

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**ЛЕФНО®  
(LEFNO®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* leflunomide

1 таблетка містить лефлуноміду 20 мг;

*допоміжні речовини:* старлак\*, повідон, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, полікоат ІР білий ІІ.

\*Старлак: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Імуносупресори. Код АТС L04A A13.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Активна фаза ревматоїдного артриту у дорослих пацієнтів; активна фаза псоріатичного артриту.

Нещодавно перенесене або одночасне лікування гепатотоксичними або гематотоксичними хворобомодифікуючими антиревматичними засобами (ХМАРЗ) (наприклад метотрексатом) може призводити до підвищення ризику виникнення серйозних побічних реакцій; таким чином, початок лікування лефлуномідом слід ретельно зважувати з урахуванням цих аспектів користі/ризиків.

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

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до лефлуноміду (особливо в анамнезі із синдромом Стівенса-Джонсона, токсичним епідермальним некролізом, поліформною еритемою) або до інших компонентів препарату.

Порушення функції печінки.

Тяжкі імунодефіцитні стани (у т. ч. СНІД).

Виражені порушення кістково-мозкового кровотворення або виражена анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія внаслідок інших причин, не пов'язаних із ревматоїдним чи псоріатичним артритом.

Інфекції тяжкого перебігу.

Помірна або тяжка ниркова недостатність (через незначний досвід клінічних спостережень у цій групі хворих).

Тяжка гіпопротеїнемія (у тому числі при нефротичному синдромі).

### **Спосіб застосування та дози.**

Лефлуномід призначають як хворобомодифікуючий антиревматичний засіб (ХМАРЗ). Лікування лефлуномідом має призначати і контролювати фахівець, з досвідом лікування ревматоїдного і псоріатичного артриту.

Одночасно і з однаковою періодичністю слід перевіряти рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) або глутамопіруваттрансферази сироватки крові (ГПТС), виконувати розгорнутий аналіз крові, включаючи диференційний аналіз лейкоцитів і тромбоцитів:

– до початку застосування лефлуноміду;

– 1 раз на 2 тижні протягом 6 місяців лікування;

– 1 раз на 8 тижнів після проведення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування лефлуномідом розпочинають з насичувальної дози, яка становить 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів. Далі рекомендується підтримуюча доза, яка становить при ревматоїдному артриті 20 мг 1 раз на добу. Якщо підтримуюча доза 20 мг погано переноситься пацієнтом, дозу можна зменшити до 10 мг 1 раз на добу.

За необхідності застосування дози 10 мг слід приймати таблетки з відповідним вмістом діючої речовини. Рекомендована підтримуюча доза для лікування пацієнтів з псоріатичним артритом в активній фазі становить 20 мг 1 раз на добу.

Терапевтичний ефект починає проявлятися через 4-6 тижнів від початку лікування і може посилюватися протягом 4-6 місяців. Як правило, препарат слід приймати тривалий час.

Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, та запивати достатньою кількістю води. Ступінь абсорбції лефлуноміду не залежить від прийому їжі.

### **Побічні реакції.**

Класифікація передбачуваної частоти побічних явищ: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); непоширені ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ); рідко поширені ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ ); дуже рідко поширені ( $\leq 1/10\ 000$ ), включаючи поодинокі повідомлення.

У кожній групі за частотою побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх тяжкості.

*Інфекції та інвазії:* рідко поширені – тяжкі інфекції, включаючи сепсис (у тому числі випадки з летальним наслідком).

Як і інші імуносупресори, лефлуномід може збільшити чутливість хворих до різного роду інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції.

Таким чином, може зрости ризик розвитку інфекцій, зокрема риніту, бронхіту та пневмонії.

*Доброякісні новоутворення, злоякісні новоутворення та неспецифічні (кісти та поліпи)* При застосуванні деяких імуносупресорів підвищується ризик виникнення злоякісних новоутворень, зокрема лімфопроліферативних.

*З боку системи крові:* поширені – лейкопенія (лейкоцити  $\square 2$  г/л); непоширені – анемія, тромбоцитопенія; рідко поширені – панцитопенія, лейкопенія (лейкоцити  $\square 2$  г/л), еозинофілія; дуже рідко поширені – агранулоцитоз.

Нещодавнє, супутнє або наступне застосування потенційно мієлотоксичних агентів може бути пов'язане з більшим ступенем ризику гематологічних ефектів.

*З боку імунної системи:* поширені – алергічні реакції легкого ступеня; дуже рідко поширені анафілактичні /анафілактоїдні реакції, васкуліти (включаючи шкірний некротизуючий васкуліт).

*З боку обміну речовин:* поширені – зростання рівня креатинінфосфокінази; непоширені – гіпокаліємія, гіперліпідемія гіпофосфатемія; рідко поширені – зростання рівня лактат-дегідрогенази; невідомо (поодинокі повідомлення) – зниження вмісту сечової кислоти.

*Психічні порушення:* непоширені – тривожний стан.

*З боку нервової системи:* поширені – парестезії, головний біль, запаморочення; дуже рідко поширені – периферичні нейропатії.

*З боку серцево-судинної системи:* поширені – помірне підвищення артеріального тиску; рідко поширені – значне підвищення артеріального тиску.

*З боку дихальної системи:* рідко поширені – інтерстиціальна пневмонія (у тому числі випадки з летальним наслідком).

*З боку травного тракту:* поширені – діарея, нудота, блювання, біль у животі, ураження слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит, виразки); рідко поширені – порушення смаку; дуже рідко поширені – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* поширені – зростання рівня печінкових трансаміназ (особливо аланінамінотрансферази (АлАТ)), рідше – зростання рівня гама-глутатіон- трансферази і лужної фосфатази, гіпербілірубінемія; рідко поширені – гепатит, жовтяниця, холестаза; дуже рідко поширені – тяжкі ураження печінки, такі як печінкова недостатність або гострий некроз печінки (у тому числі випадки з летальним наслідком).

*З боку шкіри та придатків:* поширені – підвищене випадання волосся, екзема, шкірні висипання (у тому числі макуло-папульозний висип), свербіж, сухість шкіри; рідко поширені – кропив'янка; дуже рідко поширені – поліформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку кісткового-м'язової системи:* поширені – тендосиновіїти; непоширені – розрив сухожиль.

*З боку сечовидільної системи:* невідомо – ниркова недостатність.

*З боку репродуктивної системи:* невідомо (поодинокі повідомлення) – зниження кількості та рухливості сперматозоїдів (оборотне).

*Загальні порушення:* поширені – анорексія, втрата ваги (як правило, незначна), астенія.

Активний метаболіт лефлуноміду, А771726, характеризується тривалим періодом напіввиведення, зазвичай від 1 до 4 тижнів. При виникненні тяжких небажаних ефектів лефлуноміду або якщо необхідне швидке виведення А771726 з інших причин, слід проводити процедуру елімінації, описану в розділі «Особливості застосування». Процедуру можна повторити за клінічними показниками. При підозрі на тяжкі імунологічні /алергічні реакції на зразок синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лайелла проведення повної процедури елімінації обов'язкове.

### ***Передозування.***

*Симптоми:* біль у животі, блювання, нудота, діарея, зростання біохімічних показників функції печінки, анемія, лейкопенія, свербіж та висип.

*Лікування:* рекомендовано для прискорення виведення (елімінації) препарату з організму вживати перорально холестирамін або активоване вугілля. Тривалість терапії визначається індивідуально залежно від клінічної картини.

Процедуру елімінації можна повторювати при наявності клінічних показань.

Немає потреби у проведенні гемодіалізу чи хронічного перитонеального діалізу, оскільки у дослідженнях було показано, що первинний метаболіт лефлуноміду А771 726 не діалізується.

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

#### ***Вагітність***

Є підозри на те, що активний метаболіт лефлуноміду, А771726, спричиняє тяжкі дефекти розвитку плода при застосуванні препарату у період вагітності.

#### **Препарат протипоказаний у період вагітності!**

Не призначають жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійної контрацепції у період лікування або після лікування за умови, що рівень активного метаболіту становить більше 0,02 мг/мл. Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції протягом 2 років після закінчення лікування препаратом (див. «період очікування» у розділі «Особливості застосування») або до 11 днів після закінчення лікування (див. скорочений «період елімінації» у розділі «Особливості застосування»).

#### **Необхідно виключити можливість вагітності перед початком лікування лефлуномідом!**

Хвору слід попередити, що у випадку затримки менструації або при наявності інших ознак, що вказують на настання вагітності, вона має негайно повідомити про це лікаря з метою діагностики вагітності. Якщо тест виявиться позитивним, лікар має зважити ризик, якого може зазнати вагітна, приймаючи препарат, і повідомити про це пацієнтку. При першій затримці місячних можна зменшити ризик для плода через приймання лефлуноміду шляхом призначення процедури елімінації лефлуноміду з організму.

Жінкам, які приймають лефлуномід і бажають завагітніти, рекомендують виконати одну з процедур елімінації (див. «Особливості застосування») лефлуноміду з метою максимального зменшення можливого токсичного впливу А771726 на плід (концентрація А771726, нижча за 0,02 мг/л, вважається пов'язаною з мінімальним ризиком для плода).

#### ***Лактація***

Лефлуномід і його метаболіти можуть потрапляти у грудне молоко. У зв'язку з цим жінкам, які годують груддю, протипоказаний прийом лефлуноміду.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують дітям (ефективність і безпека застосування при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) не встановлені).

### ***Особливості застосування.***

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

Активний метаболіт лефлуноміду, А771726, має довгий період напіввиведення, який, як правило, складає від 1 до 4 тижнів. Можуть виникати серйозні небажані дії (наприклад гепатотоксична дія, гематотоксична дія або алергійні реакції; див. нижче) навіть у тому випадку, якщо лікування лефлуномідом було припинено. Таким чином, при виникненні таких токсичних дій або з будь-якої іншої причини слід провести процедуру виведення. Ця процедура може повторюватися залежно від клінічних потреб.

Процедури виведення та інші рекомендовані дії у випадку бажаної або незапланованої вагітності наведені у розділі «Вагітність».

#### *Реакції з боку печінки*

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

Рівні АЛТ (ГПТС) слід перевіряти перед початком застосування лефлуноміду, а також 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 після його закінчення.

При підвищенні рівнів АЛТ (ГПТС) в 2-3 рази понад верхню межу норми слід розглядати можливість зменшення дози від 20 мг до 10 мг і щотижнево повинен здійснюватися моніторинг. Якщо підвищення рівнів АЛТ (ГПТС) більше 2 разів понад верхню межу норми триває або якщо має місце підвищення рівнів АЛТ більше 3 разів понад верхню межу норми, то прийом лефлуноміду слід припинити і розпочати процедуру виведення. Рекомендується продовжувати моніторинг печінкових ферментів після припинення лікування лефлуномідом до повернення рівнів печінкових ферментів до норми.

У зв'язку з можливим виникненням додаткових гепатотоксичних ефектів рекомендується уникати вживання алкоголю під час лікування лефлуномідом.

#### *Гематологічні реакції*

Разом з контролем рівнів АЛТ, перед початком лікування лефлуномідом, а також 1 раз на 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування і 1 раз на 8 тижнів після його закінчення має проводитися розгорнутий аналіз крові, включаючи диференційний аналіз лейкоцитів і тромбоцитів.

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

У випадку виникнення тяжких гематологічних ефектів, включаючи панцитопенію, прийом препарату і будь-яке одночасне мієлосупресивне лікування слід припинити і розпочинати процедуру виведення лефлуноміду.

#### *Перехід на інші способи лікування*

Оскільки лефлуномід на довгий час залишається в організмі, перехід на інший ХМАРЗ (наприклад метотрексат) без проведення процедури виведення може підвищити ймовірність виникнення додаткових ризиків навіть після тривалого періоду після переходу (тобто кінетичної взаємодії, токсичної дії на органи). Так само нещодавно перенесене лікування гепатотоксичними або гематотоксичними лікарськими засобами (наприклад метотрексатом) може призводити до посилення побічних дій; таким чином, початок лікування лефлуномідом необхідно ретельно зважувати з урахуванням цих аспектів користі/ризиків, а на початковому етапі після переходу рекомендується здійснення уважливішого моніторингу.

#### *Реакції з боку шкіри*

У випадку виразкового стоматиту прийом лефлуноміду слід припинити.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, які лікувалися лефлуномідом. Щойно виникають реакції з боку шкіри і/або слизової оболонки, які дають привід для підозри розвитку таких тяжких реакцій, прийом препарату Лефн<sup>®</sup> і будь-яких інших лікарських засобів, які ймовірно, можуть бути пов'язаними з виникненням таких реакцій, слід припинити, і негайно розпочинати процедуру виведення лефлуноміду. У таких випадках важливе значення має повне виведення, а повторне застосування лефлуноміду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

### *Інфекційні захворювання*

Відомо, що лікарські засоби з імуносупресивними властивостями, подібні до лефлуноміду, можуть спричиняти у пацієнтів більшу схильність до інфекційних захворювань, включаючи опортуністичні інфекційні захворювання. Інфекційні захворювання можуть бути більш тяжкими, і, таким чином, можуть вимагати раннього та інтенсивного лікування. У випадку виникнення тяжких неконтрольованих інфекційних захворювань може потребуватися призупинення лікування лефлуномідом і проведення процедури виведення.

Повідомлялося про рідкісні випадки прогресуючої мультифокальної лейкоцеребральної дистрофії (ПМЛД) у пацієнтів, які отримували лефлуномід разом з іншими імуносупресивними засобами.

Пацієнти з туберкульозною реактивністю мають підлягати ретельному моніторингу через ризик реактивації туберкульозу.

### *Реакції з боку дихальної системи*

Повідомлялося про інтерстиціальний легеневий процес під час лікування лефлуномідом (див. розділ «Побічні ефекти»). Інтерстиціальний легеневий процес являє собою потенційно фатальний розлад, який може виникати у гострій формі під час терапії. Такі симптоми з боку легень як кашель і ускладнене дихання можуть бути причиною припинення терапії і, залежно від ситуації, проведення подальшого обстеження.

### *Артеріальний тиск*

Артеріальний тиск слід перевіряти перед початком лікування лефлуномідом і періодично після його проведення.

### **Період «очікування»**

Можна очікувати, що концентрація А771726 у плазмі крові буде вище 0,02 мг/л протягом тривалого періоду. Вважається, що його концентрація зменшується до рівня нижче 0,02 мг/л через 2 роки після припинення лікування лефлуномідом.

Уперше концентрація А771726 у плазмі крові вимірюється після закінчення дворічного періоду очікування.

Повторно концентрація А771726 у плазмі крові визначається як мінімум через 14 днів. Якщо величина обох вимірів нижче 0,02 мг/л, не очікується тератогенного ризику.

### **Процедура «елімінації» (виведення)**

Після припинення лікування лефлуномідом призначають:

- холестирамін по 8 г перорально 3 рази на добу протягом 11 днів;
- як альтернатива перорально по 50 г активованого вугілля, подрібненого в порошок, приймати 4 рази на добу протягом 11 днів.

Тривалість процедури може змінюватися залежно від клінічних або лабораторних показників.

Незалежно від обраного способу елімінації препарату, до моменту запліднення слід двічі, з інтервалом щонайменше 14 днів, перевіряти концентрацію А771726 у плазмі, після чого зачекати із заплідненням протягом 45 днів з моменту, коли в аналізі вперше зафіксована концентрація А771726 нижче 0,02 мг/л.

Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що перед настанням вагітності необхідно перечекати 2 роки після відміни препарату. Якщо період очікування приблизно 2 роки за умов надійної контрацепції визнаний неприйнятним, то необхідно рекомендувати проведення процедури «елімінації».

І холестирамін, і активоване вугілля можуть впливати на абсорбцію естрогенів і прогестогенів, тому надійні пероральні протизаплідні засоби не дають 100 % гарантії у період «елімінації». Рекомендується використовувати альтернативні методи контрацепції.

### *Репродукція (рекомендації для чоловіків)*

Пацієнтам чоловічої статі слід усвідомлювати можливість токсичної дії на плід з їхнього боку. Також під час лікування лефлуномідом слід забезпечувати надійну контрацепцію.

Спеціальних даних про ризик токсичної дії на плід з боку чоловіка немає, однак для мінімізації будь-якого можливого ризику чоловікам, які бажають стати батьком, слід розглянути можливість припинення прийому лефлуноміду і прийому холестираміну у дозі 8 г 3 рази на добу протягом 11 діб або 50 г активованого порошкоподібного вугілля 4 рази на добу протягом 11 діб.

У будь-якому випадку спочатку визначається концентрація А771726 у плазмі крові. Після цього концентрація А771726 у плазмі крові має повторно визначатися щонайменше через 14 діб. Якщо обидва значення концентрації у плазмі крові менші від 0,02 мг/л, а також після періоду очікування принаймні в 3 місяці, ризик токсичної дії на плід дуже низький.

### *Пацієнти літнього віку*

Для пацієнтів старше 65 років корекція дози не потрібна.

#### *Лактоза*

До складу препарату входить лактоза. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами неперенесення галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

#### *Крохмаль кукурудзяний*

До складу препарату входить крохмаль кукурудзяний, тому його не слід застосовувати хворим на целиацію (глютену ентеропатію).

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

У разі виникнення такого побічного ефекту як запаморочення може порушитися здатність пацієнта концентрувати увагу та виявляти необхідну реакцію. У подібних випадках пацієнту слід утриматись від керування автомобілем і роботи зі складними механізмами.

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

Посилення побічних явищ можливе у випадках нещодавнього попереднього, а також одночасного з Лефно® застосування гепатотоксичних або гематотоксичних препаратів, а також при застосуванні цих препаратів після лікування препаратом без урахування періоду, необхідного для цілковитої елімінації препарату з організму. Таким чином, на початковому етапі після переходу рекомендується здійснення більш ретельного моніторингу рівня печінкових ферментів і гематологічних параметрів.

Застосування холестираміну або активованого вугілля призводить до швидкого та значного зменшення концентрації активного метаболіту лефлуноміду. Вважається, що це зумовлено порушенням рециркуляції А771726 у печінці і тонкій кишці та/або порушенням його шлунково-кишкового діалізу.

При одночасному застосуванні лефлуноміду (у дозі від 10 до 20 мг на добу) з метотрексатом (у дозі від 10 до 25 мг на тиждень) спостерігалось підвищення рівнів печінкових ферментів у 2-3 рази.

Рекомендується, щоб пацієнти, які приймають лефлуномід, не проходили лікування холестираміном або порошкоподібним активованим вугіллем, оскільки це призводить до швидкого і значного зменшення концентрації А771726 (активного метаболіту лефлуноміду) у плазмі крові. Вважається, що механізм цього явища обумовлений призупиненням ентерогепатичного метаболічного циклу і/або шлунково-кишковим діалізом А771726.

Пацієнти, які отримували лікування препаратами групи нестероїдних протизапальних засобів та/або кортикостероїдами до початку лікування препаратом Лефно®, можуть продовжувати їх застосування одночасно з препаратом Лефно®.

Ферменти, що беруть участь у метаболізмі лефлуноміду та його метаболітів, точно невідомі.

При одночасному застосуванні лефлуноміду та метотрексату відмічається підвищення рівня печінкових ферментів.

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

Призначення лефлуноміду одночасно з протималярійними препаратами, які застосовуються для лікування ревматизму (хлорхінолони, гідроксихлорхінолони), препаратами золота (перорально або внутрішньом'язово), Д-пеніциламіном, азатіоприном та іншими імуносупресивними препаратами (циклоспорином, метотрексатом) дотепер вивчено недостатньо.

Дані про несумісність лефлуноміду з іншими препаратами відсутні.

Дослідження *in vitro* свідчать, що А771726 інгібує активність цитохрому Р450С9 (СУР2С9). При одночасному застосуванні лефлуноміду і НСПЗЗ, які метаболізуються СУР2С9, проблеми з безпекою не спостерігалися. Рекомендується вжиття заходів безпеки у випадку, коли лефлуномід застосовується з такими засобами, відмінними від НСПЗЗ, які метаболізуються СУР2С9, як фенітоїн, толбутамід, варварин і фенопрокумон.

#### Вакцинація.

Клінічних даних про ефективність і безпеку вакцинації у період приймання лефлуноміду немає, однак вакцинація живими вакцинами не рекомендована. Тривалий період напіввиведення препарату вимагає визначення термінів, коли застосування живої вакцини може бути дозволено після припинення лікування лефлуномідом.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Лефлуномід – імуномодулюючий засіб ізоксазолового ряду. Він блокує синтез піримідину шляхом оборотного інгібування ферменту дигідрооротатдегідрогенази, за рахунок чого виявляє антипроліферативну дію на активовані лімфоцити, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит; псоріатичний артрит, а також при шкірних проявах псоріазу, який є аутоімунним

T-клітинно-опосередкованим захворюванням.

*Фармакокінетика.* Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі і становить 82-95 %.

Період досягнення стабільної концентрації препарату у плазмі крові становить приблизно 2 місяці щоденного прийому (за умови, що на початку лікування не застосовується ударна доза). Лефлуномід шляхом первинного метаболізму у стінці кишечника і в печінці швидко перетворюється на активний метаболіт A771 726, з яким пов'язана практично вся активність лефлуноміду і який є єдиним міченим метаболітом, виявленим у плазмі крові, сечі, калі.

Незмінний лефлуномід з'являється у плазмі крові в дуже незначних концентраціях.

Клінічний ефект препарату лінійно зв'язаний з концентрацією A771 726 у плазмі крові і добової дози лефлуноміду. При застосуванні в дозі 20 мг на добу середня концентрація A771 726 у плазмі крові становила 35 мкг/мл. Концентрація препарату у плазмі крові при багатократному прийомі перевищує таку при одноразовому в 33-35 разів.

У плазмі крові A771 726 інтенсивно зв'язується з білком (альбуміном). Незв'язана фракція A771 726 становить приблизно 0,62 %.

Метаболітна трансформація лефлуноміду в A771 726 і подальший метаболізм A771 726 не контролюється будь-яким одним певним ферментом і відбуваються у мікосомальних і цитозольних клітинних фракціях. Виведення A771 726 відбувається повільно (кліренс – приблизно 31 мл/г). Період напіввиведення у хворих становить приблизно 2 тижні. Виводиться рівною мірою з сечею (у вигляді глюкуронідів – похідних лефлуноміду, оксанілової кислоти – похідного A771 726) і з калом – у незміненому вигляді.

Пероральне введення хворому суспензії активованого вугілля або холестираміну значно прискорює і збільшує виведення A771 726. Вважається, що подібний ефект з'являється завдяки механізму шлунково-кишкового діалізу та/або перериванню кишково-печінкової рециркуляції.

Відповідно до результатів досліджень холестирамінів, який перорально застосовували у дозі 3 г 3 рази на добу протягом 24 годин, зменшував рівні A771 726 у плазмі крові приблизно на 40 % через 24 години і на 49-65 % через 48 годин.

Було показано, що застосування активованого вугілля (порошку у вигляді суспензії) перорально або через назогастральний зонд (50 г через кожні 6 годин протягом 24 годин) зменшує концентрації активного метаболіту A771 726 у плазмі крові на 37 % через 24 години і на 48 % через 48 годин.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальні двоопуклі таблетки білого кольору, вкриті оболонкою.

*Термін придатності.* 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.

**Місцезнаходження.**

СП 289 (А), РІККО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія.