

ЛЕФЛУНОМИД

1. Лефлуноמיד
2. Арава.
3. Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры (Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты).
4. Базисный противоревматический препарат, обладающий антипролиферативными, иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами.
5. Уровень убедительности доказательств А. Клиническая эффективность и способность замедлять рентгенологическое прогрессирование монотерапии лефлунонимидом при активном ревматоидном артрите доказана в многочисленных сравнительных клинических, в т.ч. рандомизированных исследованиях. В Кокрановском систематическом обзоре подтверждено, что лефлунонимид при ревматоидном артрите улучшает все клинические исходы и замедляет рентгенологическое прогрессирование по сравнению с плацебо при сроках наблюдения 6 и 12 месяцев. При 2-летнем наблюдении эффективность и безопасность лефлунонимид аналогичны таковым метотрексата и сульфосалазина. Долговременная эффективность и безопасность нуждаются в дальнейшем изучении.
6. Цена за 1 таблетку (10 мг) - 100,51 руб.[1].
В зарубежном фармакоэкономическом исследовании, выполненном с использованием модели Маркова, показано, что затраты на применение лефлунонимид у больных ревматоидным артритом в течение 15 лет наблюдения незначительно отличаются от затрат на применение метотрексата и сульфосалазина, несмотря на исходно более высокую стоимость лефлунонимид. Лефлунонимид увеличивает число лет качественной жизни по сравнению с сульфосалазином на 1 год, по сравнению с метотрексатом – на 0,5 года. Исходная разница в затратах на лекарственные средства нивелируется за счет снижения числа госпитализаций и объема сопутствующей терапии при применении лефлунонимид.
7. Активный метаболит лефлунонимид А771726 ингибирует фермент дегидрооратдегидрогеназу 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 пириимидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с дегидрооратдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов интерлейкина-2 (CD 25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.
Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4-6 мес. Лефлунонимид быстро превращается в свой активный метаболит А771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале обнаруживаются следовые количества неизмененного лефлунонимид. Единственным определяемым метаболитом является А771726, ответственный за основные свойства препарата *in vivo*. При приеме внутрь абсорбция – 82-95%. $T_{C_{max}}$ А771726 – 1-24 ч после однократной принятой дозы. Прием пищи не влияет на абсорбцию. В дозе 5-25 мг фармакокинетические параметры А771726 имеют линейную зависимость. В дозе 20 мг/сут C_{ss} А771726 – 35 мкг/мл. А771726 быстро связывается с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 – 0,2%. Связь с белками А771726 более вариабельна и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью. Лефлунонимид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифторметилаланин. Выведение А771726 медленное, клиренс – 31 мл/ч. $T_{1/2}$ – 2 недели. У больных с хронической почечной недостаточностью $T_{1/2}$ удлиняется.
8. Активный ревматоидный артрит.
9. Прием препарата противопоказан при гиперчувствительность к лефлунонимиду или любому компоненту препарата.
10. Снижение активности ревматоидного артрита.
11. Принимают внутрь в начальной дозе – 100 мг однократно в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающее лечение – 10-20 мг 1 раз в день.
Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.
При повышении уровня аланинаминотрансферазы необходим следующий режим дозирования или прекращение приема препарата: при подтвержденном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы в 2-3 раза – снижение дозы с 20 мг до 10 мг/сут (возможно продолжение приема лефлунонимид при условии тщательного контроля этого показателя); если 2-3-х кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется подъем уровня аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлунонимид следует прекратить и начать процедуру "отмывания". Колестирамин по 8 г 3 раза в сутки в течение 11 дней или 50 г измельченного в порошок активированного угля 4 раза в сутки в течение 11 дней.
Необходим контроль активности аланинаминотрансферазы перед началом терапии, а затем каждый месяц в течение первых 6 мес лечения, с последующим контролем 1 раз каждые 2-3 мес.
Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения уровня аланинаминотрансферазы: при подтвержденном превышении верхней границы нормы аланинаминотрансферазы в 2-3 раза - снижение дозы с 20 мг до 10 мг/сут (возможно продолжение приема лефлунонимид при условии тщательного контроля этого показателя); если 2-3-х кратное превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы сохраняется, или если имеется подъем уровня аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлунонимид должен быть прекращен и следует начать процедуру "отмывания".
Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, необходимо проводить до начала лечения, а также каждые 2 недели в течение первых 6 мес лечения и каждые 8 недель после завершения лечения.
Перед началом лечения лефлунонимидом и периодически после его начала следует контролировать уровень АД.
DDD=20 мг (перорально).
12. Данные относительно передозировки лефлунонимид или вызванной им интоксикации у человека отсутствуют. Установлено, что колестирамин, принимаемый перорально по 8 г 3 раза в день в течение суток, снижает содержание А771726 в плазме крови примерно на 40% через 24 ч и на 49-65% через 48 ч. Введение активированного угля (в виде суспензии) перорально или через желудочный зонд (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.
13. Лефлунонимид можно назначать после тщательного медицинского обследования специалистами, имеющими необходимый опыт лечения ревматоидного артрита.

Перед началом лечения необходимо убедиться в отсутствии беременности и помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, получавших ранее базисные лекарственные средства для лечения ревматоидного артрита, обладающие гепато- и гематотоксическими действиями.

Во время лечения следует контролировать активность аланинаминотрансферазы, (а также перед началом терапии), затем каждый месяц в течение первых 6 мес, с последующим контролем 1 раз каждые 2-3 мес (сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени с летальным исходом в первые 6 мес лечения); проводить полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, до начала лечения, каждые 2 недели в течение первых 6 мес. лечения и каждые 8 недель после завершения лечения; контролировать уровень АД; тщательно наблюдать за больными с выраженной туберкулиновой реактивностью (риск реактивации туберкулеза); при развитии тяжелой гематотоксичности или инфекционного заболевания, язвенного стоматита, кожных или слизистых реакций прекратить прием лефлуномида и начать процедуру "отмывания" (повторное назначение противопоказано); воздержаться от приема этанола (повышение риска гематотоксичности); мужчинам предпринять адекватные средства контрацепции, для максимального уменьшения возможного риска при планировании потомства - прекратить прием лефлуномида и использовать процедуру "отмывания". При подозрении на беременность быстро начать снижение уровня содержания активного метаболита в крови с помощью процедуры "отмывания" (понижение фетотоксического риска).

При прекращении лечения лефлуномидом с целью профилактики развития нежелательных реакций (аллергические, гепато- или гематотоксические) при переходе к приему другого базисного препарата необходимо провести процедуру "отмывания".

Необходимо воздерживаться от зачатия в течение 2 лет после прекращения лечения. При желании женщины, принимающей лефлуномид забеременеть, необходимо удостовериться в том, что плод не подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания - допускается, что концентрация A771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Предполагается, что концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом. После этого необходимо измерить концентрацию A771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, риск тератогенного действия отсутствует. Далее следует процедура "отмывания".

Независимо от выбранной процедуры отмывания необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней. Оплодотворение возможно через 1,5 мес после установления концентрации активного метаболита ниже 0,02 мг/л. Если период ожидания примерно в 2 года при надежной контрацепции кажется не обоснованным, можно провести процедуру "отмывания" в профилактических целях.

14. Осторожно проводится с осторожностью при печеночной недостаточности, тяжелом иммунодефиците (в т.ч. СПИД), нарушении костномозгового кровотока (анемия, лейкопения или тромбоцитопения, не связанные с ревматоидным артритом), тяжелых инфекциях, умеренной или тяжелой почечной недостаточности, тяжелой гипопроотеинемии (в т.ч. при нефротическом синдроме), беременности у женщин репродуктивного возраста (не использующие контрацептивы на период лечения лефлуномидом и пока плазменный уровень активного метаболита выше 0,02 мг/л), в период лактации, в возрасте до 18 лет. С осторожностью назначать пациентам при наличии гематологических нарушениях в анамнезе, курении (усиление клиренса лефлуномида), назначении препаратов, метаболизирующихся под действием CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Хотя с возрастом наблюдается ослабление функции печени, специальный подбор дозы не рекомендуется. У пациентов пожилого возраста необходим более тщательный мониторинг побочных эффектов. При нарушении функции почек и печени специальный подбор дозы не рекомендуется. Данные, касающиеся применения при почечной недостаточности у человека отсутствуют. Рекомендуется более тщательный мониторинг побочных реакций.

15 В 1-10% - повышение АД; в 1-10% - диарея, тошнота, рвота, анорексия, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление губ), абдоминальная боль, повышение активности "печеночных" трансаминаз, особенно аланинаминотрансферазы, реже γ -глутаминтрансферазы, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия; в 0,01-0,1% - гепатит, холестатическая желтуха; менее 0,01% - печеночная недостаточность, острый некроз печени; в 1-10% - тендовагинит; в 0,1-1% - разрыв связок; в 1-10% - усиленное выпадение волос, экзема, сухость кожи; в 1-10% - лейкопения (лейкоциты - более 2000/мкл), в 0,1-1% - анемия, незначительная тромбоцитопения (тромбоциты менее 100000/мкл); в 0,01-0,1% - эозинофилия, лейкопения (лейкоциты - менее 2000/мкл), панцитопения; менее 0,01% - агранулоцитоз; незначительная гиперлипидемия, гипоурикемия, повышение активности антидиуретического гормона и креатинфосфокиназы 0,1-1% - незначительная гипофосфатемия; аллергические реакции: в 1-10% - сыпь (в т.ч. макулопапулезная сыпь), зуд кожи; в 0,1-1% - крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла, мультиформная эритема; серьезные анафилактические реакции; обратимое снижение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности; менее 0,01% - развитие тяжелых инфекций и сепсиса.

У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушениями функции костного мозга или с риском развития таких нарушений, возрастает опасность возникновения гематологических нарушений. При возникновении подобного рода явлений следует использовать процедуру "отмывания" для снижения уровня A771726 в плазме крови.

При развитии тяжелой гематотоксичности необходимо прекратить прием лефлуномида и любого другого сопутствующего препарата, угнетающего костномозговое кроветворение, и начать процедуру "отмывания".

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 или слизистых реакций, необходимо отменить прием лефлуномида и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру "отмывания" (в подобных случаях оно имеет существенное значение), повторное назначение противопоказано.

Препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммунодепрессивными свойствами, повышают риск развития различных инфекций. 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.

16. В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорохина), препаратами золота (в/м или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами (за исключением метотрексата). Не известен риск, связанный с назначением 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) не желательны.

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

Следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся под действием CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных или гематотоксичных препаратов или когда прием этих препаратов начинают после лечения лефлуномидом без периода "отмывания".

У больных ревматоидным артритом не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг/сут) и метотрексатом (10-25 мг/нед).

Колестирамин или активированный уголь быстро и значительно снижают концентрацию A771726 в плазме крови.

Возможно совместное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами глюкокортикоидами.

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), C_{max} A771726 возросли, примерно, на 40%, тогда как AUC существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

Не наблюдается снижения контрацептивного эффекта при совместном применении с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, при этом фармакокинетика A771726 не изменялась.

Нет данных относительно эффективности и безопасности вакцинации на фоне лечения лефлуномидом (не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами). Следует учитывать длительный T_{1/2} препарата при планировании вакцинации живой вакциной после его отмены.

Активный метаболит лефлуномида - A771726 характеризуется длительным T_{1/2} -1-4 недель. Могут возникнуть серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или аллергические реакции), даже при прекращении лечения лефлуномидом. Поэтому при возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру "отмывания".

Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом.

17. Не применяется.

18. Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом действии препарата и о необходимости предпринять адекватные средства контрацепции.

В случае подозрения на наступление беременности, необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу. Врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность.

В случае если женщина, принимающая лефлуномид хочет забеременеть, рекомендуется следовать одной из ниже указанных процедур, чтобы удостовериться в том, что плод не подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

Период ожидания - допускается, что концентрация A771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Предполагается, что концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 г после прекращения лечения лефлуномидом. После этого необходимо измерить концентрацию A771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, риск тератогенного действия отсутствует. Далее следует процедура "отмывания".

Независимо от выбранной процедуры промывания необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней. Оплодотворение возможно через 1,5 мес после установления концентрации активного метаболита ниже 0,02 мг/л. Необходимо воздерживаться от зачатия в течение 2 лет после прекращения лечения лефлуномидом. Если период ожидания примерно в 2 года при надежной контрацепции кажется не обоснованным, можно провести процедуру "отмывания" в профилактических целях.

Возможно снижение контрацептивной активности пероральных противозачаточных средств в результате процедуры "отмывания" с колестирамином или активированным углем. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки, покрытые оболочкой 10, 20, 100 мг.

Фирмы: Aventis Pharma Deutschland.

21. Препарат следует хранить при температуре не выше 25 °С.