

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Багеда, үлбірлі қабықпен қапталған 10 мг және 20 мг таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

Лефлуномид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 10 мг және 20 мг лефлуномид.

Дәрілік препараттың құрамында болуы есепке алынуы тиіс қосымша заттар (10 мг және 20 мг дозасы үшін): 33.5 мг және 67.0 мг лактоза моногидраты, 26.1 мг және 52.2 мг сусыз лактоза, 7.5 мг және 15.0 мг натрий крахмалы гликоляты.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Екі жақ беті дөңес дөңгелек пішінді, екі жағы тегіс, ақ немесе ақ дерлік түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (*10 мг доза үшін*).

Екі жақ беті дөңес, екі жағы тегіс, ашық сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек пішінді таблеткалар (*20 мг доза үшін*).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Багеда препараты мынадай ересек пациенттерді емдеуге арналған:

- ревматоидты артриттің ауру-модификациялаушы ревматизмге қарсы препарат (АМРҚП) ретінде белсенді формасы

- псориаздық артриттің белсенді формасы бар.

Гепатоуытты немесе гематоуытты АМРҚП (мысалы, метотрексат) алдында немесе бір мезгілде қолданғанда ауыр жағымсыз реакциялардың пайда болу қаупі артуы мүмкін; сондықтан Багеда препаратымен емдеуді бастар алдында пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет.

Одан өзге, «жуу» (4.4 бөлімін қараңыз) емшарасын жүргізбестен Багеда препаратымен емдеуден басқа АМРҚП-мен емдеуге ауысу кезінде ауыр жағымсыз реакциялардың туындау қаупі ауысқаннан кейін ұзақ уақыт өтсе де артуы мүмкін.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Багеда препаратымен емді ревматоидты артрит пен псориаздық артритті емдеуде тәжірибесі бар мамандар тағайындауы және жүргізуі тиіс.

Қандағы аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе сарысулық глутамат-пируват-трансфераза (СГПТ) деңгейлерін бір мезгілде және бірдей жиілікпен бақылау және лейкоциттік формуланы және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанның толық талдауын жүргізу қажет: препаратпен емдеуді бастар алдында, емдеудің алғашқы алты айы ішінде екі апта сайын және кейіннен 8 апта сайын.

Ревматоидты артрит

Емдеу, әдетте, тәулігіне бір рет 3 күн бойы 100 мг лефлуномидтің жүктеме дозасын қолданудан басталады. Жүктеме дозаны жіберіп алған жағдайда жағымсыз реакциялардың туындау қаупі төмендеуі мүмкін.

Ұсынылған демеуші доза аурудың ауырлық дәрежесіне (белсенділігіне) байланысты тәулігіне бір рет 10 мг-ден 20 мг дейін лефлуномидті құрайды.

Псориаздық артрит

Емдеуді 100 мг лефлуномидтің жүктеме дозасын тәулігіне бір рет 3 күн бойы қолданудан бастайды.

Ұсынылған демеуші доза тәулігіне бір рет 20 мг лефлуномидті құрайды.

Терапиялық әсер әдетте 4-6 аптадан соң байқалады және әрі қарай 4-6 айға дейін артуы мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі ауырлығы жеңіл дәрежедегі пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Балалар

Багеда препаратын қолдану 18 жасқа дейінгі балаларда ұсынылмайды, өйткені оның тиімділігі мен қауіпсіздігі ювенильді ревматоидты артрит үшін анықталмаған (5.2 бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Таблеткаларды ішке қабылдайды, оларды тұтастай жұтып, жеткілікті сұйықтықпен ішу керек. Препаратты тамақпен бірге қабылдаған кезде лефлуномидтің сіңу дәрежесі өзгермейді.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- лефлуномидке, негізгі белсенді метаболит терифлуномидке немесе 6.1 бөлімде тізілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық (әсіресе анамнезінде Стивенс-Джонсон синдромының, уытты эпидермальді некролиздің, мультиформалық эритеманың даму жағдайлары байқалса)

- бауыр функциясының бұзылуы

- ауыр иммун тапшылығы жағдайларында (мысалы, жүре пайда болған иммун тапшылығы синдромында (ЖИТС))

- ревматоидты немесе псориаздық артритті қоспағанда, сүйек кемігі функциясының елеулі бұзылуы немесе айқын анемия, лейкопения, нейтропения немесе тромбоцитопения

- ауыр инфекциялар (4.4 бөлімін қараңыз)

- орташа айқын немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (клиникалық қолдану тәжірибесінің жеткіліксіздігі)

- ауыр гипопропротеинемияның түрі (мысалы, нефроздық синдромда)

- жүктілік және бала емізу кезеңі (4.6 бөлімін қараңыз)

- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдарға.

Багеда препаратын қолдану контрацепцияның сенімді әдістерін қолданбайтын бала туу жасындағы әйелдерде қарсы көрсетілген. Бала туатын жастағы әйелдерге қан плазмасындағы белсенді метаболиттің концентрациясы 0,02 мг/л асқанға дейін препаратпен емдеуден кейін контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану керек (4.6 бөлімін қараңыз). Емдеуді бастау алдында жүктіліктің болуын анықтау қажет.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Багеда препаратын гепатоуытты немесе гематоуытты АМРҚП (мысалы, метотрексат) бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Лефлуномидтің белсенді метаболитінің (A771726) жартылай шығарылу кезеңі ұзақ, ол әдетте бір аптадан төрт аптаға дейін.

Ауыр жағымсыз реакциялар (мысалы, гепатоуыттылық, гематоуыттылық немесе аллергиялық реакциялар, төменде қараңыз) лефлуномидпен емдеуді тоқтатқаннан кейін де туындауы мүмкін. Сондықтан, мұндай жағымсыз реакциялар дамыған кезде немесе

А771726-ны организмнен тез шығару қажет болғанда «жуу» емшарасын жүргізу керек. Емшараны клиникалық көрсетілімдер бойынша қайта жүргізуге болады. «жуу» емшарасы және қаланған немесе абайсызда жүктілік жағдайында қабылдануы тиіс басқа да ұсынылған шаралар (4.6 бөлімін қараңыз).

Бауыр тарапынан реакциялар

Лефлуномидпен емдеу кезінде бауырдың ауыр зақымдануының сирек жағдайлары, оның ішінде өліммен аяқталғаны туралы хабарланды.

Бұл жағдайлардың көпшілігі емдеудің алғашқы алты айында тіркелген. Көбінесе пациенттер бір уақытта басқа гепатоуытты препараттарды қабылдады. Багеда препаратын қолдану кезінде пациенттердің мониторингі бойынша ұсынымдарды қатаң ұстану қажет.

Қандағы АЛТ (СГПТ) деңгейлерін лефлуномидпен емдеуді бастар алдында және емдеудің алғашқы алты айы ішінде, сосын 8 апта ішінде қанның толық талдауымен (екі апта сайын) бірдей жиілікпен бақылау қажет.

Егер қандағы АЛТ (СГПТ) концентрациясы қалыпты мәндердің жоғарғы шегінен 2-ден 3 есеге дейін асып кетсе, лефлуномид дозасын 20 мг-ден 10 мг дейін төмендету мүмкіндігі туралы мәселені қарау керек, бұл ретте жоғарыда көрсетілген көрсеткіштерге апта сайын мониторинг жүргізу қажет. Егер қандағы АЛТ (СГПТ) концентрациясының мәндері қалыпты мәндердің жоғарғы шегінен 2 еседен артық тұрақты асып кетсе немесе қандағы АЛТ деңгейі қалыпты мәндердің жоғарғы шегінен 3 еседен артық асып кетсе, лефлуномидпен емдеуді тоқтатып, «жуу» емшарасын жүргізуді бастау керек. Лефлуномидті тоқтатқаннан кейін олардың қалыпқа келуіне дейін қандағы бауыр ферменттерінің деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Ықтимал аддитивті гепатоуытты әсерге байланысты пациенттерге лефлуномидпен емдеу кезінде алкоголь қабылдаудан бас тарту ұсынылады.

Лефлуномидтің белсенді метаболиті А771726 қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі жоғары болғандықтан және бауыр метаболизмі және өтпен секреция арқылы шығарылатындықтан, қан плазмасындағы А771726 концентрациясы гипопропротеинемиясы бар пациенттерде жоғарылауы мүмкін деп болжанады. Багеда препаратын қолдану ауыр гипопропротеинемиясы немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық реакциялар

Қандағы АЛТ деңгейімен бірге лефлуномидпен емдеуді бастар алдында, сондай-ақ емдеудің алғашқы алты айы ішінде 2 апта сайын, содан кейін 8 апта сайын лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанның жалпы ашық талдауын бақылау қажет.

Анемиясы, лейкопениясы және/немесе тромбоцитопениясы бұрыннан бар пациенттерде, сүйек кемігі функциясы бұзылған пациенттерде немесе сүйек кемігі функциясының бәсеңдеу қаупі бар пациенттерде гематологиялық бұзылулардың туындау ықтималдығы артады. Осындай бұзылулар пайда болған кезде қан плазмасындағы А771726 деңгейін төмендету үшін «жуу» емшарасын жүргізу керек.

Панцитопенияны қоса, ауыр гематологиялық жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда Багеда препаратын және басқа миелосупрессиялық емді пайдалануды тоқтатып, «жуу» емшарасын жүргізуді бастау қажет.

Басқа препараттармен біріктіріп қолдану

Лефлуномидті ревматизмдік ауруларды емдеуде қолданылатын безгекке қарсы препараттармен (мысалы, хлорохин және гидроксихлорохин), алтын препараттарымен (пероральді және бұлшықет ішіне енгізетін формалары), D-пеницилламинмен, азатиопринмен және альфа ісіктерінің некроз факторының тежегіштерін қоса, басқа да иммуносупрессиялық препараттармен қолдану рандомизацияланған зерттеулерде (метотрексатқа қатысты емес) әлі күнге дейін жеткілікті зерттелген жоқ (4.5 бөлімін қараңыз). Біріктірілген, әсіресе ұзақ еммен байланысты қауіп белгісіз.

Багеда препаратын басқа АМРҚП (мысалы, метотрексат) бірге пайдалану ұсынылмайды, себебі бұл аддитивті немесе синергиялық уытты әсерге (мысалы, гепатоуыттылық немесе гематоуыттылық) әкелуі мүмкін.

Терифлуномидті лефлуномидпен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені лефлуномид терифлуномидтің ізашары болып табылады.

Басқа препараттармен емге ауысу

Лефлуномид организмде ұзақ уақыт бойы болатындықтан, басқа АМРҚП (мысалы, метотрексат) еміне ауысу кезінде «жуу» емшарасын жүргізусіз, тіпті ауысқаннан кейін ұзақ уақыт өткеннен кейін де (мысалы, фармакокинетикалық өзара әрекеттесу, орғаноуыттылық) аддитивті қауіптердің ықтималдығы артуы мүмкін.

Сол сияқты гепатоуытты немесе гематоуытты препараттармен (мысалы, метотрексат) алдыңғы емдеу кезінде лефлуномидті қабылдау аясында жағымсыз реакциялар саны артуы мүмкін, сондықтан лефлуномидпен емдеуді бастар алдында дәрілік затты пайдаланумен байланысты пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет, сондай-ақ ауысудан кейінгі бастапқы кезеңде пациенттерге анағұрлым мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады.

Тері реакциясы

Ойық жаралы стоматит дамыған жағдайда лефлуномид қабылдауды тоқтату керек. Лефлуномид қабылдаған пациенттерде Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермальді некролиз және эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) дәрілік реакция туындауының өте сирек жағдайлары туралы хабарланды. Жоғарыда көрсетілген ауыр реакциялардың жоғары даму қауіпімен байланысты тері реакциялары және/немесе шырышты қабықтар тарапынан реакциялар туындаған жағдайда, Багеда препаратын пайдалануды және осындай реакцияларды тудыруы мүмкін кез келген басқа емді тоқтату қажет, сондай-ақ «жуу» емшарасын жүргізуді дереу бастау керек. Осы жағдайларда дәрілік затты организмнен толық шығару қажет. Мұндай жағдайларда лефлуномидті қайта қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Лефлуномидті қолданғаннан кейін пустулезді псориаздың пайда болуы және псориаз симптомдарының нашарлауы туралы хабарланды. Мұндай жағдайларда науқастың жағдайын және оның тарихын ескере отырып, емдеуді тоқтату мүмкіндігі туралы мәселені қарастырған жөн.

Лефлуномидпен ем алатын пациенттерде тері жаралары дамуы мүмкін. Егер лефлуномидті қолданумен байланысты тері жарасына күдік болса немесе тиісті емге қарамастан тері жарасының жазылуы байқалмаған жағдайларда лефлуномидті қолдануды тоқтату және «жуу» емшарасын жүргізу қажет.

Лефлуномидпен емдеуді кейіннен қайта бастау туралы шешім тері ойық жарасының барабар жазылуын клиникалық бағалауға негізделуі керек.

Инфекциялар

Лефлуномид сияқты иммуносупрессиялық қасиеттерді иеленетін препараттарды қолданған кезде пациенттер инфекцияларға, соның ішінде оппортунистік инфекцияларға анағұрлым бейім болуы мүмкін екендігі белгілі. Инфекциялық аурулардың ағымы ауыр болуы мүмкін, сондықтан ерте және қарқынды емдеуді қажет етеді. Ауыр бақыланбайтын инфекциялық аурудың дамуымен лефлуномидпен емдеуді тоқтату және «жуу» емшарасын жүргізу қажет болуы мүмкін.

Лефлуномид пен басқа да иммуносупрессанттарды қабылдаған пациенттерде үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия (ҮКЛ) туындауының сирек жағдайлары туралы хабарланды.

Багеда препаратымен емдеуді бастар алдында барлық пациенттер жергілікті нұсқауларға сәйкес туберкулездің белсенді және белсенді емес («латентті») түріне қатысты тексеруден өтуі тиіс. Ол анамнез жинағын, туберкулезбен ауыратындармен қатынаста болуы мүмкін бұрынғы байланыстары туралы хабарламаларды және/немесе тиісті скринингі, мысалы, өкпені рентгенологиялық тексеруді, туберкулин сынамасын және/немесе нақты жағдайға байланысты гамма-интерферонның босап шығу тестін

қамтуы мүмкін. Дәрігер терідегі туберкулин сынамаларының жалған теріс нәтижелерін алу қаупін, әсіресе ауруы күрделі пациенттерде немесе иммунитеті бұзылған пациенттерде ескеруі тиіс. Инфекцияның ықтимал реактивациясына байланысты анамнезінде туберкулезбен ауыратын пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу қажет.

Тыныс алу ағзалары тарапынан реакциялар

Өкпенің интерстициальді ауруының пайда болуы және лефлуномидпен емдеу кезінде өкпе гипертензиясы дамуының сирек жағдайлары туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл аурулардың туындау қаупі анамнезінде өкпенің интерстициальді ауруы бар пациенттерде артуы мүмкін. Өкпенің интерстициальді ауруы емдеу кезінде жедел формада пайда болуы мүмкін өлімге әкелетін ауру болып табылады. Жөтел және ентігу сияқты өкпеге қатысты симптомдар емдеуді тоқтатуға және қажет болса одан әрі тексеруге себеп болуы мүмкін.

Шеткері нейропатия

Лефлуномид қабылдаған пациенттерде шеткері нейропатияның даму жағдайлары туралы хабарланды. Дәрілік затты пайдалануды тоқтатқаннан кейін пациенттердің көпшілігінің жағдайы жақсарды. Дегенмен, аурудың соңғы нәтижесі айтарлықтай дәрежеде ауытқып отырды, яғни кейбір пациенттерде нейропатия жоғалып кетті, ал кейбіреулерінде тұрақты симптомдар сақталды. 60 жастан асқан егде жастағы пациенттерде, бір мезгілде нейроуытты препараттарды қабылдайтын пациенттерде және қант диабеті бар пациенттерде шеткері нейропатияның пайда болу қаупі артуы мүмкін. Лефлуномидпен ем алатын пациентте шеткері нейропатия дамыған жағдайда дәрілік затты қабылдауды тоқтату және «жуу» емшарасын жүргізу туралы мәселені қарау керек.

Колит

Лефлуномид қабылдаған пациенттерде микроскопиялық колитті қоса, колиттің даму жағдайлары туралы хабарланды. Лефлуномидті қолдану аясында түсініксіз созылмалы диарея байқалатын пациенттерде тиісті диагностикалық тексеру жүргізу қажет.

Артериялық қысым

Лефлуномидпен емдеуді бастар алдында және емдеу барысында мезгіл-мезгіл пациенттердің артериялық қысымын бақылау қажет.

Ұрпақ өрбіту (еркектерге нұсқаулар)

Еркек пациенттер дәрілік заттың еркек организмі арқылы болатын шаранаға ықтимал уытты әсері туралы хабардар болуы тиіс; оларға лефлуномидпен емдеу кезінде контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану қажет.

Дәрілік заттың еркек организмі арқылы шаранаға уытты әсер ету қаупіне қатысты нақты деректер жоқ. Осы спецификалық қауіпті бағалауға мүмкіндік беретін жануарларды зерттеу жүргізілген жоқ. Баланың әкесі болғысы келетін еркектерге ықтимал қауіпті азайту үшін лефлуномидпен емдеуді тоқтатып, 11 күн ішінде тәулігіне 3 рет 8 г дозада колестирамин немесе 11 күн ішінде тәулігіне 4 рет 50 г дозада белсендірілген көмір ұнтағын қабылдау керек.

Жоғарыда көрсетілген жағдайлардың кез келгенінде кейіннен қан плазмасындағы А771726 концентрациясының екі өлшемін бірінен соң бірі жүргізген жөн (екінші өлшеуді кемінде 14 күннен кейін жүргізу қажет). Егер қан плазмасындағы А771726 концентрациясының мәндері екі өлшемде де 0,02 мг/л-ден аз болса, онда кемінде үш ай күту кезеңінен кейін шаранаға уытты әсер ету қаупі өте төмен болады.

«Жуу» емшарасы

Колестирамин 8 г дозада күніне 3 рет қолданылады. Альтернативті нұсқа тәулігіне 4 рет 50 г дозада белсендірілген көмір ұнтағын қолдану болып табылады. Толық «жуу» емшарасының ұзақтығы, әдетте, 11 күнді құрайды, ол клиникалық немесе зертханалық көрсеткіштерге байланысты өзгеруі мүмкін.

Қандағы иондалған кальций деңгейін анықтау кезінде зерттеу нәтижелеріне әсері

Қандағы иондалған кальций деңгейін өлшеу кезінде пайдаланылатын иондалған кальций анализаторының типіне байланысты (мысалы, қан газының анализаторы) лефлуномидпен және/немесе терифлуномидпен (лефлуномидтің белсенді метаболиті)

емдеу кезінде жалған төмен көрсеткіштер байқалуы мүмкін. Осы себепті лефлуномидпен немесе терифлуномидпен емдеу аясында пациенттерде қандағы иондалған кальций концентрациясының алынған төмен мәндерінің дұрыстығына күмән келтірілуі мүмкін. Өлшеу нәтижелері күмән тудыратын жағдайларда, жалпы альбумин бойынша түзетілген қан сарысуындағы кальций концентрациясын анықтау ұсынылады.

Қосымша заттар

Багеда препаратының құрамында лактоза бар, сондықтан галактоза көтере алмаушылығымен, лактаза жеткіліксіздігімен немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясымен сипатталатын сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

Багеда препаратының құрамында бір таблеткада 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни оның құрамында "натрий жоқ".

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Өзара әрекеттесу бойынша зерттеулер тек ересектерде жүргізілді.

Гепатоуытты немесе гематоуытты препараттарды алдын ала немесе бір мезгілде пайдалану кезінде немесе осы препараттарды қабылдау лефлуномидпен емдеуден кейін «жуу» емшарасын жүргізбестен басталған жағдайларда жағымсыз реакциялар саны артуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз). Сондықтан бір препараттан екіншісіне ауысқаннан кейін емдеудің бастапқы кезеңінде қандағы бауыр ферменттерінің деңгейіне және гематологиялық параметрлерге мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады.

Метотрексат

Шағын зерттеуде (30 пациент) лефлуномид (тәулігіне 10-20 мг) пен метотрексатты (аптасына 10-25 мг) бір мезгілде қолданғанда 5 пациентте қандағы бауыр ферменттерінің деңгейі 2-3 есе артты. Қандағы бауыр ферменттерінің концентрациясы барлық жағдайларда қалыпты мәндер деңгейіне дейін төмендеді: 2 жағдайда - дәрілік заттар біріктірілімімен емдеуді жалғастырған кезде, 3 жағдайда - лефлуномидті тоқтатқаннан кейін. Тағы 5 пациентте қандағы бауыр ферменттерінің деңгейі 3 еседен астам жоғарылаған. Сондай-ақ барлық жағдайларда қандағы бауыр ферменттерінің концентрациясы қалыпты мәндер деңгейіне дейін төмендеді: 2 жағдайда - дәрілік заттар біріктірілімімен емдеуді жалғастырған кезде, 3 жағдайда лефлуномидті тоқтатқаннан кейін.

Ревматоидты артриті бар пациенттерде лефлуномид (тәулігіне 10-20 мг) және метотрексат (аптасына 10-25 мг) арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесу анықталған жоқ.

Вакцинация

Лефлуномидпен емдеу кезінде вакцинацияның тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты клиникалық деректер жоқ, дегенмен тірі аттенуирленген вакциналармен вакцинациялауды жүргізу ұсынылмайды. Багеда препаратын пайдалануды тоқтатқаннан кейін аттенуирленген тірі вакцинамен вакцинациялауды жоспарлау кезінде лефлуномидтің жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығын ескеру керек.

Варфарин және кумарин туындыларына жататын басқа антикоагулянттар

Лефлуномид пен варфаринді бір мезгілде қолдану кезінде протромбиндік уақыттың ұлғаю жағдайлары туралы хабарланды. Клиникалық фармакологиялық зерттеуде варфарин мен А771726 арасындағы фармакодинамикалық өзара әрекеттесу анықталды (төменде қараңыз). Осыған байланысты Багеда препаратын варфаринмен немесе кумарин туындысына жататын басқа да антикоагулянттармен бір мезгілде қолданған кезде пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу және халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚК) бақылау ұсынылады.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер(ҚҚСД)/кортикостероидтар

Егер пациент ҚҚСД және/немесе кортикостероидтармен ем қабылдап жатса, оны лефлуномидпен емдеу басталғаннан кейін жалғастыруға болады.

Басқа дәрілік препараттардың лефлуномидке әсері:

Колестирамин немесе белсендірілген көмір

Лефлуномид қабылдайтын пациенттерде колестирамин немесе белсендірілген көмірді пайдалану ұсынылмайды (5 бөлімін қараңыз), өйткені бұл ретте қан плазмасында лефлуномидтің белсенді метаболиті А771726 концентрациясының тез және елеулі төмендеуі байқалады. Бұл А771726 энтерогепатикалық рециркуляция және/немесе асқазан-ішек диализі үдерісінің бұзылуына байланысты деп болжанады.

СYP450 тежегіштері және индукторлары

Адам бауырының микросомаларында тежеуге қатысты *in vitro* зерттеу нәтижелері P450 CYP1A2, CYP2C19 және CYP3A4 цитохромы жүйесінің ферменттері лефлуномид метаболизміне қатысатынын растайды. Өзара әрекеттесу бойынша *in vivo* зерттеуде циметидин (P450 цитохромының спецификалық емес әлсіз тежегіші) қан плазмасындағы А771726 концентрациясына айтарлықтай әсер етпегені анықталды. Субъектілерде рифампицинді (P450 цитохромының спецификалық емес индукторы) көп рет қолдану және лефлуномидті бір рет қабылдау аясында қан плазмасындағы ең жоғары концентрация (C_{max}) А771726 шамамен 40%-ға жоғарылады, бұл ретте «концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан (AUC) көрсеткіші айтарлықтай өзгерген жоқ. Жоғарыда аталған өзгерістердің механизмі белгісіз.

Лефлуномидтің басқа дәрілік препараттарға әсері:

Оральді контрацептивтер

Лефлуномидпен бірге құрамында 30 мкг этинилэстрадиол бар үш фазалы оральді контрацептивтер қабылдаған дені сау ерікті әйелдердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде соңғылардың контрацептивтік әсерінің төмендеуі байқалмады, бұл ретте А771726 фармакокинетикалық параметрлері күтілетін диапазон шегінде болды. А771726 мен ішілетін контрацептивтер арасындағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесу байқалды (төменде қараңыз).

Төменде А771726 (лефлуномидтің негізгі белсенді метаболиті) фармакокинетикалық және фармакодинамикалық өзара әрекеттесулерін зерттеу деректері келтірілген. Ұсынылған дозаларда лефлуномид үшін осындай дәрілік өзара әрекеттесуді жоққа шығаруға болмайтындықтан, осы зерттеулердің нәтижелері мен тиісті нұсқауларды пациенттерге Багеда препаратымен емдеу кезінде назарға алу керек.

Реваглинидке әсері (CYP2C8 субстраты)

А771726 көп рет қолданған кезде реваглинид үшін C_{max} және AUC орташа мәндерінің жоғарылауы тіркелді (тиісінше 1,7 есе және 2,4 есе), бұл *in vivo* CYP2C8 қатысты А771726 тежейтін әсерін көрсетеді. Осыған байланысты метаболизміне реваглинид, паклитаксел, пиоглитазон немесе розиглитазон сияқты CYP2C8 қатысатын дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерге мониторинг жүргізу ұсынылады, өйткені олардың жүйелі әсері күшеюі мүмкін.

Кофеинге әсері (CYP1A2 субстраты)

А771726 көп рет қолданған кезде кофеин (CYP1A2 субстраты) үшін C_{max} және AUC орташа мәндері тиісінше 18% және 55% төмендеді, бұл *in vivo* CYP1A2 қатысты А771726 әлсіз тежейтін әсерін көрсетеді. Осыған байланысты метаболизміне CYP1A2 қатысатын препараттарды (дулоксетин, алосетрон, теofilлин және тизанидин сияқты) бір мезгілде пайдаланған кезде сақ болу ұсынылады, өйткені олардың тиімділігі төмендеуі мүмкін.

3 типті (OAT3) органикалық анион транспортерлерінің субстраттарына әсері

А771726 көп рет қолданған кезде Цефаклор үшін C_{max} және AUC орташа мәндерінің жоғарылауы (тиісінше 1,43 есе және 1,54 есе) байқалды, бұл *in vivo* OAT3 қатысты А771726 тежейтін әсерін көрсетеді. Осы себепті цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин сияқты OAT3 субстраттарын бір мезгілде қолданғанда сақ болған жөн.

Сүт безі обырының ақуызына (BCRP) және/немесе В1 және В3 (OATP1B1/B3) полипептидтерінің органикалық аниондарын тасымалдайтын субстраттарға әсері

A771726 көп рет қолданғанда розувастатин үшін C_{\max} және AUC орташа мәндерінің жоғарылауы (тиісінше 2,65 есе және 2,51 есе) тіркелді. Дегенмен, қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылауы А редуказаның (ГМГ-КоА-редуктаза) 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент белсенділігіне айтарлықтай әсер еткен жоқ. Бір мезгілде қолданған кезде розувастатин дозасы тәулігіне бір рет 10 мг аспауы тиіс. Басқа BCRP субстраттарын (мысалы, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) және OATP тұқымдас ақуыздардың субстраттарын, әсіресе ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін (мысалы, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) бірге пайдаланған кезде сақтықпен сақтау керек. Жоғарыда көрсетілген дәрілік препараттардың қан плазмасындағы концентрациясының едәуір артуының белгілері мен симптомдарын анықтау тұрғысынан пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу және олардың дозаларын төмендету қажеттілігі туралы мәселені қарау керек.

Оральді контрацептивтерге (0,03 мг этинил эстрадиол және 0,15 мг левоноргестрел) әсері

Этинилэстрадиол үшін C_{\max} және AUC_{0-24} (тиісінше 1,58 есе және 1,54 есе) және A771726 көп рет қолданғанда левоноргестрел үшін C_{\max} және AUC_{0-24} (тиісінше 1,33 есе және 1,41 есе) орташа мәндерінің жоғарылауы байқалды. Оральді контрацептивтерді бірге қолданған кезде жоғарыда көрсетілген өзара әрекеттесу соңғылардың тиімділігіне теріс әсер етеді деп күтілмейді; дегенмен, пайдаланылатын оральді контрацептивтің түрін ескеру қажет.

Варфаринге (CYP2C9 субстраты) әсері

A771726 көп рет қолданған кезде S-варфариннің фармакокинетикасына әсер еткен жоқ, бұл CYP2C9 қатысты A771726 тежейтін немесе индукциялайтын әсерінің жоқ екенін растайды. Алайда, A771726 мен варфаринді бірге қолданған кезде ХҚҚ ең жоғары мәндері варфаринмен монотерапия кезіндегі осындайлармен салыстырғанда 25%-ға төмендеді, осыған байланысты варфаринді бір мезгілде қолданған кезде пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу және ХҚҚ бақылау ұсынылады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Лефлуномидтің белсенді метаболиті A771726 жүктілік кезінде қолданғанда туа біткен ауыр даму кемістіктерін тудырады деп болжанады. Жүкті әйелдерде Багеда препаратын қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Бала туу жасындағы әйелдер препаратпен емделу кезінде және ол аяқталғаннан кейін екі жылға дейін («Күту кезеңі» төменде қараңыз) немесе ол аяқталғаннан кейін 11 күнге дейін контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс («Жуу» емшарасы» төменде қараңыз).

Пациенттерге етеккірдің кідіруі басталғанда немесе жүктіліктің басталуын болжауға басқа себеп болса, олар дереу дәрігерге хабарлап, жүктілік бойынша тест өткізуі керек; егер жүктілік бойынша тест нәтижесі оң болса, дәрігер пациентпен осы жүктіліктің ықтимал қауіптерін талқылауы керек. Төменде сипатталған етеккір кідірісінің алғашқы белгілерінде препаратты организмнен шығару емшарасының көмегімен қандағы лефлуномидтің белсенді метаболиті концентрациясының жылдам төмендеуі оның шаранаға әсер ету қаупін азайтуы мүмкін.

Лефлуномидті «жуу» емшарасы жүргізілген лефлуномидті қолдану кезінде (ұрықтанудан кейін үш аптадан аспайтын) басталған жоспарланбаған жүктілігі бар әйелдер тобындағы шағын перспективалық зерттеуде дамудың елеулі құрылымдық ақаулары туындауының жалпы жиілігінің көрсеткіші (5,4%) екі бақылау тобындағы ($p=0,13$) (ұқсас ауруы бар 108 әйелдің тобында 4,2% және 78 сау жүкті әйелдердің тобында 4,2%) айтарлықтай ерекшеленбеді.

Лефлуномид қабылдайтын және жүкті болғысы келетін әйелдерде шарананың A771726 ұйғты концентрациясына (мақсатты концентрациясы 0,02 мг/л-ден төмен)

ұшырамайтынын растау мақсатында төменде көрсетілген емшаралардың бірін жүргізу ұсынылады.

Күту кезеңі

Лефлуномидті ұзақ уақыт қабылдаған кезде қан плазмасындағы А771726 концентрациясы 0,02 мг/л-ден жоғары болады деп күтуге болады. Концентрацияның 0,02 мг/л-ден төмен төмендеуі лефлуномид қабылдауды тоқтатқаннан кейін 2 жылдан кейін күтіледі.

Қан плазмасындағы А771726 концентрациясын алғашқы өлшеу екі жылдық күту кезеңі өткеннен кейін жүргізіледі. Осыдан кейін қан плазмасындағы А771726 концентрациясын кем дегенде 14 күннен соң қайта өлшеу керек. Егер екі жағдайда да концентрация мәні 0,02 мг/л-ден төмен болса, тератогендік қауіп күтілмейді.

Қан үлгілеріндегі А771726 сандық бағалануы туралы ақпарат алу үшін тіркеу куәлігінің ұстаушысына немесе оның өңірлік өкіліне хабарласу қажет.

«Жуу» емшарасы

Лефлуномидпен емдеуді тоқтатқаннан кейін 11 күн бойы тәулігіне 3 рет 8 г дозада колестирамин қабылдау керек. Альтернативті нұсқа ретінде белсендірілген көмір ұнтағын 11 күн ішінде күніне 4 рет 50 г дозада қолдануға болады.

Кейіннен, таңдалған «жуу» емшарасына қарамастан, қан плазмасындағы А771726 концентрациясын кемінде 14 күн аралықпен екі жеке зерттеуде бағалау керек; сондай-ақ қан плазмасындағы концентрация алғаш рет 0,02 мг/л төмен деңгейде тіркелген сәттен бастап ұрықтандыру сәтіне дейін ұзақтығы бір жарым айды құрауы тиіс күту кезеңін сақтау қажет.

Бала туу жасындағы әйелдерге жүкті болуға тырысудан бұрын лефлуномидпен емдеуді тоқтатқаннан кейін 2 жыл өтуі керек екендігі туралы хабарлау қажет. Егер сенімді контрацепция кезінде екі жылдық күту кезеңі қолайсыз деп есептелсе, профилактикалық мақсатта «жуу» емшарасын жүргізу орынды болуы мүмкін.

Колестирамин де, белсендірілген көмір де эстрогендер мен прогестогендердің сіңуіне әсер етуі мүмкін, сондықтан «жуу» емшарасы кезінде оральді ұрықтандыруға қарсы дәрілерді қолданған кезде сенімді контрацепция қамтамасыз етілмеуі мүмкін. Мұндай жағдайларда контрацепцияның альтернативті әдістерін қолдану ұсынылады.

Емшек емізу

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде лефлуномид немесе оның метаболиттері емшек сүтіне енетіні анықталды. Багеда препаратын әйелдерде емізу кезеңінде қолдануға болмайды.

Фертильділік

Жануарларға жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша лефлуномид еркектер мен әйелдердің фертильділігіне әсер етпеді; алайда созылмалы уыттылық зерттеулерінде еркектерде репродуктивті жүйенің жағымсыз реакциялары байқалды (5.3 бөлімін қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Дәрілік затты қолдану аясында бас айналуы сияқты жағымсыз реакциялар туындаған кезде пациенттерде көңіл қою қабілеті және реакция жылдамдығы бұзылуы мүмкін. Мұндай жағдайларда пациенттер автокөлік жүргізуден немесе механизмдерді басқарудан бас тартуы керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Лефлуномидті қолданған кезде көбінесе мынадай жағымсыз реакциялар байқалды: артериялық қысымның айқындығы бәсең жоғарылауы, лейкопения, парестезия, бас ауыруы, бас айналуы, диарея, жүрек айнуы, құсу, ауыз қуысының шырышты қабығы тарапынан бұзылулар (мысалы, афтозды стоматит, ауыз қуысында ойық жаралардың түзілуі), іш ауыруы, шаш түсуінің күшеюі, экзема, бөртпе (оның ішінде макулопапулезді

бөртпе), қышыну, терінің құрғауы, теносиновит, қандағы креатинфосфокиназа (КФК) деңгейінің жоғарылауы, анорексия, (әдетте, болмашы), астения, айқындығы бәсең аллергиялық реакциялар және бауырдың функционалдық көрсеткіштері мәндерінің жоғарылауы (трансаминазалар (әсіресе АЛТ), сирек - гамма-глутамилтранспептидаза (гамма-ГТ), сілтілік фосфатаза, билирубин).

Жағымсыз реакциялар төменде MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық кластарға сәйкес келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері былайша анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); сирек ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобының шегінде жағымсыз реакциялар олардың ауырлығын азайту тәртібімен ұсынылған.

Инфекциялық және паразиттік аурулар: сирек - өлімге әкелуі мүмкін сепсисті қоса, ауыр инфекциялар.

Иммуносупрессиялық әсері бар басқа препараттар сияқты, лефлуномид инфекцияларға, оның ішінде оппортунистік инфекцияларға сезімталдықты арттыруы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз). Сондықтан инфекциялардың жалпы жиілігі жоғарылауы мүмкін (атап айтқанда ринит, бронхит және пневмония).

Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған ісіктер (кисталар мен полиптерді қоса): қатерлі ісіктердің, әсіресе лимфопрлиферативті бұзылулардың пайда болу қаупі кейбір иммуносупрессиялық препараттарды қолданғанда артады.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: жиі - лейкопения (лейкоциттер саны $2 \cdot 10^9$ /л - ден астам); жиі емес - анемия, айқындығы бәсең тромбоцитопения (тромбоциттер саны $100 \cdot 10^9$ /л-ден аз); сирек - панцитопения (антипролиферативті әсерге байланысты болуы мүмкін), лейкопения (лейкоциттер саны $2 \cdot 10^9$ /л-ден аз), эозинофилия; өте сирек - агранулоцитоз.

Потенциалды миелоуытты дәрілік заттарды алдыңғы, бір мезгілде немесе тізбекті қолдану гематологиялық бұзылулардың туындау қаупінің анағұрлым жоғары болуымен байланысты болуы мүмкін.

Иммундық жүйе тарапынан: жиі - айқындығы бәсең аллергиялық реакциялар; өте сирек - ауыр анафилаксиялық/анафилактоидты реакциялар, тері некроздаушы васкулитті қоса, васкулит.

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: жиі - қандағы КФК деңгейінің жоғарылауы; жиі емес - гипокалиемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия; сирек - қандағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейінің жоғарылауы; жиілігі белгісіз - гипоурикемия.

Психиканың бұзылуы: жиі емес - үрей.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - парестезия, бас ауыруы, бас айналуы, шеткері нейропатия.

Жүрек тарапынан: жиі - артериялық қысымның айқындығы бәсең жоғарылауы; сирек - артериялық қысымның айқындығы күшті жоғарылауы.

Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан: сирек - өлімге әкелуі мүмкін өкпенің интерстициальді ауруы (интерстициальді пневмонитті қоса); жиілігі белгісіз - өкпе гипертензиясы.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - микроскопиялық колитті қоса, колит, мысалы, лимфоцитарлық колит, коллагенозды колит, диарея, жүрек айну, құсу, ауыз қуысының шырышты қабығы тарапынан бұзылулар (мысалы, афтозды стоматит, ауыз қуысында ойық жаралардың түзілуі), іш ауыруы; жиі емес - дәм сезудің бұзылуы; өте сирек - панкреатит.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан: жиі - бауырдың функционалдық көрсеткіштері (трансаминазалар (әсіресе АЛТ) мәндерінің жоғарылауы, сирек - гамма-ГТ, сілтілік фосфатаза, билирубин); сирек - гепатит, сарғаю/холестаз; өте сирек - бауырдың ауыр зақымдануы, мысалы, бауыр жеткіліксіздігі және өлімге әкелуі мүмкін бауырдың жедел некрозы.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі - шаш түсуінің күшеюі, экзема, бөртпе (оның ішінде макулопапулезді бөртпе), қышыну, терінің құрғауы; сирек - есекжем; өте сирек - уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема; жиілігі белгісіз - терінің қызыл жегісі, пустулезді псориаз немесе псориаз симптомдарының нашарлауы, эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) дәрілік реакция, тері жарасы.

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін жағынан: жиі - теносиновит; жиі емес - сіңірдің үзілуі.

Бүйрек және несеп шығару жолдары: жиілігі белгісіз - бүйрек жеткіліксіздігі.

Жыныс мүшелері мен сүт безі жағынан: жиілігі белгісіз - ұрық сұйықтығы концентрациясының, сперматозоидтардың жалпы санының және олардың қозғалғыштығының аздаған (қайтымды) төмендеуі.

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар: жиі - анорексия, дене салмағының төмендеуі (әдетте, болмашы), астения.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

сондай-ақ

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Ұялы тел: +7 701 786 33 98

электронды пошта: rvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары

Дәрілік затты ұсынылған тәуліктік дозадан бес есеге дейінгі дозаларда қабылдаған пациенттерде лефлуномидтің созылмалы артық дозалануы туралы хабарламалар, сондай-ақ ересектер мен балаларда жедел артық дозалануы туралы хабарламалар бар. Көп жағдайда артық дозаланғанда жағымсыз реакциялардың дамуы туралы хабарланған жоқ. Байқалған жағымсыз реакциялар лефлуномидтің қауіпсіздік бейініне сәйкес келді: іш ауыруы, жүрек айнуы, диарея, қандағы бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы, анемия, лейкопения, қышыну және бөртпе.

Емі

Артық дозаланғанда немесе уытты реакциялар дамыған жағдайда дәрілік заттың организмнен шығарылуын жеделдету үшін колестирамин немесе белсендірілген көмірді пайдалану ұсынылады.

Үш дені сау еріктіде 24 сағат ішінде тәулігіне 3 рет 8 г дозада колестираминді пероральді қабылдау кезінде қан плазмасындағы А771726 концентрациясы 24 сағат ішінде шамамен 40%-ға және 48 сағат ішінде 49-65%-ға төмендеді.

24 сағат бойы 6 сағат сайын 50 г дозада белсендірілген көмірді (ұнтақтан дайындалған суспензия) пероральді қабылдау немесе назогастральді зонд арқылы енгізу кезінде қан плазмасындағы А771726 белсенді метаболитінің концентрациясы 24 сағат ішінде 37%-ға және 48 сағат ішінде 48%-ға төмендеді.

Жоғарыда көрсетілген «жуу» емшарасын клиникалық көрсетілімдер бойынша қайта жүргізуге болады.

Гемодиализді және тұрақты амбулаториялық перитонеальді диализді пайдалана отырып жүргізілген зерттеулер нәтижелері лефлуномидтің негізгі метаболиті А771726 диализ арқылы шығарылмайтындығын көрсетеді.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар
Лефлуномид

АТХ коды L04AA13

Адамдағы фармакология

Лефлуномид антипролиферативті қасиеттері бар ауру-модификациялаушы ревматизмге қарсы дәрілік зат.

Жануарлардағы фармакология

Лефлуномидтің тиімділігі жануарларда артрит және басқа аутоиммунды аурулардың эксперименттік модельдерінде, сондай-ақ ағзалар трансплантациясы кезінде, негізінен сенсбилизация фазасына енгізілген кезде дәлелденді. Лефлуномидтің иммуномодуляциялық / иммуносупрессиялық қасиеттері бар, антипролиферативті агент ретінде әсер етеді және қабынуға қарсы қасиеттері бар. Аутоиммунды аурулардың эксперименттік модельдеріндегі жануарларда лефлуномидтің анағұрлым айқын қорғаныс әсері оны аурудың дамуының алғашқы кезеңдерінде қолданған кезде байқалады.

In vivo лефлуномид белсенді *in vitro* болып табылатын А771726 дейін тез және іс жүзінде толық метаболизденеді; А771726 дәрілік заттың емдік әсерінің дамуына жауапты болып табылады деп саналады.

Әсер ету механизмі

Лефлуномидтің белсенді метаболиті А771726 дигидрооротатдегидрогеназа (ДГОДГ) ферментін адамда тежейді және антипролиферативті әсер етеді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Лефлуномид ішек және бауыр қабырғасында бастапқы метаболизмде (сақинаның ашылуы) жылдам белсенді А771726 метаболитіне айналады. Радиоактивті изотоппен таңбаланған ¹⁴С-лефлуномидті қолдана отырып жүргізілген зерттеуде үш сау еріктіде қан плазмасында, несепте немесе нәжісте өзгермеген дәрілік зат анықталмады. Басқа зерттеулерде лефлуномид қан плазмасында өзгермеген түрде сирек, бұл ретте тек нг/мл концентрациясында ғана анықталды. Қан плазмасында анықталған жалғыз таңбаланған радиоактивті изотоп лефлуномид метаболиті А771726 болды. Бұл метаболит *in vivo* дәрілік заттың барлық емдік әсері үшін жауапты болып табылады.

Сіңірілуі

Радиоактивті изотоппен таңбаланған ¹⁴С-лефлуномидті пайдалана отырып, зерттеуде алынған шығарылу туралы деректер асқазан-ішек жолында дәрілік заттың енгізілген дозасының кемінде 82-95% сіңірілетінін растайды. А771726 C_{max} қол жеткізілетін уақыт барынша ауытқиды; C_{max} дәрілік затты бір рет қабылдағаннан кейін 1-ден 24 сағатқа дейінгі шекте байқалуы мүмкін. Лефлуномидті тамақпен бір мезгілде қабылдауға болады, өйткені тамақтан кейін қабылдаған кезде препараттың сіңу дәрежесі аш қарынға қабылдаған кезде бірдей болады. А771726 жартылай шығарылу кезеңі ұзақ (шамамен 2 апта), сондықтан клиникалық зерттеулерде оның қан плазмасындағы тепе-теңдік концентрациясына жылдам қол жеткізу үшін пациенттер 3 күн ішінде 100 мг жүктеме дозасында лефлуномид қабылдады. Егер жүктеме доза пайдаланылмаса, қан плазмасындағы А771726 тепе-тең концентрациясына қол жеткізу үшін дәрілік затты әдеттегі дозаларда шамамен екі ай қолдану қажет. Ревматоидты артриті бар пациенттерде дәрілік затты көп рет қолданған кезде клиникалық зерттеулерде А771726 фармакокинетикалық параметрлері 5-тен 25 мг дейінгі дозалар диапазонында дозаға тәуелді болды. Бұл зерттеулерде клиникалық әсері едәуір дәрежеде қан плазмасындағы А771726 концентрациясына және лефлуномидтің тәуліктік дозасына байланысты болды. Лефлуномидті тәулігіне 20 мг дозада пайдаланған кезде қан плазмасындағы А771726 орташа концентрациясы тепе-тең жағдайда шамамен 35 мкг/мл құрайды; тепе-тең жағдайда плазмадағы концентрация бір рет қолданғанда 33-35 есе артық болады.

Таралуы

Адамның қан плазмасында А771726 негізінен ақуызбен (альбуминмен) байланысады. Қан плазмасының ақуыздарымен байланыссыз А771726 фракциясы шамамен 0,62% құрайды. А771726 қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі емдік концентрация ауқымы шегінде дозаға тәуелді болып табылады. Ревматоидты артрит немесе созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде А771726 қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі аздап төмендеді және ауытқымалы болды. А771726 қан плазмасы ақуыздарымен байланысудың жоғары дәрежесі ақуыздардағы байланыстыру орындарынан жоғары дәрежедегі басқа дәрілік заттардың ығысуына себеп болуы мүмкін. Дегенмен, *in vitro* варфаринмен өзара әрекеттесуді зерттеуде қан плазмасы ақуыздарымен байланысу деңгейінде клиникалық маңызды концентрацияларда өзара әрекеттесу анықталған жоқ. Мұндай зерттеулерде ибупрофен мен диклофенак А771726-ны қан плазмасы ақуыздарындағы байланысу орындарынан ығыстырмайды, бұл ретте А771726 байланыссыз фракциясы толбутамидтің қатысуымен 2-3 есе артады. А771726 ибупрофенді, диклофенакты және толбутамидті қан плазмасы ақуыздарындағы байланысу орындарынан ығыстырды, дегенмен, жоғарыда аталған дәрілік заттардың байланыссыз фракциясы тек 10-50%-ға ұлғайды. Бұл өзгерістердің клиникалық тұрғыдан маңызды екендігі туралы дәлелдер анықталған жоқ. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысудың жоғары дәрежесінде А771726 тиісінше таралу көлемі төмен (11 литрге жуық). Эритроциттерде басым жинақталу байқалған жоқ.

Биотрансформациясы

Лефлуномидтің биотрансформациясы үдерісінде 4-трифторметиланилинді (ТФМА) қоса, бір негізгі (А771726) және көптеген қайталама метаболиттер түзіледі. А771726-да лефлуномидтің биотрансформациясына және А771726 кейінгі метаболизміне бірнеше фермент қатысады, үдерістер микросомальді және цитозолды жасушалық фракцияларда жүреді. Циметидинмен (Р450 цитохромының спецификалық емес тежегіші) және рифампицинмен (Р450 цитохромының спецификалық емес индукторы) өзара әрекеттесуді зерттеу нәтижелері *in vivo* Р450 цитохромы жүйесінің ферменттері лефлуномид метаболизміне елеусіз дәрежеде ғана қатысатынын көрсетеді.

Шығарылуы

А771726 организмнен баяу шығарылады; клиренс шамамен 31 мл/сағ, жартылай шығарылу кезеңі шамамен 2 аптаны құрайды. Радиоактивті изотоппен таңбаланған лефлуномидті (бір реттік қабылдау) пайдалану кезінде дәрілік зат нәжіспен, бөлкім, өтпен және несеппен секреция есебінен тең дәрежеде шығарылғаны анықталды. А771726 бір рет қабылдаудан 36 күннен соң несепте және нәжісте табылды. Несепте негізгі метаболиттер лефлуномидтің глюкуронизация өнімдері (негізінен 0-24 сағаттан кейін алынған үлгілерде) және А771726-дың оксанил қышқылының туындысы болды. Нәжісте анықталған негізгі метаболит А771726 болып табылады.

Адамда белсендірілген көмір ұнтағынан дайындалған пероральді суспензияны немесе колестираминді қолданғанда организмнен А771726 шығару жылдамдығы артады, бұл ретте оның қан плазмасындағы концентрациясы тез және айтарлықтай төмендейді (4.9 бөлімін қараңыз). Бұл энтерогепатикалық рециркуляция және/немесе асқазан-ішек диализі үдерісінің бұзылуымен байланысты деп болжанады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Тұрақты амбулаториялық перитонеальді диализде жүрген үш пациентте 100 мг дозада лефлуномидті бір рет пероральді қабылдағанда А771726 фармакокинетикалық параметрлері дені сау еріктілердегі параметрлермен салыстырмалы болды. Лефлуномидті 100 мг дозада бір рет пероральді қабылдау кезінде гемодиализдегі үш пациентте А771726 организмнен анағұрлым тез шығарылуы байқалды, бұл дәрілік заттың диализатқа экстракциялану салдары болып табылмады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде лефлуномидті қолдану туралы деректер жоқ. Белсенді метаболит А771726 едәуір дәрежеде қан плазмасы ақуыздарымен байланысады

және бауыр метаболизмі және өтпен секреция арқылы организмнен шығарылады. Жоғарыда аталған үдерістер бауыр функциясының бұзылуымен бұзылуы мүмкін.

Балалар

A771726 фармакокинетикасы лефлуномидті пероральді қабылдағаннан кейін полиартикулярлы ювенильді ревматоидты артриті бар жастары 3-17 жас аралығындағы 73 балада зерттелді. Осы зерттеулердің деректерін популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері дене салмағы 40 кг және одан аз балалардың ревматоидты артриті бар ересек пациенттермен салыстырғанда A771726 (тепе-теңдік концентрациясының мәні бойынша бағалау) жүйелі әсері аз екенін көрсетеді (4.2 бөлімін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттердегі фармакокинетика туралы деректер шектеулі, бұл ретте мұндай пациенттердегі фармакокинетикалық параметрлер жас пациенттердегі ұқсас параметрлермен салыстырмалы.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жедел уыттылық бойынша зерттеулер тышқандар мен егеуқұйрықтарға жүргізілді (лефлуномидті пероральді және ішпердеге енгізу). Лефлуномидті тышқандарда 3 айға дейін, егеуқұйрықтар мен иттерде 6 айға дейін және маймылдарда 1 айға дейін көп рет пероральді қабылдаған кезде сүйек кемігі, қан жасушалары, асқазан-ішек жолы, тері, көкбауыр, тимус және лимфа түйіндері уытты әсерге қатысты негізгі нысана-ағзалар екендігі анықталды. Негізгі өзгерістерге анемия, лейкопения, тромбоциттер санының төмендеуі және панмиелопатия кірді және препараттың негізгі әсер ету механизмімен (ДНҚ синтезін тежеу) байланысты болды. Егеуқұйрықтар мен иттерде Хайнц денешігі және/немесе Хауэлл-Жолли денешігі анықталды. Жүрек, бауыр, көздің мөлдірқабығы және тыныс алу жолдары тарапынан басқа тіркелген өзгерістер иммуносупрессия аясында инфекциялардың дамуына байланысты болды. Жануарларда лефлуномидтің уытты әсері адамдарда емдік дозаларға баламалы дозаларда байқалған.

Лефлуномидтің мутагенді қасиеттері жоқ. Оның екінші дәрежелі метаболиті ТФМА кластогендік әсер етті және *in vitro* нүктелік мутацияларды туындатты, алайда қазіргі уақытта *in vivo* осындай әсерлерінің даму қаупі туралы қолда бар ақпарат жеткіліксіз болып табылады.

Егеуқұйрықтарға жасалған зерттеулерде лефлуномидтің канцерогенді потенциалы болмады. Тышқандардағы канцерогенділікті зерттеуде ең жоғары дозаны енгізген еркектерде қатерлі лимфомалардың түзілу жиілігінің жоғарылауы тіркелді, бұл лефлуномидтің иммуносупрессиялық әсерінің салдары деп болжанады. Ұрғашы тышқандарда өкпедегі бронхиолоальвеолярлы аденомалардың және карциномалардың туындау жиілігінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалды. Лефлуномидті клиникалық қолдануға қатысты тышқандардағы өзгерістердің маңызы белгісіз.

Лефлуномидтің жануарлардың модельдеріне жүргізілген зерттеулерде антигендік қасиеттері болған жоқ.

Егеуқұйрықтар мен қояндарға жүргізілген зерттеулерде лефлуномид адамның емдік дозаларымен салыстырылатын дозаларда эмбриоуытты және тератогенді әсер етті, созылмалы уыттылық зерттеулерінде еркектерде репродуктивті жүйе тарапынан жағымсыз реакциялардың дамуына себеп болды. Фертильділік төмендеген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Гидроксипропилцеллюлоза

Лактоза моногидраты

Сусыз лактоза

Желатинделген жүгері крахмалы

Повидон К30

Магний стеараты

Натрий крахмалы гликоляты

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

қабықтың құрамы

10 мг доза үшін: Опадри® II ақ 85F18422 (ішінара гидролизденген поливинил спирті, титанның қостотығы (E171), макрогол/ПЭГ, тальк), тазартылған су*,

20 мг доза үшін: Опадри® сары 02F22025 (гипромеллоза, макрогол 6000, титанның қостотығы (E171), темірдің сары тотығы (E172), тальк), тазартылған су*.

* - Дайын өнімнің құрамына кірмейді

6.2 Үйлесімсіздік

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Ерекше талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Др. Сертус Илач Санайи Ве Тиджарет Лимитед Ширкети

15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50, Гириш Кат, Багджылар, Стамбул, Түркия

Тел: +90 (212) 474 70 50, факс: +90 (212) 474 09 01

Электронды пошта: info@drsertus.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау қажет:

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Тел/факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№023529

№ ҚР-ДЗ-5№023533

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Алғашқы тіркелген күні: 15.02.2018

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады