

ПОСІБНИК ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Липень 2025



ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна

Уважно прочитайте всі навчальні матеріали цього *Посібника для спеціалістів системи охорони здоров'я* (далі – *Посібник*), перш ніж призначати лікарський засіб (далі – ЛЗ) **ЛЕФНО®**, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг (далі – **ЛЕФНО®**), що містить лефлуномід, жінкам та чоловікам із репродуктивним потенціалом, які мають бажання стати батьками.

Лефлуномід як «хворобомодифікуючий антиревматичний засіб» (далі – ХМАРЗ) показаний для лікування дорослих пацієнтів з активним ревматоїдним артритом або активним псоріатичним артритом.

Цей навчальний матеріал призначений для мінімізації ряду серйозних ризиків, пов'язаних із застосуванням лефлуноміду.

Перед призначенням лефлуноміду слід взяти до уваги такі найбільш важливі ризики:

- Ризик гепатотоксичності, включно з дуже рідкісними випадками тяжкого ураження печінки, яке може бути летальним.
- Ризик гематотоксичності, включно з рідкісними випадками панцитопенії, лейкопенії, еозинофілії та дуже рідкісними випадками агранулоцитозу.
- Ризики інфекцій, включно з рідкісними випадками тяжких неконтрольованих інфекцій (сепсис), які можуть бути летальними.
- Ризик серйозних вроджених вад розвитку (далі – ВВР) при застосуванні лефлуноміду під час вагітності.

Для мінімізації цих ризиків необхідне проведення консультування пацієнтів, ретельний моніторинг і дотримання рекомендацій щодо процедури виведення лефлуноміду.

Посібник було підготовлено відповідно до чинної інструкції для медичного застосування (далі – ІМЗ) ЛЗ **ЛЕФНО®**.

Важливо ознайомитися з матеріалом, що включений у *Посібник*, та чинною ІМЗ ЛЗ **ЛЕФНО®**, розміщеною на сайті Державного реєстру лікарських засобів України за посиланням: www.drlz.com.ua, оскільки вона містить актуальну інформацію про лефлуномід.

КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Перед початком терапії лефлуномідом, будь ласка, переконайтеся, що пацієнти отримали консультацію про важливі ризики, пов'язані з застосуванням лефлуноміду, і відповідні запобіжні заходи для їх мінімізації. З цією метою заявником (власником реєстраційного посвідчення) було розроблено окремий *Інформаційний лист для пацієнтів*, який доповнює цей *Посібник*.

ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІ АНАЛІЗИ КРОВІ

Через ризик гепато- та гематотоксичності, які у рідкісних випадках можуть бути тяжкими або навіть летальними (див. таблицю нижче), необхідним є проведення ретельного моніторингу рівнів печінкових ферментів (як мінімум – АЛТ (аланінамінотрансферази)) та кількості клітин крові (загальний аналіз крові) до та під час терапії лефлуномідом. Більше інформації щодо виникнення цих побічних реакцій (далі – ПР) міститься в ІМЗ ЛЗ ЛЕФНО®.

Одночасне застосування лефлуноміду та гепатотоксичних або гематотоксичних ХМАРЗ (наприклад, метотрексат) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» ІМЗ ЛЗ ЛЕФНО®).

ПЕРЕХІД НА ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Оскільки лефлуномід довго циркулює в організмі, перехід на інший ХМАРЗ (наприклад, метотрексат) без виконання процедури виведення лефлуноміду (див. нижче) може підвищити ймовірність додаткових ризиків навіть протягом тривалого часу після переходу (наприклад, кінетична взаємодія, органотоксичність).

Аналогічно нещодавнє лікування гепатотоксичними або гематотоксичними ЛЗ (наприклад, метотрексатом) може призвести до зростання частоти чи посилення клінічних проявів ПР.

З огляду на зазначене початок лікування лефлуномідом повинен бути ретельно зважений щодо співвідношення користь/ризик, а на початковому етапі після переходу – рекомендується більш ретельний клінічний моніторинг.

МОНІТОРИНГ РІВНІВ ПЕЧІНКОВИХ ФЕРМЕНТІВ

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	ЧАСТОТА
Печінкові ферменти, як мінімум АЛТ.	✓ Перед початком лікування. ✓ Кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування. ✓ Кожні 8 тижнів (у подальшому), якщо значення стабільні.
АЛТ	Корекція дози / відміна
АЛТ у 2–3 рази перевищує верхню межу норми (далі – ВМН).	✓ Зменшення дози лефлуноміду з 20 мг до 10 мг/день. ✓ Моніторинг АЛТ (1 раз на тиждень).
АЛТ у 2–3 рази перевищує ВМН, незважаючи на зниження дози лефлуноміду <u>або</u> АЛТ у 3 рази перевищує ВМН.	✓ Припинення терапії лефлуномідом. ✓ Процедура виведення лефлуноміду (див. розділ «Процедура виведення»). ✓ Моніторинг АЛТ та інших печінкових ферментів до нормалізації їх концентрації

МОНІТОРИНГ ПОКАЗНИКІВ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	ЧАСТОТА
Загальний аналіз крові, включно з диференціальними показниками лейкоцитів і тромбоцитів*	✓ Перед початком лікування. ✓ Кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців лікування. ✓ Кожні 8 тижнів (у подальшому), якщо значення стабільні.
Відміна	
Тяжкі гематологічні реакції, включно з панцитопенією.	✓ Припинення терапії лефлуномідом та будь-яким іншим ЛЗ із мієлосупресивним впливом. ✓ Процедура виведення лефлуноміду (див. розділ «Процедура виведення»).

Примітка: * Необхідно здійснювати моніторинг показників: лейкоцитарної формули, гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів та тромбоцитів.

ІНФЕКЦІЇ

Імуносупресивні властивості лефлуноміду можуть спричиняти у пацієнтів більшу схильність до інфекційних захворювань, включно з опортуністичними інфекційними захворюваннями, та в поодиноких випадках можуть спричиняти тяжкі неконтрольовані інфекції (наприклад, сепсис), а також інфекції тяжкого характеру, такі як прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

Перед початком лікування всі пацієнти повинні пройти обстеження на наявність активного та неактивного («латентного») туберкульозу відповідно до чинних рекомендацій, стандартів і наказів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ).

У випадку виникнення тяжких неконтрольованих інфекційних захворювань може знадобитися призупинення лікування лефлуномідом і проведення процедури його виведення (див. розділ «Процедура виведення»).

Лефлуномід протипоказаний пацієнтам:

- ✓ з тяжкими імунodefіцитними станами, зокрема ВІЛ;
- ✓ з серйозними інфекційними захворюваннями.

ВАГІТНІСТЬ

Слід повідомити чоловікам і жінкам із репродуктивним потенціалом, які бажають стати батьками, про ризик ВВР при застосуванні лефлуноміду та про необхідність застосування ефективної контрацепції

Необхідно також обговорити заходи, яких потрібно дотримуватися у випадку настання незапланованої вагітності під час лікування лефлуномідом чи після його припинення.

Цю інформацію необхідно надавати перед лікуванням, регулярно протягом лікування та після його завершення.

РИЗИК ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ (ВВР)

Згідно з даними доклінічних досліджень, припускають, що активний метаболіт лефлуноміду, А771726, викликає серйозні ВВР при застосуванні лефлуноміду під час вагітності. Тому лефлуномід протипоказаний під час вагітності.

КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЖІНОК

СТАТУС	РЕКОМЕНДАЦІЇ
Жінки із репродуктивним потенціалом.	Необхідна ефективна контрацепція під час лікування лефлуномідом та протягом 2 років після його припинення.
Будь-яка затримка початку менструації <i>або</i> будь-яка інша причина підозрювати вагітність.	Невідкладне проведення тесту на вагітність. При підтвердженій вагітності: • припинення застосування лефлуноміду; • початок процедури виведення лефлуноміду (див. нижче); • аналіз концентрації А771 726 в плазмі (див. нижче); • обговорення з пацієнткою ризиків для вагітності.
Жінки, які мають бажання завагітніти.	✓ Обговорення ризику ВВР при застосуванні лефлуноміду під час вагітності; ✓ Надання рекомендації щодо планування зачаття через 2 роки після закінчення застосування лефлуноміду. ✓ Якщо немає можливості очікувати 2 роки – провести процедуру виведення лефлуноміду (див. нижче). ✓ Аналіз рівня А771 726 в плазмі (див. нижче).

ПРОЦЕДУРА ВИВЕДЕННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ

Процедура виведення лефлуноміду (див. розділ «Процедура виведення» в ІМЗ ЛЗ ЛЕФНО®) дозволяє уникнути 2-річного періоду очікування перед зачаттям.

Холестирамін та активоване вугілля можуть впливати на абсорбцію естрогенів і прогестагенів, тому протягом усього періоду виведення лефлуноміду рекомендується використовувати альтернативні методи контрацепції, крім оральних контрацептивів.

Якщо процедура виведення лефлуноміду не може бути виконана, після припинення лікування потрібен 2-річний період очікування перед зачаттям з використанням ефективної контрацепції.

ТЕСТУВАННЯ В КІНЦІ ПРОЦЕДУРИ ВИВЕДЕННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ

Необхідно провести два окремих вимірювання концентрації A771 726 у плазмі крові з інтервалом не менше 14 днів.

Якщо результати 2 тестів демонструють концентрацію A771 726 $<0,02$ мг/л (0,02 мкг/мл), повторення процедури виведення не потрібне.

Між першим результатом $<0,02$ мг/л і заплідненням потрібен період очікування в півтора місяця.

Якщо результати будь-якого з двох тестів демонструють концентрацію A771 726 $>0,02$ мг/л (0,02 мкг/мл), процедуру виведення необхідно повторити та провести 2 окремих тестування з інтервалом у 14 днів.

Між першою появою рівня A771 726 у плазмі крові нижче 0,02 мг/л і заплідненням потрібен період очікування тривалістю 45 днів.

ЧОЛОВІКИ

Оскільки існує ризик можливої фетальної токсичності, опосередкованої застосуванням лефлуноміду чоловіками, слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час цієї терапії.

Для чоловіків, які хочуть стати батьком, слід розглянути проведення такої самої процедури виведення лефлуноміду, яка рекомендована жінкам перед заплідненням.

Між першою появою концентрації A771 726 в плазмі крові нижче 0,02 мг/л і заплідненням потрібен період очікування тривалістю 3 місяці.

ПРОЦЕДУРА ВИВЕДЕННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ

Можна очікувати, що концентрація А771 726 (активного метаболіту лефлуноміду) в плазмі крові буде вищою за 0,02 мг/л протягом тривалого періоду. Вважається, що його концентрація знижується до рівня 0,02 мг/л через 2 роки після припинення лікування лефлуномідом.

Процедура виведення, що описана в таблиці нижче, рекомендована для прискорення виведення А771 726 з організму.

СТАНИ, ПРИ ЯКИХ РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ ПРОЦЕДУРА ВИВЕДЕННЯ	ПРОЦЕДУРА ВИВЕДЕННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ
✓ Тяжкі ПР з боку печінки та/чи крові. ✓ Тяжкі неконтрольовані інфекції (наприклад, сепсис). ✓ Вагітність – запланована чи ні. ✓ Інші стани, що призводять до необхідності процедури виведення: • серйозні ПР з боку шкіри та/або слизових (наприклад, виразковий стоматит) з підозрою на синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз; • необхідність переходу на інший ХМАРЗ (наприклад, метотрексат), що може збільшити ймовірність додаткового ризику. ✓ Будь-яка інша причина, що вимагає швидкого виведення А771 726 (активного метаболіту лефлуноміду) з організму.	Після припинення лікування лефлуномідом необхідно приймати: • <u>холестирамін*</u>: по 8 г 3 рази на день (24 г на день) протягом 11 днів. <u>або</u> • <u>активоване вугілля**</u>: по 50 г 4 рази на день (200 г на день) протягом 11 днів. Тривалість процедури виведення може бути змінена, залежно від клінічних або лабораторних показників. Примітки: * При застосуванні холестираміну перорально у дозі 8 г 3 рази на день протягом 24 годин знижувалася концентрація А771 726 у плазмі крові приблизно на 40% за 24 години та на 49–65% за 48 годин. ** При застосуванні активованого вугілля (порошок, приготовлений у вигляді суспензії) перорально або через назогастральний зонд (50 г кожні 6 годин протягом 24 годин) знижувалася концентрація А771 726 у плазмі крові на 37% за 24 години та на 48% за 48 годин.

ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорона здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Також про побічні реакції слід повідомляти заявнику, ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна.

Контактна інформація:

Адреса: вул. Алма-Атинська, 58, м. Київ, Україна, 02092.

Web: <https://gladpharm.com/>

Тел.: +38 (044) 495 82 88.

Факс: +38 (044) 495 82 87.