

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан от  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

ЛЕФНО®

#### **Международное непатентованное название**

Лефлуномид

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Лефлуномид

Код АТХ L04AA13

#### **Показания к применению**

Лефлуномид показан для лечения взрослых пациентов с:

- ревматоидным артритом, активная фаза
- псориатическим артритом, активная фаза.

Недавнее или одновременное лечение гепатотоксическими или гематотоксическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), например, метотрексатом, может привести к повышенному риску серьезных побочных реакций, следовательно, начало лечения лефлуномидом должно быть тщательно продумано в отношении аспектов пользы / риска.

Более того, переход с лефлуномида на другой БМАРП без выполнения процедуры вымывания также может увеличить риск серьезных побочных реакций, даже через длительное время после перехода.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность (особенно предыдущий синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема) к действующему веществу, основному активному метаболиту терифлуномиду или любому из вспомогательных веществ препарата
- тяжелые иммунодефицитные состояния, в том числе СПИД
- тяжелые нарушения функции печени
- выраженные нарушения костномозгового кроветворения или анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин (кроме ревматоидного и псориатического артрита)
- инфекции тяжелого течения
- умеренная или тяжелая почечная недостаточность
- тяжелая гипопротеинемия, в том числе, при нефротическом синдроме
- беременность и период лактации
- женщины репродуктивного возраста, которые не применяют надежной контрацепции в период лечения или после лечения, при условии, что уровень активного метаболита А771726 в плазме крови составляет более 0,02 мг/л
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

В период приема ЛЕФНО® не рекомендуется вакцинация живыми вакцинами.

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Одновременный прием гепатотоксических или гематотоксических БМАРП (например, метотрексата) не рекомендуется.

Перед началом лечения ЛЕФНО® нужно проверить артериальное давление крови и в дальнейшем периодически его проверять.

#### ***Гематологические и иммунные реакции***

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушениями функции костного мозга или риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нарушений. Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также 1–2 раза в месяц в течение первых 6 мес лечения и затем — каждые 6–8 нед. 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 препаратов после окончания лечения лефлуномидом без периода «вымывания»;
- 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 «вымывания».

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.

#### *Совместное применение с другими видами лечения*

В настоящее время еще нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохин и гидроксихлорохин), вводимыми в/м или перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами, включая альфа-ингибиторы фактора некроза опухолей (за исключением метотрексата). Неизвестен риск, связанный с назначением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичность), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексат) нежелательны.

Совместное введение терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется, так как лефлуномид является исходным соединением терифлуномида.

Перед началом лечения все пациенты должны быть проверены на наличие активного и неактивного (латентного) *туберкулеза*. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с туберкулезом в анамнезе из-за риска его реактивации.

#### *Артериальное давление*

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

#### *Деторождение (рекомендации для мужчин)*

Пациенты мужского пола должны знать о возможной токсичности для плода, передаваемой через отца. Необходимо также обеспечить надёжную контрацепцию во время лечения. Специальных данных о риске токсичности для плода, передаваемом через отца, нет. Для сведения к минимуму возможного риска мужчинам, желающим иметь ребёнка, может потребоваться прекращение приёма ЛЕФНО® и приём холестирамина по 8 г, 3 раза в день, в течение 11 дней или по 50 г порошка активированного угля, 4 раза в день, в течение 11 дней. Вначале измеряют концентрацию активного метаболита А771726 в плазме крови. Через 14-дневную плазменную концен-

трацию А771726 определяют вновь. Когда обе концентрации ниже 0,02 мг/л и после не менее, чем 3 месячного периода выжидания риск фетотоксичности очень мал.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных средств, или когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «вымывания».

#### ***Метотрексат***

Хотя, в целом, нет необходимости в периоде выжидания 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***

Не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой вакциной после отмены лефлуномида следует учитывать его длительный период полувыведения.

#### ***Варфарин***

Сообщалось о случаях повышения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. В клинко – фармакологическом исследовании наблюдалось фармакодинамическое взаимодействие варфарина с А771726 (см. ниже). Поэтому при одновременном применении варфарина и лефлуномида рекомендуется тщательный контроль МНО (международного нормализованного отношения).

#### ***НПВП / глюкокортикостероиды***

Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и / или глюкокортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

#### ***Влияние других лекарственных средств на лефлуномид***

##### ***Холестирамин или активированный уголь***

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

#### ***Ингибиторы и индукторы CYP450***

*In vitro* исследования, проведенные в микросомах печени человека, подтвердили, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома Р450 (CYP 1A2, CYP 2C19 и CYP 3A4). Исследование взаимодействия *in vivo* лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором изоферментов цитохрома Р450) показало отсутствие значимого влияния циметидина на системную экспозицию А771726. После приема однократной дозы лефлуномида добровольцам, принимавшим

многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450), максимальные концентрации А771726 в крови возрастали примерно на 40 %, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

#### Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства

##### *Пероральные контрацептивы*

Одновременный прием женщинами ЛЕФНО® совместно с трёхфазными, пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, не снижает контрацептивный эффект, а фармакокинетика активного метаболита А771726 остается в прогнозируемых пределах.

##### *Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)*

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений максимальной плазменной концентрации  $C_{\max}$  и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором CYP2C8 *in vivo*. Поэтому рекомендуется проведение наблюдения за пациентами, одновременно принимающими лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP2C8, таких как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, так как при этом возможно увеличение их системной экспозиции.

##### *Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)*

Применение повторных доз А771726 снижало средние значения  $C_{\max}$  и AUC кофеина (субстрата CYP1A2) на 18% и 55% соответственно, что подтверждает то, что А771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*.

Поэтому при совместном применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента, такими как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин, следует соблюдать осторожность, так как это может привести к снижению эффективности этих лекарственных средств.

##### *Влияние на субстраты транспортера органических анионов 3 (TOA3)*

После повторных дозы А771726 наблюдалось увеличение средних значений  $C_{\max}$  и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором TOA3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов TOA3, таких как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

##### *Влияние на субстраты BCRP (белок устойчивости к раку груди) и / или транспортирующие органические анионы полипептиды В1 и В3 (ТОА ПВ1 / В3)*

После повторных доз А771726 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 HMG-СоА редуктазы. При одновременном

применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Для других субстратов BCRP (например, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) и семейства субстратов белка переносчика *органических анионов* (ТОА П), особенно ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) 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 о снижении дозы этих лекарственных средств.

*Влияние на пероральные противозачаточные средства (содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)*

После повторных доз 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 противозачаточного средства.

*Влияние на варфарин*

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако, при одновременном применении 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.

Применение ЛЕФНО® совместно с противомаларийными препаратами, используемыми при ревматических заболеваниях (например, хлорохин и гидроксихлорохин), с золотом для внутримышечного или перорального введения, Д-пеницилламином, азатиоприном и прочими иммуносупрессивными средствами (за исключением метотрексата) до настоящего времени не изучалось. Риск, сопряженный с комбинированной терапией, в особенности, с длительной, неизвестен.

### ***Специальные предупреждения***

Возможны тяжёлые нежелательные эффекты даже после прекращения лечения ЛЕФНО®, связанные с длительным периодом полувыведения активного метаболита лефлуномида А771726 (от 1 до 4 недель). В случае развития токсичности, или если по каким-либо другим причинам требуется быстро вывести А771726 из организма, необходимо провести процедуру вымывания. При клинической необходимости эту процедуру можно повторить. Процедуры по вымыванию и другие рекомендуемые меры на случай запланированной или непреднамеренной беременности описаны в разделе «Во время беременности или лактации». В случае язвенного стоматита прием ЛЕФНО® нужно прекратить

### *Реакции со стороны печени*

Во время лечения ЛЕФНО® регистрировались редкие случаи тяжёлого поражения печени, в том числе с летальным исходом (большинство случаев наблюдалось в первые 6 месяцев лечения), зачастую при одновременном применении других гепатотоксических лекарственных средств. Необходимо строгое соблюдение рекомендаций по мониторингу. В случае увеличения АЛТ (ГПТ) в 2-3 раза по сравнению с верхним пределом нормы может потребоваться снижение дозы с 20 мг до 10 мг и еженедельный контроль активности ферментов. Если более чем двукратное превышение верхнего предела нормы АЛТ (ГПТ) сохраняется или же, если превышение верхнего предела нормы АЛТ более чем троекратное, тогда ЛЕФНО® нужно отменить и начать процедуры по вымыванию его из организма. После отмены ЛЕФНО® мониторинг печёночных ферментов рекомендуется продолжать до тех пор, пока уровни печёночных ферментов не нормализуются.

В связи с возможностью аддитивных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздерживаться от приёма алкоголя в ходе лечения ЛЕФНО®.

Поскольку активный метаболит лефлуномида А771726 очень хорошо связывается с белками и выводится из организма в ходе метаболизма в печени с помощью билиарной секреции, вероятно, что плазменные уровни А771726 у больных с гипопроотеинемией будут повышены. ЛЕФНО® противопоказан пациентам с тяжелой гипопроотеинемией или нарушением функции печени.

### *Переход на другое лечение*

Поскольку ЛЕФНО® долго находится в организме, перевод больного на другой БМАРП (например, метотрексат) без проведения процедуры вымывания может повысить риск развития тяжелых побочных явлений даже по истечении длительного времени с момента перевода (например, кинетические взаимодействия, органная токсичность).

Недавнее лечение гепатотоксическими или гематотоксическими БМАРП (например, метотрексатом) может привести к повышению риска развития тяжелых побочных эффектов, поэтому введение лечения ЛЕФНО® необходимо тщательно взвесить с учетом пользы и риска, и в первое время после перехода на другую терапию рекомендуется проводить более строгий мониторинг.

### *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 и немедленно начать процедуру «вымывания».

Пустулезный псориаз и ухудшение псориаза были зарегистрированы после применения лефлуномида. Отмена лечения может рассматриваться с учетом болезни пациента и истории болезни.

## *Инфекции*

Известно, что подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами препараты делают пациентов более восприимчивыми к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции. Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжёло и требуют раннего и интенсивного лечения. В случае развития тяжёлых, неконтролируемых инфекций может понадобиться прерывание лечения лефлуномидом и начать процедуру «вымывания».

Редкие случаи *прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии* (ПМЛ) были зарегистрированы у пациентов, получавших лефлуномид с другими иммунодепрессантами.

## *Реакции дыхательных путей*

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса а также редкие случаи легочной гипертензии. Риск 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 служить причиной для прекращения терапии лефлуномидом и дальнейшего обследования.

## *Периферическая нейропатия*

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема 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 вымывания препарата, описанной в разделе «*Во время беременности или лактации*».

## *Колит*

Колит, в том числе микроскопический колит, был зарегистрирован у пациентов, получавших лефлуномид. У пациентов, получающих лечение лефлуномидом с необъяснимой хронической диареей, следует проводить соответствующие диагностические процедуры.

## *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 ионизированного кальция у пациента, получающего лечение лефлуномидом или терифлуномидом, может не соответствовать действи-

тельности. При сомнительных результатах исследования рекомендуется определение концентрации кальция в сыворотке крови с поправкой на уровень общего альбумина.

#### *Во время беременности или лактации*

Активный метаболит лефлуномида A771726 вызывает тяжёлые дефекты развития, поэтому препарат ЛЕФНО® противопоказан во время беременности.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции в ходе лечения и в течение 2 лет после окончания лечения (см. *Период выжидания*) или до 11 дней после окончания лечения (см. *Процедура вымывания*).

Процедуры по выведению лекарства для быстрого снижения концентрации активного метаболита лефлуномида в крови могут уменьшить угрозу, которую соединение представляет для плода.

Прежде, чем начать лечение ЛЕФНО®, нужно исключить беременность. Необходимо предупредить больных, что в случае любой задержки менструации или при наличии любой другой причины, позволяющей предположить наличие беременности, им нужно сразу же сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность. Если он окажется положительным, то врач и больная должны обсудить риск, которому подвергается беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации активного метаболита в крови с помощью описанной ниже процедуры выведения лекарственного средства из организма при первой же задержке менструации может снизить риск, которому подвергается плод со стороны лефлуномида.

Женщинам, находящимся на лечении ЛЕФНО® и желающим забеременеть, рекомендуется проводить одну из следующих процедур для того, чтобы быть уверенными в том, что плод не подвергнется воздействию токсичных концентраций A771726 (целевая концентрация ниже 0,02 мг/л).

#### *Период выжидания*

Ожидается, что в течение длительного времени концентрация A771726 в плазме крови может превышать 0,02 мг/л. Ожидается, что его концентрация уменьшается до уровня ниже 0,02 мг/л по истечении 2 лет после прекращения лечения ЛЕФНО®.

Первый раз плазменную концентрацию A771726 измеряют по истечении 2-летнего периода выжидания. Далее, не ранее, чем через 14-дневный период нужно вновь измерить плазменную концентрацию A771726. Если оба измерения показали концентрацию ниже 0,02 мг/л, то тератогенного риска не ожидается.

#### *Процедура вымывания*

После прекращения лечения ЛЕФНО®:

- холестирамин принимают в дозе 8 г 3 раза в день, в течение 11 дней,
- в качестве альтернативы принимают по 50 г порошка активированного угля, 4 раза в день, в течение 11 дней.

После любой из процедур вымывания необходимы контроль с помощью двух отдельных тестов с интервалом не менее 14 дней и соблюдение полу-

торамесячного периода выжидания между первым показателем плазменной концентрации ниже 0,02 мг/л и оплодотворением.

Женщин детородного возраста нужно ставить в известность о необходимости соблюдения 2-летнего периода выжидания после прекращения лечения ЛЕФНО® прежде, чем им можно будет забеременеть. Если период выжидания продолжительностью около 2 лет в условиях надёжной контрацепции неприемлем, можно посоветовать профилактическую процедуру вымывания.

Холестирамин и активированный уголь могут влиять на всасывание эстрогенов и прогестогенов, поэтому надёжность контрацепции пероральными препаратами во время процедуры вымывания с помощью холестирамина или порошка активированного угля не может быть гарантирована. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому женщины в период грудного вскармливания не должны принимать лефлуномид.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

В случае возникновения побочных эффектов, таких как головокружение, способность больного к концентрации внимания и адекватным реакциям может быть нарушена. В таких случаях больному нужно воздержаться от управления автомобилем и рабочими механизмами.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Лечение препаратом ЛЕФНО® должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного и псориатического артрита.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или глутаматпируваттрансферазы (ГПТ) в сыворотке и полный анализ клеток крови, в том числе, дифференцированный анализ лейкоцитов и тромбоцитов, должны быть проверены одновременно и с одинаковой частотой:

- перед началом терапии ЛЕФНО®
- каждые две недели в течение первых шести месяцев лечения
- каждые 8 недель после этого.

Лечение начинается с насыщающей дозы, которая составляет 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. В дальнейшем рекомендуемая поддерживающая доза при ревматоидном артрите составляет 20 мг 1 раз в сутки. При плохой переносимости поддерживающую дозу снижают до 10 мг 1 раз в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения пациентов с псориатическим артритом в активной фазе составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Терапевтический эффект начинает проявляться через 4 недели от начала лечения и может усиливаться в течение 4 - 6 месяцев.

### **Особые группы пациентов**

#### ***Дети***

Препарат не рекомендуется для пациентов младше 18 лет, так как его эффективность и безопасность при лечении ювенильного ревматоидного артрита не установлены.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Нет никаких рекомендаций относительно дозировки препарата для больных с почечной недостаточностью легкой степени.

*Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекции дозы для пациентов старше 65 лет.

**Метод и путь введения**

Таблетки принимают внутрь, проглатывая целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание препарата ЛЕФНО®.

**Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

*Симптомы:* диарея, боль в животе, тошнота, рвота, изменения функции печени, анемия, лейкоцитемия.

*Лечение:* применение холестирамина или активированного угля в целях ускорения выведения препарата из организма. Холестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в день в течение 24 ч, снизил уровень содержания А771726 в плазме крови примерно на 40% через 24 ч и на 49–65% - через 48 ч. Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 ч в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита А771726 в плазме на 37% через 24 ч и на 48% - через 48 ч.

Процедуру вымывания можно повторять при наличии клинических показаний. Первичный метаболит ЛЕФНО® А771726 не диализируется.

**Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Частота случаев классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); очень редко ( $< 1/10,000$ ), включая отдельные случаи, неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Часто*

- лейкопения (число лейкоцитов  $> 2 \times 10^9/\text{л}$ )
- легкие аллергические реакции, зуд, экзема, сухость кожи, сыпь, усиленное выпадение волос
- снижение массы тела
- головная боль, головокружение, парестезия
- повышение артериального давления

- диарея, тошнота, рвота, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе, колит, включая микроскопический колит
- повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно особенно, АЛТ, реже – гамма-глутамилтрансфераза (гамма - ГТ), щелочной фосфатазы, билирубина
- тендосиновит
- астения

#### *Нечасто*

- анемия, тромбоцитопения (число тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ )
- крапивница
- гипокалиемия
- нарушение вкусового восприятия, беспокойство
- разрыв сухожилия

#### *Редко*

- панцитопения, лейкопения (число лейкоцитов  $< 2 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия
- интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальный пневмонит) с возможным летальным исходом
- гепатит, желтуха / холестаз
- развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными. В большинстве таких сообщений пациенты получали другую иммуносупрессивную терапию и помимо ревматического заболевания имели сопутствующие заболевания, которые могли увеличивать предрасположенность пациентов к инфекциям.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции.

Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

#### *Очень редко*

- тяжелые анафилактические / анафилактоидные реакции, васкулит, в том числе кожный некротический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
- периферическая нейропатия
- панкреатит
- тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными
- агранулоцитоз

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

#### *Неизвестно*

- легочная гипертензия

- гиперлипидемия, гипофосфатемия, повышение ЛДГ, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), гипоурикемия
- кожная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
- почечная недостаточность
- нельзя исключать незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности

Известно, что при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск злокачественных новообразований, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

## **Дополнительные сведения**

### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - лефлуномид 20.0 мг,

*вспомогательные вещества*: старлак, повидон К-30, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный, очищенный тальк, \*\* Opadry KB White, вода очищенная.

\*\*Состав оболочки Opadry KB White: макрогол (ПЭГ) привитый сополимер поливинилового спирта, 1-винил-2-пирролидон-винилацетатный сополимер, титана диоксид (E171), каолин, натрия лаурилсульфат.

### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из алю-алю фольги. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности

***Условия хранения***

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд., Индия

СП 289 (А), РИИКО Индл. Ареа Чопанки, Бхивади (Радж.)

Тел.: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

[info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд., Индия

СП 289 (А), РИИКО Индл. Ареа Чопанки, Бхивади (Радж.)

Тел.: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

[info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)»,

г. Алматы, улица Хаджи Мукана, 22/5, БЦ «Хан-Тенгри»

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

[phv@kusum.kz](mailto:phv@kusum.kz)