толбутамід, проте незв'язана фракція цих засобів зростає лише на 10–50%. Немає свідчень про те, що ці ефекти мають клінічне значення. При значному зв'язуванні з білками А771726 має низький очевидний об'єм розподілу (приблизно 11 літрів). Переважного поглинання еритроцитами не відбувається.

Метаболізм

Лефлуномід метаболізується до одного основного (А771726) і багатьох другорядних метаболітів, включаючи ТФМА (4-трифторметиланілін). Метаболітна біотрансформація лефлуноміду на А771726 і наступний метаболізм А771726 не контролюються одним певним ферментом, і, як було показано, відбувається в мікросомних і цитозольних клітинних фракціях. Результати досліджень взаємодії з застосуванням циметидину (неспецифічного інгібітора цитохрому Р450) і рифампіцину (неспецифічного індуктора цитохрому Р450) вказують на те, що в умовах *in vivo* ферменти СYP беруть участь у метаболізмі лефлуноміду тільки в незначній мірі.

Виведення

Виведення А771726 відбувається повільно і характеризується очевидним кліренсом 31 мл/год. У пацієнтів період напіввиведення становить приблизно 2 тижні. Після застосування міченої радіоуклідом дози лефлуноміду радіоактивність в однаковому обсязі спостерігалася у фекаліях, ймовірно, за рахунок біларного виведення, і в сечі. А771726 продовжував виявлятися в сечі і фекаліях через 36 дб після разового прийому. Основними метаболітами, які виводилися з сечею, були глюкороніди лефлуноміду (головним чином у зразках, відібраних протягом першої доби (0 – 24 год) після прийому препарату) і похідне оксанілової кислоти А771726. Основним компонентом, який виводився з фекаліями, був А771726.

Було показано, що в людини пероральне застосування суспензії порошкоподібного активованого вугілля або холестираміну призводить до швидкого і значного збільшення швидкості виведення А771726 і зменшення його концентрації у плазмі крові (див. розділ «Передозування»). Вважається, що це досягається за рахунок механізму шлунково-кишкового діалізу і/або пригнічення ентерогепатичного метаболічного циклу.

Фармакокінетика при нирковій недостатності

Фармакокінетика А771726 у суб'єктів, які проходили тривалий перитонеальний діаліз (ТПД), виявлялася подібно до фармакокінетики у здорових добровольців. Більш швидке виведення А771726 спостерігалось в суб'єктів, які проходили гемодіаліз, що не асоціювалося з екстрагуванням лікарського засобу з діалізату.

Фармакокінетика при печінковій недостатності

Стосовно лікування пацієнтів з печінковою недостатністю даних немає. Активний метаболіт А771726 значною мірою зв'язується з білками і виводиться за рахунок печінкового метаболізму у секреті з жовчу. Ці процеси можуть порушуватися внаслідок дисфункції печінки.

Фармакокінетика в педіатричних пацієнтів

Пацієнти з масою тіла ≤40 кг займають меншої системної дії (визначається як C₀) А771726 порівняно з дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом.

Фармакокінетика в осіб літнього віку

Дані про фармакокінетику в осіб літнього віку (>65 років) обмежені, проте відповідають даним про фармакокінетику у дорослих людей молодшого віку.

Клінічні характеристики.**Показання.**

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

Лікування активної фази псоріатичного артриту у дорослих.

Нещодавно отримане або одночасне лікування гепатотоксичними або гематотоксичними ХМАРЗ (наприклад метотрекатом) може призводити до підвищення ризику серйозних побічних реакцій; таким чином, початок лікування лефлуномідом слід ретельно розглядати з урахуванням користі/ризиків.

Крім цього, перехід з лефлуноміду на інший ХМАРЗ без проведення процедури виведення (див. розділ «Особливості застосування») також може підвищувати ризик серйозних побічних реакцій, навіть після тривалого періоду після переходу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лефлуноміду (особливо у разі наявності в анамнезі синдрому Стивенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, поліформної еритеми), до основного активного метаболіту терифлунаміду або до інших компонентів препарату;
- порушення функції печінки;
- тяжкі імунодефіцитні стани (у т.ч. ВІЛ-інфекція);
- виражені порушення функції кісткового мозку або виражена анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія внаслідок інших причин (окрім ревматоїдного або псоріатичного артриту);
- інфекції тяжкого перебігу;
- помірна або тяжка ниркова недостатність (через незначний досвід клінічних спостережень у цій групі хворих);
- тяжка гіпопротеїнемія (у т.ч. при нефротичному синдромі);
- вагітність;
- період годування груддю;
- застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійної контрацепції у період лікування та після лікування, у разі якщо рівень активного метаболіту у плазмі крові становить понад 0,02 мг/л.

Необхідно виключити можливість вагітності перед початком лікування лефлуномідом!**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження взаємодій проводилися тільки за участю дорослих пацієнтів.

Посилення побічних реакцій можливе у разі нещодавнього або одночасного з лефлуномідом застосування гепатотоксичних або гематотоксичних препаратів або у разі терапії лефлуномідом без очікування виведення цих препаратів з організму. Таким чином, на початковому етапі застосування лефлуноміду після переходу рекомендується ретельний моніторинг рівня печінкових ферментів і гематологічних показників.

Метотрекат

При одночасному застосуванні лефлуноміду (у дозі від 10 до 20 мг на добу) з метотрекатом (у дозі від 10 до 25 мг на тиждень) спостерігалось підвищення рівнів печінкових ферментів у 2–3 рази. Підвищені рівні ферментів повернулися до норми з продовженням прийому обох лікарських

засобів, або після припинення прийому лефлуноміду.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом не було виявлено фармакокінетичної взаємодії між лефлуномідом (у дозі від 10 до 20 мг на добу) і метотрекатом (у дозі від 10 до 25 мг на тиждень).

Вакцинація

Клінічних даних про ефективність і безпеку вакцинації у період застосування лефлуноміду немає, однак вакцинація живими вакцинами не рекомендована. Слід враховувати тривалий період напіввиведення лефлуноміду, коли планується введення живої вакцини після припинення застосування лікарського засобу.

Варфарин та інші кумаринові антикоагулянти

Повідомлялося про підвищення протромбінового часу при сумісному застосуванні лефлуноміду з варфарином. Виявлено фармакодинамічну взаємодію варфарину з метаболітом А771726. Тому при застосуванні варфарину або іншого кумаринового антикоагулянту хворими, що отримують лефлуномід, необхідно проводити ретельний моніторинг МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

НПЗІ/кортикостероїди

Пацієнти, які вже отримували нестероїдні протизапальні засоби (НПЗІ) та/або кортикостероїди, можуть продовжувати їх застосування одночасно з лефлуномідом.

Холестирамін, активоване вугілля

Пацієнтам, які приймають лефлуномід, не рекомендується лікування холестираміном або порошкоподібним активованим вугіллям, оскільки це призводить до швидкого і значного зменшення концентрації А771726 (активного метаболіту лефлуноміду) в плазмі крові. Вважається, що механізм цього явища обумовлений порушенням рециркуляції метаболіту А771726 у печінці і тонкій кишці та/або порушенням його шлунково-кишкового діалізу.

Інгібітори та індуктори СYP450

Дослідження інгібування *in vitro*, проведені на мікросомах печінки людини свідчать про те, що цитохром Р450 (СYP) 1A2, 2C19 і 3A4 бере участь в метаболізмі лефлуноміду. Дослідження взаємодії лефлуноміду і циметидину (неспецифічного слабкого інгібітору цитохрому Р450) продемонструвало відсутність істотного впливу на експозицію метаболіту А771726.

Після одночасного застосування одноразової дози лефлуноміду суб'єктам, які отримували багаторазові дози рифампіцину (неспецифічного індуктору цитохрому Р450), спостерігалось збільшення приблизно на 40% пікових рівнів А771726, тоді як показник АUC (площа під кривою концентрація-час) істотно не змінився. Механізм цього ефекту невідомий.

Вплив лефлуноміду на інші препарати**Пероральні контрацептиви**

У здорових жінок добровольців, які приймали лефлуномід одночасно із трифазними пероральними контрацептивами, що містили 30 мкг етиніластрадіолу, не виявлено зниження контрацептивного ефекту останніх і фармакокінетика метаболіту А771726 знаходилася в межах прогнозованих діапазонів. Фармакокінетичні взаємодії з пероральними контрацептивами спостерігали у А771726.

Отримані результати досліджень щодо фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з А771726 (основний метаболіт лефлуноміду) повинні бути враховані для лефлуноміду, оскільки подібні взаємодії не можуть бути виключені для пацієнтів, що отримують лефлуномід в рекомендованих дозах.

Вплив на репалгінді (субстрат СYP2C8)

Після застосування повторних доз метаболіту А771726 спостерігалось зростання середніх значень C_{max} і АUC репалгінді (в 1,7 і 2,4 рази відповідно) що свідчить про те, що А771726 є інгібітором СYP2C8 *in vivo*. Таким чином, рекомендується спостерігати за пацієнтами, які на фоні терапії лефлуномідом отримують лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP1A2 (наприклад, дулоксетин, алосетрон, теофілін і тизанідин), на фоні терапії лефлуномідом, оскільки може спостерігатись зниження їх ефективності.

Вплив на кофеїн (субстрат СYP1A2)

Після застосування повторних доз метаболіту А771726 спостерігалось зменшення середніх значень C_{max} і АUC кофеїну (СYP1A2 субстрату) на 18% і 55% відповідно, що підтверджує припущення, що метаболіт А771726 може бути слабким індуктором СYP1A2 *in vivo*. Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP1A2 (наприклад, дулоксетин, алосетрон, теофілін і тизанідин), на фоні терапії лефлуномідом, оскільки може спостерігатись зниження їх ефективності.

Вплив на субстрати транспортера органічних аніонів 3 (OAT3)

Після застосування повторних доз метаболіту А771726 спостерігалось збільшення середніх значень C_{max} і АUC цефакролу (в 1,43 і 1,54 рази відповідно), що підтверджує, що А771726 є інібітором OAT3 *in vivo*. Тому при одночасному застосуванні субстратів OAT3, таких як цефакрол, бензилпеницилін, ципрофлоксацин, індаметацин, кетопрофен, фуросемід, циметидин, метотрекат, зидовудин, рекомендується дотримуватись обережності.

Вплив на субстрати білка стійкості раку молочної залози (BCRP) і/або субстрати поліпептидів В1 і В3, що переносять органічні аніони (OATP1B1/B3)

Після застосування повторних доз метаболіту А771726 спостерігалось збільшення середніх значень C_{max} і АUC розувастатину (в 2,65 і 2,51 рази відповідно). При цьому не відзначалося помітного впливу збільшеної плазмової експозиції розувастатину на активність ГМГ-КоА-редуктази. При одночасному застосуванні із лефлуномідом доза розувастатину не повинна перевищувати 10 мг один раз на добу. Щодо інших субстратів BCRP (наприклад, метотрекстату, толотекану, сульфасалазину, даунорубіцину, доксорубіцину) і сімейства субстратів OATP, особливо інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симаастатину, атрорастватину, правастватину, метотрекстату, нателгіндіу, репалгіндіу, рифампіцину), слід також дотримуватись обережності при їх спільному застосуванні із лефлуномідом. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак і симптомів, що вказують на збільшення експозиції цих лікарських засобів, і у таких пацієнтів слід розглянути питання про зменшення дози цих лікарських засобів.

Вплив на пероральні протизапальні засоби (які містять 0,03 мг етиніластрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу)

Після застосування повторних доз метаболіту А771726 спостерігалось збільшення середніх значень C_{max} і АUC₀₋₂₄ етиніластрадіолу (в 1,58 і 1,54 рази відповідно) і C_{max} і АUC₀₋₂₄ левоноргестрелу (в 1,33 і 1,41 рази відповідно). Хоча не очікується небажаного впливу цієї взаємодії на ефективність пероральних протизапальних засобів, рекомендується враховувати тип застосовуваного перорального протизапального засобу.

Вплив на варфарин (субстрат СYP2C9)

Застосування повторних доз метаболіту А771726 не впливають на фармакокінетику S-варфарину, що вказує на те, що метаболіт А771726 не є інібітором або індуктором ізоферменту СYP2C9. Однак при одночасному застосуванні метаболіту А771726 з варфарином спостерігалось 25%-е зниження максимальних значень МНВ у порівнянні з такими при прийомі одного варфарину. Тому при одночасному застосуванні з варфарином слід ретельно контролювати МНВ.

Особливості застосування.

Не рекомендується одночасне застосування гепатотоксичних або гематотоксичних ХМАРЗ (наприклад, метотрекстату).

Активний метаболіт лефлуноміду А771726 має тривалий період напіввиведення, який зазвичай складає від 1 до 4 тижнів. Можуть виникати серйозні небажані ефекти (наприклад, гепатотоксичність, гематотоксичність або алергічні реакції, див. нижче) навіть тоді коли лікування лефлуномідом було припинено. Таким чином, при виникненні таких токсичних ефектів або з будь-якої іншої причини метаболіт А771726 слід швидко вивести з організму і провести процедуру вимивання. Ця процедура може повторюватись залежно від клінічних побіток.

Процедури вимивання та інші рекомендовані дії у разі бажаної або незапланованої вагітності наведено у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Реакції з боку печінки

Повідомлялося про рідкісні випадки тяжкого ураження печінки, у т.ч. з летальним наслідком, під час лікування лефлуномідом. Більшість цих випадків виникала протягом перших 6 місяців лікування. При цьому часто виявляли одночасне лікування іншими гепатотоксичними лікарськими засобами.

Необхідним є моніторинг та своєчасне дотримання рекомендацій щодо їх сумісного застосування.

Рівні АЛТ (ГПТС) слід перевіряти перед початком застосування лефлуноміду із такою самою регулярністю, як і проведення розгорнутого аналізу крові (1 раз на 2 тижні), протягом перших 6 місяців лікування і через кожні 8 тижнів надалі.

При підвищенні рівнів АЛТ (ГПТС) в 2–3 рази вище верхньої межі норми слід розглянути можливість зменшення дози лефлуноміду з 20 мг до 10 мг. Рівні АЛТ (ГПТС) необхідно визначати щотижнє. Якщо рівень АЛТ (ГПТС) тривалий час перевищує вдвічі верхню межу норми або якщо виявлено трикратне підвищення даного показника, прийом лефлуноміду слід припинити і розпочати процедуру вимивання. Після припинення прийому лефлуноміду рекомендується продовжувати моніторинг рівня печінкових ферментів доти, доки дані показники не повернуться до норми.

У зв'язку з можливим виникненням додаткових гепатотоксичних ефектів рекомендується уникати вживання алкоголю під час лікування лефлуномідом. Оскільки активний метаболіт лефлуноміду А771726 значною мірою зв'язується з білками і виводиться за рахунок печінкового метаболізму і секретії жовчі, передбачається підвищення рівнів А771726 у плазмі крові пацієнтів із гіпопротеїнемією. Лефлуномід протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою гіпопротеїнемії або порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Гематологічні реакції

Результатом рівнів АЛТ перед початком лікування лефлуномідом, а також 1 раз на 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування і 1 раз на 8 тижнів надалі слід проводити розгорнутий аналіз крові, включаючи визначення лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів.

У пацієнтів з анемією, лейкопенією і/або тромбоцитопенією, а також у пацієнтів із порушенням функції кісткового мозку або у пацієнтів з ризиком пригнічення функції кісткового мозку існує підвищений ризик гематологічних розладів. При виникненні таких ефектів слід розглядати можливість виведення препарату (див. нижче) з метою зменшення рівнів А771726 у плазмі крові.

У разі виникнення тяжких гематологічних ефектів, включаючи панцитопенію, прийом лефлуноміду та будь-яких імносупресивних препаратів слід припинити і розпочинати процедуру виведення лефлуноміду.

Поєднання з іншими способами лікування

Застосування лефлуноміду з протималарійними засобами, які призначають при ревматичних захворюваннях (наприклад, за хлорохіном і гідроксихлорохіном), препаратами золота для внутрішньом'язового або перорального прийому, D-пеніциламіном, азатиоприном та іншими імносупресивними засобами, включаючи альфа-інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF) (за винятком метотрекстату; див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») до цього часу не досліджувалося. Ризик, пов'язаний з комбінованою терапією, особливо при довготривалому лікуванні, невідомий. Оскільки така терапія може призводити до додаткової або навіть взаємодіючої токсичної дії (наприклад, гепато- або гематотоксичності), поєднання з іншими ХМАРЗ (наприклад, з метотрекатом) не рекомендується.

Перехід на інші способи лікування

Оскільки лефлуномід на довгий час залишається в організмі, перехід на інший ХМАРЗ (наприклад, метотрекат) без проведення процедури вимивання препарату (див. нижче) може підвищити ймовірність додаткових ризиків навіть після тривалого періоду після переходу (кінетична взаємодія, токсичний вплив на органи).

Так само нещодавнє лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрекатом) може призводити до посилення побічних реакцій. Таким чином, починати лікування лефлуномідом необхідно після ретельної оцінки користі/ризиків, а на початковому етапі після переходу рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта.


Реакції з боку шкіри

У разі виникнення виразкового стоматиту прийом лефлуноміду слід припинити.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки синдрому Стивенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та DRESS-синдрому у пацієнтів, які лікувалися лефлуномідом. У разі виникнення реакцій з боку шкіри і/або слизових оболонок, які можуть асоціюватися з розвитком вищезазначених реакцій з боку шкіри, прийом лефлуноміду і/або слизових оболонок, які можуть асоціюватися з розвитком вищезазначених реакцій з боку шкіри, прийом лефлуноміду і/або слизових оболонок, які можуть асоціюватися з розвитком вищезазначених реакцій, слід припинити і негайно розпочати процедуру вимивання лефлуноміду. У таких випадках важливе значення має повне виведення препарату. Повторне застосування лефлуноміду таким хворим протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про випадки пустульозного псоріазу і загострення псоріазу після застосування лефлуноміду. За необхідності може бути розглянуто

Lefno® 20 mg/UA/Ф

 BHIWADI		PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME: INSERT- LEFNO 20 MG TABLETS-UKRAINE		COUNTRY: UKRAINE	
MATERIAL CODE: 4000660	A/W CODE: 30066006000802A	DIMENSION: OPEN SIZE: 360 X 482 MM	
SPECIFICATIONS: PAPER BIBLE		BOOKLET SIZE	

