

Состав

действующее вещество: лефлуномид (leflunomide);

1 таблетка содержит лефлуномида 20 мг;

вспомогательные вещества: старлак *, повидон, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, тальк, колликоат IR белый II.

* Старлак: лактоза, крахмал кукурузный.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Иммуносупрессоры. Код АТХ L04A A13.

Фармакодинамика

Лефлуномид - это болезнемодифицирующее антиревматическое средство с антипролиферативными свойствами.

Механизм действия

A771726, активный метаболит лефлуномида, подавляет человеческий фермент дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) и оказывает антипролиферативное действие.

Фармакокинетика

Лефлуномид быстро превращается в активный метаболит A771726 путем пресистемного метаболизма (открыванием кольца) в стенках кишечника и печени. Уровни неизмененного лефлуномида в плазме крови оказывались редко. Единственным метаболитом, который оказывался в плазме крови, был A771726. Этот метаболит обуславливает главным образом всю активность лефлуномида в организме.

Всасывания

Всасывается от 82 до 95% дозы лефлуномида. Время достижения максимальной концентрации А771726 в плазме крови очень неодинаково: от 1 до 24 часов после разового применения. Лефлуномид можно принимать с пищей, поскольку объем всасывания при приеме препарата после еды и натощак похож. В связи с очень длинным периодом полувыведения А771726 (примерно 2 недели) для обеспечения быстрого достижения стабильного уровня А771726 применялась наванатажувальна доза 100 мг в течение 3 суток. Установлено, что без применения нагрузочной дозы для достижения стабильной концентрации в плазме крови может потребоваться почти два месяца приема препарата. Исследования, в которых изучали различные дозировки препарата показали, что фармакокинетические параметры А771726 являются линейными при применении препарата в диапазоне доз от 5 до 25 мг.

В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с концентрацией А771726 в плазме крови и с суточной дозой лефлуномида. При использовании дозы 20 мг / сут средняя концентрация А771726 в плазме крови в стадии насыщения составляет примерно 35 мкг / мл. В стадии насыщения концентрация А771726 в плазме крови в 33-35 раз выше по сравнению с таковой при однократном применении.

Распределение

В плазме человека А771726 почти полностью связывается с белком (альбумином). Несвязанная фракция А771726 составляет около 0,62%. Связывание А771726 является линейным в пределах терапевтических доз. Связывание А771726 оказалось несколько слабее и более вариативным в плазме крови пациентов с ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью. Экстенсивное связывания А771726 с белком может привести к вытеснению других веществ, которые в значительной степени связываются с белками. Однако результаты исследования взаимодействия при связывании с белками в условиях *in vitro* с применением варфарина в клинически целесообразных дозах взаимодействия не показали. Подобные исследования показали, что ибупрофен и диклофенак НЕ вытесняли А771726, в то время как в присутствии толбутамида несвязанная фракция А771726 росла в 2-3 раза. А771726 вытеснял ибупрофен, диклофенак и толбутамид, однако несвязанная фракция этих средств росла только на 10-50%. Нет свидетельств о том, что эти эффекты имеют клиническое значение. При значительном связывании с белками А771726 имеет низкий очевиден объем распределения (около 11 литров). Преимущественного поглощения эритроцитами не происходит.

Метаболизм

Лефлуномид метаболизируется до одного основного (A771726) и многих второстепенных метаболитов, включая ТФМА (4-трифторметиланилин). Метаболическая биотрансформация лефлуномида на A771726 и следующий метаболизм A771726 НЕ контролируются одним определенным ферментом, и, как было показано, происходит в микросомных и цитозольных клеточных фракциях. Результаты исследований взаимодействия с применением циметидина (неспецифического ингибитора цитохрома P450) и рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450) указывают на то, что в условиях *in vivo* ферменты CYP участвуют в метаболизме лефлуномида только в незначительной степени.

Вывод

Вывод A771726 происходит медленно и характеризуется очевидным клиренсом 31 мл / ч. У пациентов период полувыведения составляет примерно 2 недели. После применения меченой радионуклидом дозы лефлуномида радиоактивность в одинаковом объеме наблюдалась в фекалиях, вероятно, за счет билиарного вывода, и в моче. A771726 продолжал проявляться в моче и фекалиях через 36 суток после однократного приема. Основными метаболитами, которые выводились с мочой, были глюкуронидов лефлуномида (главным образом в образцах, отобранных в течение первых суток (0 - 24 ч) после приема препарата) и производное оксалиновой кислоты A771726. Основным компонентом, который выводился с фекалиями, был A771726.

Было показано, что у человека пероральное применение суспензии порошкообразного активированного угля или колестирамина приводит к быстрому и значительному увеличению скорости вывода A771726 и уменьшению его концентрации в плазме крови (см. Раздел «Передозировка»). Считается, что это достигается за счет механизма желудочно-кишечного диализа и / или приостановление печеночной метаболического цикла.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Фармакокинетика A771726 у субъектов, проходили длительный перитонеальный диализ (ТПД), оказалась подобной таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение A771726 наблюдалось у субъектов, которые проходили гемодиализ, не ассоциировалось с экстрагированием лекарственного средства с диализата.

Фармакокинетика при печеночной недостаточности

По лечению пациентов с печеночной недостаточностью данных нет. Активный метаболит A771726 в значительной степени связывается с белками и выводится

за счет печеночного метаболизма и секреции с желчью. Эти процессы могут нарушаться вследствие дисфункции печени.

Фармакокинетика в педиатрических пациентов

Пациенты с массой тела ≤ 40 кг испытывают меньший системного действия (определяется как C_{ss}) A771726 сравнению со взрослыми пациентами с ревматоидным артритом.

Фармакокинетика у лиц пожилого возраста

Данные о фармакокинетике у лиц пожилого возраста (> 65 лет) ограничены, однако соответствуют данным о фармакокинетике у взрослых людей молодого возраста.

Показания

Лечение болезнемодифицированным антиревматическим средством (ХМАРЗ) активной фазы ревматоидного артрита у взрослых.

Лечение активной фазы псориатического артрита у взрослых.

Недавно полученное или одновременное лечение гепатотоксическими или гематотоксическими ХМАРЗ (например метотрексатом) может приводить к повышению риска серьезных побочных реакций; таким образом, начало лечения лефлуномидом следует тщательно рассматривать с учетом польза / риск.

Кроме этого, переход с лефлуномида на другой ХМАРЗ без проведения процедуры вывода (см. Раздел «Особенности применения») также может повышать риск серьезных побочных реакций, даже после длительного периода после перехода.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лефлуномиду (особенно при наличии в анамнезе синдрома Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема), к основному активному метаболиту терифлунамиду или другим компонентам препарата;
- нарушение функции печени;
- тяжелые иммунодефицитные состояния (в т.ч. ВИЧ-инфекция);
- выраженные нарушения функции костного мозга или выраженная анемия, лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения вследствие других причин (кроме ревматоидного или псориатического артрита);
- инфекции тяжелого течения;

- умеренная или тяжелая почечная недостаточность (через незначительный опыт клинических наблюдений в этой группе больных);
- тяжелая гипопроотеинемия (в т.ч. при нефротическом синдроме);
- беременность;
- период кормления грудью;
- применение женщинам репродуктивного возраста, не использующие надежной контрацепции в период лечения и после лечения, в случае если уровень активного метаболита в плазме крови составляет более 0,02 мг / л.

Необходимо исключить возможность беременности перед началом лечения лефлуномидом!

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследование взаимодействий проводилось только с участием взрослых пациентов.

Усиление побочных реакций возможно в случае недавнего или одновременного с лефлуномидом приема гепатотоксических или гематотоксических препаратов или в случае терапии лефлуномидом не дожидаясь вывода этих препаратов с организма. Таким образом, на начальном этапе применения лефлуномида (после перехода по терапии гепатотоксичными или гематотоксическими препаратами) рекомендуется тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов и гематологических показателей.

Метотрексат

При одновременном применении лефлуномида (в дозе от 10 до 20 мг в сутки) с метотрексатом (в дозе от 10 до 25 мг в неделю) наблюдалось повышение активности печеночных ферментов в 2-3 раза.

У пациентов с ревматоидным артритом не было выявлено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (в дозе от 10 до 20 мг в сутки) и метотрексатом (в дозе от 10 до 25 мг в неделю).

Вакцинация

Клинических данных об эффективности и безопасности вакцинации в период применения лефлуномида нет, однако вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется. После прекращения лечения лефлуномидом необходимо соблюдать соответствующие сроки по его выводу и возможности применять живую вакцину.

Варфарин и другие непрямы антикоагулянтов

Сообщалось о повышении протромбинового времени при совместном применении лефлуномида с варфарином. Выявлено фармакодинамическом взаимодействие варфарина с A771726. При применении варфарина или иного кумаринового антикоагулянта больными, которые получают лефлуномид, необходимо проводить мониторинг МНО (международное нормализованное отношение).

НПВС / кортикостероиды

Пациенты, которые уже получают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и / или кортикостероиды, могут продолжать их применение одновременно с лефлуномидом.

Холестирамин, активированный уголь

Пациентам, принимающим лефлуномид, не рекомендуется лечение холестирамином или порошкообразным активированным углем, поскольку это приводит к быстрому и значительному уменьшению концентрации A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что механизм этого явления обусловлен приостановкой печеночной метаболического цикла и / или желудочно-кишечным диализом A771726.

Ингибиторы и индукторы CYP 450

Исследования in vitro на микросомах печени человека свидетельствуют о том, что цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участвует в метаболизме лефлуномида. Исследование взаимодействия лефлуномида и циметидина (неспецифического слабого ингибитора цитохрома P450) показало отсутствие существенного влияния на уровни A771726.

После совместного введения однократной дозы лефлуномида субъектам, получают многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), наблюдалось увеличение примерно на 40% пиковых уровней A771726, тогда как показатель AUC (площадь под кривой концентрация-время) существенно не изменился. Механизм этого эффекта неизвестен.

Влияние лефлуномида на другие препараты

Пероральные контрацептивы

У здоровых женщин-добровольцев, принимавших лефлуномид одновременно с трехфазными оральными контрацептивами, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, не обнаружено снижение контрацептивного эффекта

последних и фармакокинетика А771726 находились в пределах прогнозируемых диапазонов. Фармакокинетические взаимодействия с оральными контрацептивами наблюдали в А771726.

Полученные результаты исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с А771726 (основной метаболит лефлуномида) должны быть учтены для лефлуномида, поскольку подобные взаимодействия не могут быть исключены для пациентов, получающих лефлуномид в рекомендованных дозах.

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8)

На основании данных *in vivo* по росту средних значений C_{max} и AUC репаглинида (в 1,7 и 2,4 раза соответственно) на фоне повторного введения А771726 предполагают, что А771726 является ингибитором CYP2C8. Необходимо мониторинг пациентов, которые на фоне терапии лефлуномидом получают лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон), поскольку может наблюдаться их более высокая концентрация.

Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2)

На основании данных *in vivo* по уменьшению средних значений C_{max} и AUC кофеина (на 18% и 55% соответственно) на фоне повторного введения А771726 предполагают, что А771726 может быть слабым индуктором CYP1A2. Следует с осторожностью применять лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP1A2 (например, дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин), на фоне терапии лефлуномидом, поскольку может наблюдаться снижение их эффективности.

Влияние на 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), что подтверждает, что А771726 является ингибитором OAT3 *in vivo*. Поэтому при одновременном применении субстратов OAT3, как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние на субстраты BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) и / или субстраты полипептидов B1 и B3, переносящих органические анионы (OATP1B1 / B3)

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC розувастатина (в 2,65 и 2,51 раза соответственно). При этом не отмечалось заметного влияния увеличенной плазменной экспозиции розувастатина на активность ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном применении с лефлуномидом доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз в сутки. Что касается других субстратов BCRP (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства субстратов OATP, особенно ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина, правастатина, метотрексата, натеглинид, репаглинида, рифампицина), следует также соблюдать осторожность при их совместном применении с лефлуномидом. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов, указывающих на увеличение экспозиции этих лекарственных средств, и у таких пациентов следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы этих лекарственных средств.

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

После повторных доз А771726 наблюдалось увеличение средних значений C_{max} и AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола (в 1,58 и 1,54 раза соответственно) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ левоноргестрела (в 1,33 и 1,41 раза соответственно). Хотя нежелательного влияния этого взаимодействия на эффективность пероральных противозачаточных средств не ожидается, рекомендуется учитывать тип применяемого перорального противозачаточного средства.

Влияние на варфарин (субстрат CYP2C9)

Повторные дозы А771726 не влияют на фармакокинетику S-варфарина, что указывает на то, что А771726 не является ингибитором или индуктором изофермента CYP2C9. Однако при одновременном применении А771726 с варфарином наблюдалось 25% -ное снижение максимальных значений МНО по сравнению с таковыми при приеме одного варфарина. Поэтому при одновременном применении с варфарином следует тщательно контролировать МНО.

Особенности применения

Не рекомендуется одновременное применение гепатотоксических или гематотоксических ХМАРЗ (например, метотрексата).

Активный метаболит лефлуномида А771726 имеет длинный период полувыведения, который, как правило, составляет от 1 до 4 недель. Могут возникать серьезные побочные эффекты (например, гепатотоксичность,

гематотоксичность или аллергические реакции, см. Ниже) даже когда лечение лефлуномидом было приостановлено. Таким образом, при возникновении таких токсических эффектов или любой другой причине следует быстро вывести из организма A771726 и провести процедуру вывода. Эта процедура может повторяться в зависимости от клинических потребностей.

Процедуры вывода и другие рекомендуемые действия в случае желаемой или незапланированной беременности приведены в разделе «Применение в период беременности или кормления грудью».

Со стороны печени

Сообщалось о редких случаях тяжелого поражения печени, в т.ч. с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев возникала в течение первых 6 месяцев лечения. При этом часто проявляли одновременное лечение другими гепатотоксическими лекарственными средствами. Необходимо строгое соблюдение рекомендаций по их совместного применения.

Уровни АЛТ (ГПТС) следует проверять перед началом применения лефлуномида с такой же регулярностью, как и проведение развернутого анализа крови (1 раз в 2 недели), в течение первых 6 месяцев лечения и каждые 8 недель после его окончания.

При повышении уровня АЛТ (ГПТС) в 2-3 раза выше верхней границы нормы следует рассматривать возможность снижения дозы лефлуномида с 20 мг до 10 мг. Уровни АЛТ (ГПТС) необходимо определять еженедельно. Если уровень АЛТ (ГПТС) длительное время превышает вдвое верхнюю границу нормы или при обнаружении трехкратное повышение данного показателя, прием лефлуномида следует прекратить и начать процедуру вывода. После прекращения приема лефлуномида рекомендуется продолжать мониторинг уровня печеночных ферментов до тех пор, пока данные показатели не вернуться к норме.

В связи с возможным возникновением дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется избегать употребления алкоголя во время лечения лефлуномидом.

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 в значительной степени связывается с белками и выводится за счет печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается повышение уровня A771726 в плазме крови пациентов с гипопроотеинемией. Лефлуномид противопоказан пациентам с тяжелой формой гипопроотеинемии или нарушением функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Гематологические реакции

Вместе с контролем уровней АЛТ перед началом лечения лефлуномидом, а также 1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения и 1 раз в 8 недель после его окончания следует проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

У пациентов с анемией, лейкопенией и / или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушением функции костного мозга или у пациентов с риском угнетения функции костного мозга существует повышенный риск гематологических расстройств. При возникновении таких эффектов следует рассматривать возможность вывода препарата (см. Ниже) с целью уменьшения уровней А771726 в плазме крови.

В случае возникновения тяжелых гематологических эффектов, включая панцитопению, прием лефлуномида и любых миелосупрессивных препаратов следует прекратить и начинать процедуру вывода лефлуномида.

Сочетание с другими способами лечения

Применение лефлуномида с противомаларийными средствами, которые назначают при ревматических заболеваниях (например, хлорохином и гидроксихлорохином), препаратами золота для внутримышечного или перорального приема, D-пеницилламин, азатиоприн и другими иммуносупрессивными средствами, включая альфа-ингибиторы TNF (за исключением метотрексата; см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия») до сих пор не исследовалось. Риск, связанный с комбинированной терапией, особенно при длительном лечении, неизвестно. Поскольку такая терапия может приводить к дополнительной или даже взаимоподсилюющей токсическое действия (например, гепато- или гематотоксичности), сочетание с другими ХМАРЗ (например, метотрексатом) не рекомендуется.

Применение терифлунамида с лефлуномидом не рекомендуется, поскольку терифлунамид является метаболитом последнего.

Переход на другие способы лечения

Поскольку лефлуномид на долгое время остается в организме, переход на другой ХМАРЗ (например, метотрексат) без проведения процедуры выведения препарата (см. Ниже) может повысить вероятность дополнительных рисков даже после длительного периода после перехода (кинетическая взаимодействие, токсическое воздействие на органы).

Так же недавно перенесенное лечение гепатотоксичными или гематотоксическими лекарственными средствами (например, метотрексатом)

может приводить к усилению побочных реакций. Таким образом, начинать лечение лефлуномидом необходимо после тщательной оценки пользы / риска, а на начальном этапе после перехода рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента.

Со стороны кожи

В случае возникновения язвенного стоматита прием лефлуномида следует прекратить.

Сообщалось об очень редких случаях синдрома Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдрома у пациентов, которые лечились лефлуномидом. В случае возникновения реакций со стороны кожи и / или слизистых оболочек, которые могут ассоциироваться с развитием вышеупомянутых реакций со стороны кожи, прием лефлуномида и любых других лекарственных средств, которые, вероятно, могут быть связаны с возникновением таких реакций следует прекратить и немедленно начать процедуру вывода лефлуномида. В таких случаях важное значение имеет полное выведение препарата. Повторное применение лефлуномида таким больным противопоказано (см. «Противопоказания»).

Сообщалось о случаях пустулезной псориаза и обострение псориаза после использования лефлуномида. При необходимости может быть рассмотрен прекращение лечения с учетом болезни пациента и анамнеза.

Инфекционные болезни

Известно, что лекарственные средства с иммуносупрессивными свойствами, подобными свойствам лефлуномида, могут вызвать у пациентов большую склонность к инфекционным заболеваниям, включая оппортунистические инфекционные заболевания. Инфекционные заболевания могут быть более серьезными и, таким образом, могут требовать раннего и интенсивного лечения. В случае тяжелых неконтролируемых инфекционных заболеваний может возникнуть необходимость прекращения лечения лефлуномидом и проведение процедуры выведения препарата, которая описывается ниже.

Сообщалось о редких случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛД) у пациентов, получавших лефлуномид вместе с другими иммуносупрессивными средствами.

Перед началом лечения лефлуномидом все пациенты должны быть обследованы для выявления активного или неактивного («латентного») туберкулеза в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Пациенты, имеющие отягощенный анамнез по туберкулезу и получают лефлуномид, следует

тщательно наблюдать за риска реактивации инфекции.

Со стороны дыхательной системы

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких, а также отдельные случаи легочной гипертензии при лечении лефлуномидом (см. Раздел «Побочные реакции»). Риск возникновения этих заболеваний может быть выше у пациентов, имеющих данное заболевание в анамнезе. Интерстициальная болезнь легких может иметь летальный исход, который может развиваться остро во время терапии. Такие симптомы со стороны легких как кашель и одышка могут быть причиной для прекращения терапии и, в зависимости от ситуации, проведения дальнейшего обследования.

Периферические нейропатии

Случаи периферических нейропатии были описаны у пациентов, применявших лефлуномид. Большинство случаев заканчивались улучшением состояния пациентов после прекращения приема препарата. Однако последствия периферических нейропатии могут быть разными. В частности, у некоторых пациентов проявления нейропатии полностью проходят, а у некоторых - наблюдается персистирующее течение симптомов осложнения. Риск появления периферических нейропатии возрастает у пациентов старше 60 лет при одновременном приеме других нейротоксических средств и у больных сахарным диабетом. Если у пациента на фоне приема лефлуномида развились признаки периферической нейропатии, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии и выполнения процедуры выведения препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

Колиты

Сообщалось о возникновении колитов, включая микроскопические колиты, при терапии лефлуномидом. Появление хронической диареи неизвестного генеза у пациентов на фоне терапии лефлуномидом требует проведения соответствующих диагностических процедур.

Артериальное давление

Артериальное давление следует проверять перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его проведения.

Репродукция (рекомендации для мужчин)

На сегодняшний день нет доклинических и клинических данных, демонстрирующих риск токсического действия на эмбрион / плод спермы

мужчин, которые применяют лефлуномид. Однако существование такой вероятности не исключено. Поэтому пациенты мужского пола должны быть предупреждены о необходимости применения надежной контрацепции во время лечения. Для минимизации любого риска мужчинам, желающим стать родителями, следует рассмотреть возможность прекращения приема лефлуномида и дальнейшего выполнения процедуры выведения препарата. В любом случае следует дважды (сразу после прекращения приема препарата и с интервалом не менее 14 дней) определить концентрацию A771726 в плазме крови. Если оба раза концентрация A771726 в плазме крови меньше 0,02 мг / л, а также через 3 месяца после прекращения терапии лефлуномидом, риск токсического действия на плод считается очень низким.

Процедура вывода лефлуномида

Принимать холестирамин по 8 г 3 раза в сутки или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза в сутки. Продолжительность процедуры полного вывода, как правило, составляет 11 суток и может изменяться в зависимости от клинических или лабораторных показателей.

Лактоза

В состав препарата входит лактоза. Если у Вас установлен непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Крахмал кукурузный

В состав препарата входит крахмал кукурузный, поэтому этот препарат не следует применять больным целиакией (глютеновой энтеропатии).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

В случае возникновения такого побочного эффекта как головокружение может нарушиться способность пациента концентрировать внимание и проявлять необходимую реакцию. В подобных случаях пациенту следует воздержаться от управления автомобилем и работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Есть подозрения на то, что активный метаболит лефлуномида A771726 является причиной тяжелых пороков развития плода при применении лефлуномида в

период беременности. Препарат Лефно® противопоказан в период беременности.

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции в течение 2 лет после окончания лечения (см. «Период ожидания» ниже) или до 11 дней после окончания лечения (см. «Процедура вывода лефлуномида» ниже).

Пациентку следует предупредить, что в случае задержки менструации или при наличии других признаков, указывающих на наступление беременности, она должна немедленно сообщить об этом врачу с целью диагностики беременности. Если тест окажется положительным, врач должен обсудить с пациенткой риски терапии лефлуномидом для плода. Риск для плода через прием пациенткой лефлуномида можно уменьшить путем назначения процедуры вывода лефлуномида из организма при задержке менструаций.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется выполнить одну из процедур вывода лефлуномида с целью максимального уменьшения возможного токсического воздействия A771726 на плод (целевой уровень A771726 должна быть ниже 0,02 мг / л).

Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация A771726 в плазме крови будет выше 0,02 мг / л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация уменьшается до уровня ниже 0,02 мг / л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. Первый раз определяют концентрацию A771726 в плазме крови после окончания двухлетнего периода ожидания. Повторно концентрация A771726 в плазме крови определяется как минимум через 14 дней. Если показатели концентрации A771726 при обоих определениях ниже 0,02 мг / л, не ожидается тератогенного риска.

Процедура вывода лефлуномида.

После прекращения лечения лефлуномидом:

- холестирамин по 8 г перорально 3 раза в сутки в течение 11 дней;
- как альтернатива перорально по 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза в сутки в течение 11 дней.

Независимо от выбранного способа элиминации препарата к моменту оплодотворения следует дважды, с интервалом не менее 14 дней, проверять концентрацию A771726 в плазме, после чего подождать с оплодотворением в течение 45 дней с момента, когда в анализе впервые зафиксирована

концентрация A771726 ниже 0,02 мг / л . Женщинам репродуктивного возраста следует сообщить, что перед наступлением беременности необходимо переждать 2 года после отмены препарата. Если период ожидания примерно 2 года при условии надежной контрацепции признан неприемлемым, то необходимо рекомендовать проведение процедуры вывода лефлуномида.

И холестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают 100% гарантии в период процедуры вывода лефлуномида.

Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лактация

Исследования на животных показывают, что лефлуномид и его метаболиты попадают в грудное молоко. В связи с этим женщинам, которые кормят грудью, противопоказан прием лефлуномида.

Фертильность

Исследования на животных не показали влияния лефлуномида на фертильность у лиц женского и мужского пола. Однако негативное влияние лефлуномида на репродуктивные органы мужчин возможен.

Способ применения и дозы

Лечение лефлуномидом должен назначать и контролировать врач с опытом лечения ревматоидного и псориатического артрита.

Одновременно и с одинаковой периодичностью в течение лечения лефлуномидом следует определять концентрацию аланинаминотрансферазы (АЛТ) или глутамопируваттрансферазы (ГПТС) в сыворотке крови, проводить развернутый анализ крови, включая дифференциальный анализ лейкоцитов и количество тромбоцитов:

- до начала применения лефлуномида;
- 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев лечения;
- 1 раз в 8 недель после проведения лечения (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблетки следует глотать не разжевывая, запивая водой. Степень абсорбции лефлуномида не зависит от приема пищи.

Ревматоидный артрит:

- насыщающей доза составляет 100 мг 1 раз в день в течение первых трех дней;
- поддерживающая доза составляет от 10 * до 20 мг 1 раз в сутки.

* При необходимости применения дозы 10 мг следует принимать таблетки с соответствующим содержанием действующего вещества.

Псориатический артрит:

- насыщающей доза составляет 100 мг 1 раз в день в течение первых трех дней;
- поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

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

Пациенты старше 65 лет: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат не применяют детям (эффективность и безопасность применения при ювенильном ревматоидном артрите не установлены).

Передозировка

Симптомы

Сообщалось о хроническом передозировки у пациентов, принимавших лефлуномид в суточных дозах, до пяти раз превышающих рекомендованную суточную дозу, а также сообщалось о острой передозировки у взрослых и детей. В большинстве сообщенных случаев передозировки побочных реакций не наблюдалось. Побочные реакции, которые соответствовали профилю безопасности лефлуномида: боль в животе, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов, анемия, лейкопения, зуд и сыпь.

Лечение передозировки

В случае передозировки или токсического действия для ускорения вывода рекомендуется прием холестирамина или активированного угля. Холестирамин, который перорально применяли в дозе 8 г 3 раза в сутки в течение 24 часов трем здоровым добровольцам, уменьшал уровне A771726 в плазме крови на 40% через

24 часа и на 49-65% через 48 часов.

Было показано, что применение активированного угля (порошка в виде суспензии) перорально или через назогастральный зонд (50 г через каждые 6 часов в течение 24 часов) уменьшает концентрацию активного метаболита A771726 в плазме крови на 37% через 24 часа и на 48% через 48 часов .

Процедуру вывода лефлуномида можно повторять при наличии клинических показаний.

Исследование с проведением гемодиализа и хронического амбулаторного перитонеального диализа (CAPD) указывают на то, что активный метаболит лефлуномида A771726 НЕ диализируется.

Побочные реакции

Инфекции и инвазии: разного рода инфекции (в том числе ринит, бронхит, пневмония); оппортунистические инфекции; тяжелые инфекции, включая сепсис (в том числе с летальным исходом).

Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (кисты и полипы): повышенный риск развития злокачественных новообразований, в частности лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении с иммуносупрессивными лекарственными средствами.

Со стороны крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, эозинофилия, агранулоцитоз.

Предыдущее, сопутствующее или последующее применение потенциально миелотоксических препаратов может быть связано с большей степенью риска гематологических эффектов.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции легкой степени; анафилактические / анафилактоидные реакции тяжелой степени, васкулит (включая кожный некротизирующий васкулит).

Со стороны обмена веществ: повышение уровня КФК, гипокалиемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение содержания мочевой кислоты (гипоурикемия).

Психические нарушения: тревожное состояние.

Со стороны нервной системы: парестезии, головная боль, головокружение, периферические нейропатии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная болезнь легких (включая интерстициальный пневмонит), в том числе случаи с летальным исходом, легочная гипертензия.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, поражение слизистой оболочки ротовой полости (стоматит, язвы), нарушение вкуса, панкреатит, колиты (включая микроскопический колит, лимфоцитарный колит и колагенозный колит).

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия, гепатит, желтуха, холестаз, тяжелые поражения печени (печеночная недостаточность или острый некроз печени, в том числе с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: повышенное выпадение волос, экзема, кожные высыпания (в том числе макулопапулезная сыпь), зуд, сухость кожи, крапивница, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, кожная красная волчанка, псориаз пустулезный или обострение псориаза, синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны костно-мышечной системы: тендосиновит, разрыв сухожилий.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: снижение концентрации сперматозоидов (обратимое), снижение общего количества и подвижности сперматозоидов.

Общие нарушения: анорексия, потеря массы тела (как правило, незначительна), астения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Кусум Хелтхкер ПБТ Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

СП-289 (А), РИИКУ Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, достать. Алвар (Раджастан), Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).