МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Минздрав России
ЛП 001401 - 170314
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лефлуномид
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название: Лефлуномид

Химическое (рациональное) название:

5-Метил-N-[4-(трифторметил)фенил]изоксазол-4-карбоксамид

Международное непатентованное название – лефлуномид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Для дозировки 10 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: Лефлуномид 10 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 81,9 мг, лактозы моногидрат 44,6 мг, повидон (Коллидон 25 или Коллидон 30, Пласдон К-25, или Пласдон К-29/32) 3,0 мг, кросповидон 7,5 мг, кремния диоксид коллоидный 1,5 мг, магния стеарат 1,5 мг;

Оболочка: опадрай II (серия 85) желтый 5,0 мг, содержащий в своем составе поливиниловый спирт, частично гидролизованный 2,0 мг, тальк 0,74 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) 1,01 мг, окрашивающие пигменты: титана диоксид 1,2495 мг, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого 0,0005 мг.

Для дозировки 20 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: Лефлуномид 20 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 163,8 мг, лактозы моногидрат 89,2 мг, повидон (Коллидон 25 или Коллидон 30, Пласдон К-25, или Пласдон

К-29/32) 6,0 мг, кросповидон 15,0 мг, кремния диоксид коллоидный 3,0 мг, магния стеарат 3,0 мг;

Оболочка: опадрай II (серия 85) желтый 10,0 мг, содержащий в своем составе поливиниловый спирт, частично гидролизованный 4,0 мг, тальк 1,48 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) 2,02 мг, окрашивающие пигменты: титана диоксид 2,4 мг, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого 0,1 мг.

Описание:

Для дозировки 10 мг - таблетки, покрытые пленочной оболочкой, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклой формы.

Для дозировки 20 мг - таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклой формы.

На поперечном разрезе ядро таблеток обеих дозировок имеет белый или почти белый цвет.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Базисный противоревматический препарат, обладающий антипролиферативными, иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида - терифлуномид (А771726), ответственный за основные свойства препарата in vivo, ингибирует дегидрооротатдегидрогеназу и проявляет антипролиферативную активность. А771726 in vitro тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с дегидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (CD-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

81982

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4-6 месяцев.

Фармакокинетика:

Лефлуномид быстро превращается в свой активный метаболит терифлуномид А771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале обнаруживаются следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом лефлуномида является А771726.

Всасывание

При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95% препарата. Прием лефлуномида с пищей не влияет на биодоступность.

Распределение

Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Стабильная концентрация в плазме достигается примерно через 7 недель, если не назначается нагрузочная доза. Длительный период полувыведения А771726 (около 2 недель) позволяет быстрее достичь стабильной концентрации при использовании в первые 3 дня лечения насыщающей дозы 100 мг/сут.

При использовании в качестве поддерживающей дозы 20 мг/сут средняя концентрация А771726 в плазме стабилизируется на уровне приблизительно 35 мг/л.

В плазме происходит быстрое связывание А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 составляет примерно 0,62%. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Метаболизм

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифторметиланилин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома Р450) показали, что in vivo CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

81982

Выведение

Выведение А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуномид выводится с фекалиями (вероятно за счет билиарной экскреции) и с мочой. Период полувыведения (Т1/2) составляет около 2 недель.

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

Данные о фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Фармакокинетические характеристики у больных моложе 18 лет не изучались.

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

Показания к применению:

Как базисное лекарственное средство для лечения взрослых пациентов с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов.

Активная форма псориатического артрита.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к лефлуномиду или к другим компонентам препарата, печеночная недостаточность, тяжелый иммунодефицит (в том числе СПИД), серьезные нарушение костномозгового кроветворения или анемия тяжелой степени тяжести, лейкопения (содержание лейкоцитов менее $2,5x10^9$/л), нейтропения (содержание нейтрофилов менее $1,5x10^9$/л) или тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $100x10^9$/л), не связанные с ревматоидным или псориатическим артритом, тяжелые, неконтролируемые инфекции, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), тяжелая гипопротеинемия (в том числе при нефротическом синдроме), лефлуномид противопоказан при беременности, а также женщинам репродуктивного возраста не исключающим возможность забеременеть в период лечения

81982

лефлуномидом, после завершения лечения лефлуномидом женщинам нельзя беременеть до тех пор, пока плазменная концентрация активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»), период лактации (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»), возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в этой группе больных.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном токсическом влиянии препарата на сперматозоиды. В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

С осторожностью:

Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких в связи с повышенным риском развития интерстициального поражения легких (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и нарушениями костномозгового кроветворения в анамнезе; пациенты, недавно получавшие или получающие одновременно с лефлуномидом лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием; пациенты с не связанными с ревматоидным артритом значительными отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом; при содержании лейкоцитов менее $4x10^9$/л, нейтрофилов $2x10^9$/л, тромбоцитов $150x10^9$/л. При лечении лефлуномидом требуется частый гематологический контроль, см. раздел «Особые указания».

При применении лекарственных средств (за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, такие как фенитоин, варфарин, толбутамид, фенпрокумон.

Пациенты в возрасте более 60 лет, при одновременном применении других нейротоксических препаратов и сахарном диабете (ввиду повышенного риска развития периферической нейропатии, см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина 60 - 80 мл/мин) в связи с ограниченным опытом клинического применения.

81982

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:

Препарат противопоказан при беременности. Необходимо проинформировать женщин детородного возраста о том, что наступление беременности возможно только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

Женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом. Перед началом лечения лефлуномидом пациентам должен быть объяснен серьезный потенциальный риск воздействия препарата на плод. В случае подозрения на наступление беременности необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу с целью тестирования на беременность, и в случае положительной реакции врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Быстрого снижения концентрации активного метаболита в крови при подозрении на беременность возможно добиться с помощью процедуры "отмывания" препарата (смотри ниже), это поможет снизить риск, которому подвергается плод.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, необходимо прекратить прием препарата и следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций А771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация А771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что концентрация метаболита может снизиться ниже 0,02 мг/л только через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. В это время необходимо воздерживаться от зачатия ребенка.

По истечении двухлетнего периода ожидания измеряется концентрация А771726 в плазме крови. Затем повторно измеряется концентрация А771726 с интервалом как минимум 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, риск тератогенного действия отсутствует.

Процедура «отмывания»

После прекращения приема препарата пройти процедуру «отмывания»:

- колестирамин 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней;

- в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, принимается 4 раза в день в течение 11 дней.

81982

После проведения процедуры «отмывания» необходимо проконтролировать плазменную концентрацию метаболита А771726 менее 0,02 мг/л дважды с интервалом, по крайней мере, в 14 дней. Если содержание активного метаболита А771726 в сыворотке крови выше чем 0,02 мг/л, то следует рассмотреть вопрос о повторении процедуры «отмывания».

Независимо от выбранной процедуры выведения лефлуномида из организма, наступление беременности возможно только после двукратной (с интервалом в 14 дней) проверки концентрации А771726. Оплодотворение возможно только через 1,5 месяца после установления концентрации активного метаболита ниже 0,02 мг/л.

После прекращения приема лефлуномида рекомендуется, чтобы все женщины детородного возраста прошли процедуру «отмывания» от препарата.

Возможно снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных лекарственных препаратов при проведении процедуры "отмывания" с колестирамином или активированным углем, которые могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов. Таким образом, пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период «отмывания» от препарата.

Лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому лефлуномид противопоказан при грудном вскармливании.

Педиатрическое применение:

Лефлуномид не рекомендуется к использованию у пациентов младше 18 лет, так как данные об эффективности и безопасности препарата в этой группе больных отсутствуют.

Способ применения и дозы:

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

Лечение лефлуномидом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита.

Рекомендации по контролю за лечением см. раздел «Особые указания».

Лечение ревматоидного артрита

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом обычно начинают с однократного в течение суток приема внутрь ударной дозы 100 мг (принимают 5 таблеток с дозировкой 20 мг одновременно) в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития побочных явлений (особенно со стороны желудочно-

81982

кишечного тракта и влияние на активность «печеночных» ферментов в крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида один раз в сутки. При приеме поддерживающей дозы 20 мг 1 раз в сутки сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не уменьшалась. В случае плохой переносимости дозировки 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг один раз в сутки.

Лечение псориатического артрита

Лечение лефлуномидом псориатического артрита также начинается с нагрузочной дозы 100 мг (принимают 5 таблеток с дозировкой 20 мг одновременно) один раз в сутки в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг лефлуномида один раз в сутки.

При обоих показаниях (ревматоидный и псориатический артриты) терапевтический эффект обычно проявляется через 4 недели и может нарастать в дальнейшем до 4 – 6 месяцев.

Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по корректировке дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости подъема аланинаминотрансферазы на фоне приема препарата см. в разделе «Особые указания».

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно для дачи специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

Побочное действие:

Классификация предполагаемой частоты побочных явлений:

очень частые (более 1/10), частые (более 1/100, но менее 1/10), нечастые (более 1/1000, но менее 1/100), редкие (более 1/10000, но менее 1/1000), очень редкие (менее 1/10000), неизвестная частота (на основании имеющихся данных оценить частоту возникновения побочного явления не представляется возможным).

81982

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частые: умеренное повышение артериального давления.

Редкие: значительное повышение артериального давления.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частые: диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боль в животе.

Нечастые: нарушения вкусовых ощущений.

Очень редкие: панкреатит.

Со стороны дыхательной системы и медиастинальные нарушения:

Редкие: интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальную пневмонию), с возможным летальным исходом.

Нарушения метаболизма:

Частые: незначительное повышение креатинфосфокиназы.

Нечастые: гипокалиемия, незначительная гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия.

Частота неизвестна: незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы, гипоурикемия за счет урикурического эффекта.

Со стороны нервной системы:

Частые: головная боль, головокружение, парестезии.

Нечастые: беспокойство.

Очень редкие: периферическая нейропатия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

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

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Частые: усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожи.

Нечастые: крапивница.

Очень редкие: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (на настоящий момент причинную взаимосвязь с лечением лефлуномидом установить не удалось, но она не может быть исключена).

81982

Неизвестная частота: дискоидная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза.

Со стороны иммунной системы:

Частые: легкие аллергические реакции, включая макулопапулезную сыпь и другие виды сыпи.

Очень редкие: серьезные анафилактические / анафилактоидные реакции, васкулит, в том числе, кожный некротический васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Редкие: развитие тяжелых инфекций и сепсиса, которые могут быть фатальными.

Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические инфекции.

Может возрасти число возможных инфекций (в частности, ринита, бронхита и пневмонии).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Частые: лейкопения (лейкоциты более $2,0x10^9$/л).

Нечастые: анемия, незначительная тромбоцитопения (тромбоциты менее $150x10^9$/л).

Редкие: панцитопения (вероятно за счет антипролиферативного действия), лейкопения (лейкоциты менее $2,0x10^9$/л), эозинофилия.

Очень редкие: агранулоцитоз.

Недавнее, сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксических агентов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических эффектов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Частые: повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно аланинаминотрансферазы, реже – гамма-глютамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия.

Редкие: гепатит, желтуха / холестаз.

Очень редкие: тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Нарушения обмена веществ и питания:

Частые: потеря массы тела, астения.

81982

Очень редко: анорексия.

Со стороны репродуктивной системы:

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

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Частота неизвестна: почечная недостаточность.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:

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

Передозировка:

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

Лечение

В случае передозировки или токсических реакций рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый перорально по 8 г 3 раза в день в течение суток, снижает содержание А771726 в плазме примерно на 40% через 24 ч и на 49-65% через 48 ч.

Показано, что введение активированного угля (в виде суспензии) перорально или через желудочный зонд (в дозе 50 г каждые 6 ч в течение суток) снижает концентрацию активного метаболита А771726 в плазме на 37% через 24 ч и на 48% через 48 ч.

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

81982

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

У больных ревматоидным артритом не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг в сутки) и метотрексатом (10-25 мг в неделю).

Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрацию A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением кишечно-печеночной рециркуляции A771726 и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

Ферменты, участвующие в метаболизме лефлуномида и его метаболитов, точно не известны. Клинически значимое взаимодействие с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) отсутствует. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида на фоне многократных доз рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450) максимальные концентрации в плазме крови (Cmax) A771726 возросли примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время (AUC) существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

Исследования in vitro показали, что A771726 угнетает активность изофермента CYP2C9. Лекарственными препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2C9 являются фенитоин, варфарин, толбутамид, нестероидные противовоспалительные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось никаких проблем при совместном введении лефлуномида и нестероидных противовоспалительных препаратов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C9. С особой осторожностью следует давать лефлуномид вместе с фенитоином и толбутамидом, так как нельзя исключить возможности их взаимодействия с лефлуномидом на уровне метаболизма, хотя клинические данные по такому взаимодействию отсутствуют. Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина.

Не наблюдается снижения контрацептивного эффекта при совместном применении с трехфазными пероральными противозачаточными лекарственными средствами,

81982

содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, при этом фармакокинетика А771726 не изменялась.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (внутримышечно или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами (за исключением метотрексата, см. выше). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например метотрексатом) нежелательны.

Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий.

Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных, заболеваний.

Нет данных относительно эффективности и безопасности вакцинации на фоне лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живой вакциной следует учитывать длительный период полувыведения препарата после его отмены.

Особые указания:

Препарат должен назначаться после тщательного медицинского обследования.

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных (включая алкоголь) или гематотоксичных и иммуносупрессивных лекарственных препаратов, или когда прием этих лекарственных средств начинают после лечения лефлуномидом без проведения процедуры "отмывания", описанной в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Перед началом лечения необходимо помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, получавших ранее базисные лекарственные средства для лечения ревматоидного артрита, обладающие гепато- и гематотоксическим действием.

Активный метаболит лефлуномида - А771726 характеризуется длительным периодом полувыведения, обычно составляющим от одной до четырех недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, даже при прекращении лечения лефлуномидом, могут возникнуть и сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции). Если развивается серьезное нежелательное явление, или потребуется быстрое выведение из организма А771726 по какой-либо другой причине, следует назначить колестирамин или активированный уголь, как описано в процедуре «отмывания» в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания». Процедуру «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям.

При подозрении на тяжелые иммунологические / аллергические реакции типа синдрома Стивенса – Джонсона или синдрома Лайелла для достижения быстрого и эффективного очищения организма от метаболита может потребоваться более длительное назначение колестирамина или активированного угля.

Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, при переходе к приему другого базисного препарата (например метотрексата), после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру "отмывания".

Реакции печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726 имеет высокое сродство к белкам и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции с желчью, предполагается, что концентрация А771726 в плазме крови может повышаться у больных с гипопротеинемией. Лефлуномид противопоказан пациентам с тяжелой гипопротеинемией или нарушениями функции печени (смотри раздел «Противопоказания»). Не рекомендуется применение лефлуномида пациентам с заболеваниями печени в анамнезе, а также пациентам, у которых активность аланинаминотрансферазы перед началом лечения в 2 раза превышает верхнюю границу нормы.

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях с летальным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в первые 6 месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось

несколько дополнительных факторов риска. Необходимо точно выполнять рекомендации по наблюдению за пациентами в процессе лечения.

До начала лечения, а также, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, и в последствии через каждые 6 – 8 недель, следует проверять активность аланинаминотрансферазы в крови.

Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности аланинаминотрансферазы: при подтвержденном 2 – 3 кратном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем.

Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется подъем активности аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида должен быть прекращен. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует провести процедуру "отмывания" (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

Гематологические и иммунные реакции

У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушением функции костного мозга или с риском подавления функции костного мозга возрастает риск возникновения гематологических нарушений.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, необходимо проводить до начала лечения лефлуномидом, а также 1 – 2 раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения и затем каждые 6 – 8 недель.

Частый контроль гематологических показателей (общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов) должен проводиться в следующих случаях:

- у пациентов с недавно или одновременно принимающих иммуносупрессивные или гематотоксичные препараты, а также при приеме этих препаратов после окончания лечения лефлуномидом без периода «отмывания»;

81982

Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению числа побочных явлений, поэтому, начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата.

Кожные реакции

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Сообщалось об очень редких случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием лефлуномида и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру "отмывания". Необходимо достигнуть полного выведения препарата из организма. В подобных случаях повторное назначение препарата противопоказано.

Инфекции

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммунодепрессивными свойствами, повышают риск развития различных инфекций, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибками и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания необходимо прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру "отмывания".

Необходимо тщательно наблюдать за больными с выраженной туберкулиновой реактивностью из-за риска реактивации туберкулеза.

Реакции дыхательных путей

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Риск возникновения возрастает у пациентов с наличием в анамнезе интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные заболевания легких являются заболеваниями с потенциальным летальным исходом, который может случиться остро у получающих лечение больных. Такие симптомы как кашель и одышка могут служить причиной прекращения приема лефлуномида и дальнейшего обследования при необходимости.

81982

Периферическая нейропатия

Были сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших лечение лефлуномидом, которая у большинства пациентов после прекращения приема препарата устранялась, но у некоторых пациентов симптоматика сохранялась. Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повысить риск периферической нейропатии. При развитии периферической нейропатии у пациента, принимающего лефлуномид, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения этим препаратом и проведении процедуры «отмывания».

Артериальное давление

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать показатели артериального давления, так как во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют подтверждения повышения риска фетотоксического действия (связанного с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру «отмывания», описанную в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами:

Прием препарата может сопровождаться головной болью, головокружением. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг и 20 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку; по 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 30 или 100 таблеток в банку полимерную. Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения:

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

81982

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности: 2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон: (343) 378-97-01; факс: (343) 378-97-01; e-mail: bfz@asburo.ru

Претензии и рекламации направлять по адресу:

ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод» Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон: (343) 378-97-01; факс: (343) 378-97-01; e-mail: bfz@asburo.ru

Производитель:

ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод» Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон: (343) 378-97-01; факс: (343) 378-97-01; e-mail: bfz@asburo.ru

Исполнительный директор
ЗАО «Березовский фармацевтический завод» С.В. Шубарин

Российская Федерация г. Березовский Закрытое акционерное общество "Березовский фармацевтический завод" ОГР № 1026600667466

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

81962