

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### ЭЛАФРА

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:** ЛП-000804

**Торговое наименование препарата:** ЭЛАФРА

**Международное непатентованное наименование:** лефлуномид

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой.

#### **Состав:**

Одна таблетка содержит

*Действующее вещество:* лефлуномид - 10 мг или 20 мг;

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 80,0 мг или 160,0 мг, гипролоза низкозамещенная - 5,0 мг или 10,0 мг, винная кислота - 3,0 мг или 6,0 мг, натрия лаурилсульфат - 0,5 мг или 1,0 мг, магния стеарат - 1,5 мг или 3,0 мг.

*Состав оболочки:* поливиниловый спирт - 1,3656 мг или 2,7312 мг, титана диоксид - 0,9600 мг или 1,9200 мг, тальк - 0,6000 мг или 1,2000 мг, лецитин 0,0600 мг или 0,1200 мг, камедь ксантановая - 0,0144 мг или 0,0288 мг.

#### **Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, круглой формы - для дозировки 10 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, круглой формы с односторонней риской - для дозировки 20 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** Иммунодепрессивное средство.

**Код АТХ:** L04AA13

## **Фармакологическое действие**

### ***Фармакодинамика***

Препарат ЭЛАФРА является базисным противоревматическим препаратом, обладающим антипролиферативным, иммуномоделирующим, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 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.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Абсорбция***

Абсорбция препарата составляет 82-95% и не зависит от приема пищи. Период достижения стабильной концентрации А771726 в плазме крови составляет приблизительно 2 месяца ежедневного приема, при условии, что в начале лечения не применяется ударная доза. Учитывая длительный период

полувыведения ( $T_{1/2}$ ) А771726, нагрузочная доза 100 мг использовалась в течение 3 дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния концентрации А771726 в плазме крови. Фармакокинетические параметры А771726 имеют линейную зависимость при применении в дозах от 5 мг до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект тесно связан с концентрацией А771726 в плазме крови и суточной дозой лефлуномида. При применении в дозе 20 мг/сут средние концентрации А771726 в плазме крови при стационарном состоянии имели значение 35 мкг/мл. Концентрация препарата в плазме крови при многократном приеме повышается в 33-35 раз по сравнению с однократным приемом.

#### *Распределение*

В плазме А771726 быстро связывается с альбумином. Несвязанная фракция А771726 составляет 0,62 %. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

#### *Метаболизм*

Лефлуномид быстро метаболизируется в кишечной стенке и печени до одного главного (А771726) метаболита и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлуорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях.

#### *Выведение*

Выведение А771726 медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. В плазме, моче и кале определяются следовые количества лефлуномида. Лефлуномид выводится через кишечник (вероятно за счет билиарной экскреции) и почками.  $T_{1/2}$  - около 2 недель.

#### *Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью*

Фармакокинетика А771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД), подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение А771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией А771726 в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения.

#### *Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью*

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

#### *Фармакокинетика у детей*

Фармакокинетические характеристики у пациентов моложе 18 лет не изучались.

#### *Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста*

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

### **Показания к применению**

Как базисный препарат для лечения взрослых пациентов с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и замедления развития структурных повреждений суставов.

Активная форма псориатического артрита.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к лефлуномиду, терифлуномиду или любому из вспомогательных веществ препарата;
- одновременное применение лефлуномида и терифлуномида (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения функции печени;

- тяжелые иммунодефицитные состояния (например, СПИД);
- серьезные нарушения костномозгового кроветворения или тяжелая анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом;
- тяжелые, неконтролируемые инфекции;
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (ввиду ограниченного опыта клинического применения);
- выраженная гипопропротеинемия (например, при нефротическом синдроме);
- беременность; репродуктивный возраст у женщин, не исключающих возможность забеременеть в период лечения лефлуноmidом; после завершения приёма препарата женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока концентрация активного метаболита A771726 в плазме крови остается выше 0,02 мг/л (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Перед началом лечения лефлуноmidом необходимо исключить беременность;
- период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- мужчины, получающие лечение лефлуноmidом должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии лефлуномида на сперматозоиды. Во время лечения лефлуноmidом необходимо использовать надежные способы контрацепции для партнерши (см. раздел «Особые указания»);
- возраст пациентов до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности у этой группы пациентов);
- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как в препарате содержится лактоза).

## **С осторожностью**

- у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких, см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с легкой и умеренной степенью выраженности анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении или нарушениями костномозгового кроветворения (в том числе, в анамнезе); у пациентов, недавно получавших или получающих одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; у пациентов с не связанными с ревматоидным артритом значимыми отклонениями от нормы гематологическими показателями до начала лечения лефлуномидом (требуется частый гематологический контроль, см. раздел «Особые указания»);
- возраст старше 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической нейропатии, см. раздел «Особые указания»);
- почечная недостаточность легкой степени (ограниченный опыт клинического применения).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

Клинические исследования применения лефлуномида у беременных женщин не проводились. Однако, A771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказывать вредное влияние на плод у человека. Применение лефлуномида противопоказано при беременности и женщинам репродуктивного возраста, не исключаяющим возможность забеременеть в период лечения препаратом и какое-то время после прекращения его применения (период «ожидания» или сокращенный период «отмывания», см. ниже).

Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения.

Пациенток необходимо информировать о том, что, как только происходит задержка менструации или есть иная причина предполагать наличие беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы провести обследование для исключения беременности. В случае подтверждения наличия беременности врач должен обсудить с пациенткой возможный риск, которому подвергается беременность. Возможно, что быстрое снижение концентрации A771726 в плазме крови с помощью описанной ниже процедуры его выведения поможет при первой задержке менструации снизить риск, которому подвергается эмбрион.

При приеме по неосторожности в первом триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры «отмывания» с применением колестирамина, 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 следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л), так как по имеющимся данным концентрация активного метаболита в плазме крови ниже 0,02 мг/л обладает минимальным тератогенным риском.

#### *Период «ожидания»*

Можно ожидать, что концентрация A771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. Первый раз концентрация A771726 в плазме крови

определяется по истечении двухлетнего периода «ожидания». После этого необходимо определять концентрацию А771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней.

#### *Процедура «отмывания»*

После прекращения лечения лефлуномидом применяют:

- колестирамин в дозе 8 г 3 раза/сут в течение 11 дней;
- или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза/сут в течение 11 дней).

Независимо от выбранной процедуры «отмывания», необходимо определить концентрацию метаболита А771726 в плазме крови 2 раза с интервалом, как минимум, 14 дней и выждать до момента оплодотворения 1,5 месяца с того момента, когда концентрация А771726 в плазме крови впервые будет зафиксирована ниже 0,02 мг/л.

Необходимо проинформировать женщин репродуктивного возраста о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут пытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать пройти процедуру «отмывания» в профилактических целях.

И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные контрацептивные средства не дают стопроцентной гарантии в период «отмывания» с применением колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

#### *Период грудного вскармливания*

Исследования на животных показали, что лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому применение лефлуномида в период грудного вскармливания противопоказано. В зависимости от важности лечения для матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или



будет начато лечение лефлуномидом, а грудное вскармливание будет прекращено.

### **Способ применения и дозы**

Применение препарата должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита.

При *ревматоидном артрите* лечение обычно начинают с приема нагрузочной дозы 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития реакций (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в плазме крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет от 10 мг до 20 мг 1 раз в сутки. При приеме дозы 20 мг 1 раз в сутки с первого дня 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.

При *псориатическом артрите* в начале лечения препарат также применяют в нагрузочной дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг 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 с нарушением функции почек:* имеющегося в настоящее время опыта недостаточно, чтобы дать специальные рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида A771726 имеет высокое сродство к белкам.

*Пациенты с нарушениями функции печени:* рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости

повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне приема препарата приведены в разделе «Особые указания».

*Пациенты до 18 лет*

Данные по эффективности и безопасности у этой группы пациентов отсутствуют.

*Пациенты старше 65 лет:* коррекции дозы не требуется для этой группы пациентов.

#### Способ применения

Внутрь, глотая целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

#### **Побочное действие**

По данным ВОЗ нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных установить частоту возникновения не представлялось возможным).

*Со стороны иммунной системы:*

Часто: легкие аллергические реакции (включая макуло-папулезную сыпь и другие виды сыпи), зуд, экзема, сухость кожных покровов, усиленное выпадение волос.

Нечасто: крапивница.

Очень редко: серьезные анафилактические или анафилактоидные реакции; синдром Стивенса-Джонсона (многоформная эритема); токсический эпидермальный некролиз (в настоящее время взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена, но не может быть исключена); васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинно-следственная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:*

Редко: развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными. В большинстве таких случаев 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.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования:*

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

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

Часто: лейкопения, (количество лейкоцитов в крови  $>2000$ /мкл).

Нечасто: анемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов в крови менее 100 000/мкл).

Редко: лейкопения (количество лейкоцитов в крови  $<2000$ /мкл), эозинофилия, панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз.

Недавнее предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических нежелательных эффектов.

*Со стороны нервной системы:*

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Нечасто: нарушение вкусового восприятия, беспокойство.

Очень редко: периферическая нейропатия.

*Со стороны обмена веществ и питания:*

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: гипокалиемия.

Частота неизвестна: незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия, незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), незначительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), гипоурикемия за счет урикурического эффекта.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и органов средостения:*

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

*Со стороны сосудов:*

Часто: повышение артериального давления.

Частота неизвестна: легочная гипертензия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

Часто: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит или изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе, колит (включая микроскопический колит).

Очень редко: панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов (чаще - АЛТ, реже - гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)), гипербилирубинемия.

Редко: гепатит, желтуха/холестаз.

Очень редко: тяжелые поражения печени (печеночная недостаточность, острый некроз печени), которые могут быть фатальными.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

Частота неизвестна: дискоидная красная волчанка, пустулёзный псориаз или обострение псориаза, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»).

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:*

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

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

*Со стороны половых органов и молочной железы:*

Частота неизвестна: незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности.

*Общие реакции и реакции в месте введения:*

Часто: астения.

### **Передозировка**

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

*Лечение*: в случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в сутки в течение 24 ч, снизил концентрацию A771726 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 крови на 37% - через 24 ч и на 48% - через 48 ч.

Данные процедуры «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) указывают, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных ЛС и веществ (включая этанол) или гематотоксичных и иммуносупрессивных ЛС, или когда прием этих ЛС начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. раздел «Особые указания»).

*С метотрексатом*

У некоторых (5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом 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 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 в целом нет необходимости в периоде «ожидания» при переходе с приёма лефлуномида на приём метотрексата, рекомендуется тщательный контроль активности «печёночных» ферментов в плазме крови в начале лечения после перевода пациента с приема лефлуномида на прием метотрексата.

### *С варфарином*

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

### *Вакцинация*

Нет никаких клинических данных относительно эффективности и безопасности вакцинации, проводимой на фоне терапии лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живыми вакцинами после отмены лефлуномида следует учитывать его длительный  $T_{1/2}$ .

### *С пищей:*

Степень абсорбции лефлуномида не нарушается при его одновременном приёме с пищей.

### *Влияние приёма других ЛС на лефлуномид*

Исследования *in vitro*, проведённые на микросомах печени человека показали, что в метаболизме лефлуномида участвуют изоферменты цитохрома Р450 СYP1A2, СYP2C19 и СYP3A4.

Исследование взаимодействия *in vivo* лефлуномида и циметидина (неспецифического слабого ингибитора изоферментов цитохрома Р450) показало отсутствие существенного влияния циметидина на системную экспозицию А771726.

После приёма однократной дозы лефлуномида субъектам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450), максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) А771726 в плазме крови возрастали примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC)

существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Следует учитывать возможность продолжения повышения концентрации лефлуномида в крови у пациентов, одновременно принимающих многократные дозы лефлуномида и рифампицина.

Применение колестирамина или активированного угля приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 в плазме крови, что обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции А771726 и/или его диализа в желудочно-кишечном тракте.

#### *Влияние лефлуномида на другие ЛС*

#### Субстраты транспортного белка резистентности рака молочной железы (BCRP):

Хотя наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие А771726 с субстратами BCRP (розувастатин), 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 взаимодействию ЛС было продемонстрировано отсутствие значимого лекарственного взаимодействия между лефлуномидом и трехфазными пероральными контрацептивными средствами. В исследовании, где здоровые добровольцы женского пола принимали лефлуномид совместно с трехфазными пероральными контрацептивными препаратами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в свой обычный диапазон. Наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие контрацептивных средств с А771726 (см. ниже).

Были проведены исследования по фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям метаболита А771726. Так как указанные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены при применении лефлуномида в рекомендованных дозах, представленные ниже



результаты исследований и рекомендации следует принимать во внимание у пациентов, получающих лечение лефлуноmidом.

#### Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений  $C_{\max}$  в плазме крови и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором изофермента CYP2C8 *in vivo*. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, одновременно принимающими лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон), так как в этом случае возможно увеличение их системной экспозиции.

#### Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)

Применение повторных доз А771726 снижало средние значения  $C_{\max}$  и AUC кофеина (на 18 % и 55 %, соответственно), что подтверждает то, что А771726 может быть слабым индуктором изофермента CYP1A2 *in vivo*. Поэтому при совместном применении с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP1A2 (например, дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин), следует соблюдать осторожность, так как это может приводить к уменьшению эффективности этих ЛС.

#### Субстраты транспортера органических анионов 3 (OAT3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений  $C_{\max}$  и AUC цефаклора (в 1,43 и 1,54 раза соответственно), подтверждающее, что А771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении лефлуноmidа и субстратов OAT3 (например, индометацин, кетопрофен, фуросемид, цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, циметидин, метотрексат, зидовудин) рекомендуется соблюдать осторожность.

*Субстраты ВСРР и/или транспортирующие органические анионы полипептиды В1 и В3 (ОАТР1В1/В3)*

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений  $C_{\max}$  и АUC розувастатина (в 2,65 и 2,51 раза, соответственно). Однако не наблюдалось заметного влияния этого эффекта на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении доза розувастатина не должна превышать 10 мг 1 раз в сутки. Для других субстратов ВСРР (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства субстратов белка переносчика органических анионов (ОАТР), особенно ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метотрексата, натеглинида, репаглинида, рифампицина) следует также соблюдать осторожность при их совместном применении. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов, указывающих на увеличение системной экспозиции этих лекарственных средств, также, у этих пациентов следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы таких лекарственных средств.

*Пероральные контрацептивные средства (содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела)*

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений  $C_{\max}$  и АUC<sub>0-24</sub> этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза, соответственно) и  $C_{\max}$  и АUC<sub>0-24</sub> левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза, соответственно), однако нежелательного воздействия этого взаимодействия на эффективность пероральных контрацептивных средств не ожидается. Рекомендуется учитывать тип перорального контрацептивного средства.

*Влияние на варфарин (субстрат СYP2C9)*

Повторные дозы А771726 не оказывают влияния на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента СYP2C9. Однако при одновременном применении

A771726 и варфарина наблюдалось снижение на 25% максимальных значений МНО по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому, при одновременном применении лефлуномида с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

#### *Другие взаимодействия*

Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) 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, хлорохином и гидроксихлорохином), 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 такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергидной токсичности (например, гепатотоксичности или токсического воздействия на кровь), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее предшествующее, одновременное или последующее применение потенциально миелотоксичных агентов может ассоциироваться с большей степенью риска развития нарушений со стороны крови.

#### **Особые указания**

Препарат ЭЛАФРА может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (например, метотрексата) без соответствующего проведения процедуры «отмывания» может увеличить возможность

возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность). Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению числа побочных явлений, поэтому начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата.

Перед началом лечения препаратом ЭЛАФРА необходимо помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, ранее получавших другие базисные средства для лечения ревматоидного артрита, которые обладают гепато- и гематотоксическими действиями. Поэтому при возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру «отмывания».

Поскольку активный метаболит лефлуномида - А771726 связан с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается, что концентрация А771726 в плазме крови может повышаться у пациентов с гипопроотеинемией.

Вследствие длительного  $T_{1/2}$  активного метаболита лефлуномида - А771726, даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные реакции (например гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или если потребуются быстрое выведение из организма А771726 по какой-либо другой причине, следует применять колестирамин или активированный уголь, как описано в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», и, при клинической необходимости, продолжить или повторить прием одного из них.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции для достижения быстрого и эффективного очищения организма может потребоваться более длительное применение колестирамина или активированного угля.

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

### ***Реакции со стороны печени***

Поскольку активный метаболит лефлуномида - А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится путем метаболизма в печени и секретируется с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие, у пациентов с нарушением функции печени применение лефлуномида противопоказано. У пациентов с заболеванием печени применение лефлуномида не рекомендуется.

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

До начала терапии лефлуномидом, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения и впоследствии через каждые 6-8 недель следует проверять активность АЛТ.

*Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности АЛТ*

При подтвержденном 2-3-кратном превышении верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг/сут может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем. Если

2-3-кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется неподтвержденное повышение активности АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен.

Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует начать применение колестирамина или активированного угля по схеме «отмывания» (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя (этанола) при лечении лефлуномидом.

### ***Гематопоэтические и иммунные реакции***

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, 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 1-2 раза 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 ЛС или ЛС с токсическим воздействием на кровь, а также при приеме этих ЛС после окончания лечения лефлуномидом без периода «отмывания»;
- 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 препарата ЭЛАФРА и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру «отмывания».

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, делают пациентов 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 «отмывания».

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.

### ***Реакции со стороны дыхательной системы***

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск его возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциально летальным исходом, которые могут возникать остро во время лечения лефлуномидом. Такие симптомы, как кашель и одышка могут служить причиной прекращения приема лефлуномида и дальнейшего соответствующего обследования.

### ***Периферическая нейропатия***

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая после прекращения применения лефлуномида разрешалась, но у некоторых пациентов сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет могут повысить риск развития периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациентов, принимающих лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лефлуномидом и проведении процедуры выведения препарата, описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

### ***Почечная недостаточность***

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек. При применении лефлуномида у пациентов данной группы 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 об очень редких случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции



с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием препарата ЭЛАФРА и немедленно начать процедуру «отмывания». Необходимо достигнуть полного выведения препарата из организма. В подобных случаях повторное назначение препарата противопоказано.

### ***Артериальное давление***

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

### ***Рекомендации для мужчин***

Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при применении лефлуномида мужчинами. Экспериментальные исследования на животных по оценке специфического риска этого нежелательного действия не проводились. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания». В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг и 20 мг.

По 30 таблеток во флаконы полимерные. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

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

В недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении указанного на упаковке срока годности!

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Предприятие-производитель/организация, принимающая претензии**

Владелец РУ/ упаковщик:

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

Ул. Ероилор № 1А, Отопень, Румыния

Производитель:

Хаупт Фарма МюнстерГмбХ, Германия,

48159, Мюнстер, Шлеебрюггенкамп, 15.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Ромфарма», Россия,

121596, г. Москва, ул. Горбунова д. 2, стр. 204.

тел./факс: (495) 269-00-39.