Арава



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Лефлуномид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, с маркировкой "ZBN" на одной стороне.

	1 таб.
лефлуномид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 78 мг, крахмал кукурузный - 50 мг, повидон K25 (поливидон K25) - 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 500 мкг, магния стеарат - 500 мкг, кросповидон - 7.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s) - 2.521 мг, макрогол 8000 - 160 мкг, титана диоксид (E171) - 630 мкг, тальк - 189 мкг.

30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до бледно-коричневого цвета, треугольные, двояковыпуклые, с маркировкой "ZBO" на одной стороне.

	1 таб.
лефлуномид	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 72 мг, крахмал кукурузный - 46 мг, повидон K25 (поливидон K25) - 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 500 мкг, магния стеарат - 500 мкг, кросповидон - 7.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s) - 2.516 мг, макрогол 8000 - 160 мкг, титана диоксид (E171) - 629 мкг, краситель железа оксид желтый (E172) - 6 мкг, тальк - 189 мкг.

30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, с маркировкой "ZBP" на одной стороне.

	1 таб.
лефлуномид	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 138.42 мг, крахмал кукурузный - 86.3 мг, повидон K25 (поливидон K25) - 7.38 мг, тальк - 15.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 1.11 мг, магния стеарат - 1.84 мг, кросповидон - 18.45 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s) - 5.443 мг, макрогол 8000 - 288 мкг, титана диоксид (E171) - 1.361 мг, тальк - 408 мкг.

3 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Базисный противоревматический препарат. Оказывает антипролиферативное, иммуномодулирующее (иммуносупрессивное) и противовоспалительное действие. Активный метаболит лефлуномида A771726 ингибирует фермент дегидрооротат-дегидрогеназу и оказывает антипролиферативное действие. A771726 in vitro тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность A771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита A771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что A771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротат дегидрогеназой, чем объясняется его свойство ингибировать этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно A771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (CB-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

Терапевтическое действие лефлуномида было показано на нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит.

Лефлуномид уменьшает симптомы и замедляет прогрессирование поражения суставов при активной форме ревматоидного артрита и псориатического артрита.

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При приеме внутрь абсорбируется от 82% до 95% препарата. Лефлуномид можно принимать вместе с пищей. Лефлуномид быстро превращается в свой активный метаболит A771726 (первичный метаболизм в кишечной стенке и метаболизм при "первом прохождении" через печень). В плазме, моче или кале были замечены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является A771726, ответственный за основные свойства препарата in vivo.

После однократно принятой дозы C_{max} A771726 определяется через 1-24 ч. Из-за очень длительного $T_{1/2}$ A771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации A771726. Без нагрузочной дозы для достижения C_{ss} потребовался бы 2-месячный прием препарата. В исследованиях с многократным назначением препарата фармакокинетические параметры A771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией A771726 и суточной дозой лефлуномида. При суточной дозе 20 мг средние плазменные концентрации A771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание A771726 с альбуминами. Несвязанная фракция A771726 составляет примерно 0.62%. Связывание A771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Метаболизм

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (A771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлуорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в A771726 и последующий метаболизм самого A771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных, фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома P450) показали, что in vivo CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени.

Выведение

Выведение A771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. Лефлуномид выводится с калом (вероятно за счет билиарной экскреции) и с мочой. $T_{1/2}$ составляет около 2 недель.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика A771726 у пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, подобна таковой у здоровых добровольцев.

Более быстрое выведение A771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс A771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный $T_{1/2}$ является подобным таковому у здоровых лиц, т.к. одновременно увеличивается V_d.

Данные о фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Фармакокинетика у лиц младше 18 лет не изучалась.

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

Показания к применению:

— в качестве базисного препарата для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов;

— активная форма псориатического артрита.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Псориаз

Противопоказания:

— нарушения функции печени;

— тяжелые иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД);

— выраженные нарушения костномозгового кроветворения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин (кроме ревматоидного артрита и псориатического артрита);

— тяжелые, неконтролируемые инфекции;

— почечная недостаточность средней и тяжелой степени (из-за малого опыта клинического применения);

— выраженная гипопротеинемия (в т.ч. при нефротическом синдроме);

— беременность;

— период лактации (период грудного вскармливания);

— детородный возраст у женщин, не собирающихся или неспособных пользоваться надежными способами контрацепции в период лечения лефлуномидом, и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0.02 мг/л;

— мужчины, собирающиеся зачать ребенка (они должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии лефлуномида на сперматозоиды будущего отца) (Во время лечения лефлуномидом необходимо использовать надежные способы контрацепции);

— возраст пациентов менее 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности в этой группе больных);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью:

— пациенты с интерстициальными заболеваниями легких (повышенный риск развития интерстициального поражения легких);

— пациенты 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 значимыми отклонениями от нормы гематологических показателей до начала лечения лефлуномидом (требуется частый гематологический контроль);

— возраст более 60 лет, одновременное применение других нейротоксических препаратов и сахарный диабет (повышенный риск развития периферической невропатии);

— почечная недостаточность легкой степени (КК менее 80 мл/мин, но более 50 мл/мин) (ограниченный опыт клинического применения).

Способ применения и дозы:

Применение препарата должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита.

При *ревматоидном артрите* в начале лечения препарат назначают в нагрузочной дозе 100 мг (в форме таблеток 100 мг) 1 раз/сут в течение 3 дней. Однако исключение применения нагрузочной дозы может снизить риск развития побочных реакций (особенно со стороны ЖКТ и влияние на активность печеночных ферментов в крови). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз/сут. При приеме поддерживающей дозы 20 мг 1 раз/сут сразу с начала лечения (то есть без приема нагрузочной дозы) эффективность препарата при ревматоидном артрите не уменьшалась. В случае плохой переносимости дозы 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз/сут (в форме таблеток 10 мг или 20 мг).

При *псориатическом артрите* в начале лечения препарат назначают в нагрузочной дозе 100 мг 1 раз/сут в течение 3 дней. Поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

При обоих показаниях терапевтический эффект обычно проявляется через 4 недели и может нарастать в дальнейшем до 4-6 месяцев. Терапия обычно проводится в течение длительного времени.

Не требуется коррекции дозы для **пациентов старше 65 лет.**

Имеющегося в настоящее время опыта недостаточно, чтобы дать специальные рекомендации по режиму дозирования у **пациентов с нарушением функции почек**. Следует учитывать, что активный метаболит лефлуномида А771726 имеет высокое сродство к белкам.

Пациенты с нарушениями функции печени: рекомендации по коррекции дозы или отмене препарата в зависимости от выраженности или стойкости повышения активности АЛТ на фоне приема препарата приведены в разделе "Особые указания".

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций: очень часто (> 1/10), часто (>1/100, но < 1/10), нечасто (> 1/1000, но < 1/100), редко (> 1/10 000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту не представляется возможным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе, повышение активности печеночных трансаминаз (особенно АЛТ, реже - ГГТ и ЩФ), гипербилирубинемия; нечасто - нарушения вкусовых ощущений; редко - гепатит, желтуха/холестаз; очень редко - панкреатит, тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными.

Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальные заболевания легких (включая интерстициальный пневмонит), с возможным летальным исходом.

Со стороны обмена веществ: часто - слабое повышение КФК, снижение массы тела; нечасто - гипокалиемия, слабая гиперлипидемия, незначительная гипофосфатемия; частота неизвестна - незначительное повышение уровня ЛДГ, гипоурикемия за счет урикозурического эффекта.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, парестезия; нечасто - беспокойство; очень редко - периферическая невропатия.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна - тендосиновит и разрыв сухожилий (причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не установлена).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов;

очень редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (на настоящий момент причинную взаимосвязь с лечением лефлуномидом установить не удалось, но она не может быть и исключена); частота неизвестна - кожная красная волчанка, пустулезный псориаз или обострение псориаза.

Аллергические реакции: часто - легкая макуло-папулезная сыпь и другие виды сыпи; нечасто - крапивница; очень редко - серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции, васкулит, в т.ч. кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена).

Со стороны системы кроветворения: часто - лейкопения (лейкоциты > 2000/мкл); нечасто - анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты < 100 000/ мкл); редко - панцитопения (вероятно за счет антипролиферативного действия), лейкопения (лейкоциты < 2000/мкл), эозинофилия; очень редко - агранулоцитоз. Недавнее сопутствующее или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических эффектов.

Со стороны половой системы: частота неизвестна - незначительное снижение концентрации спермы, общего числа сперматозоидов и их подвижности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко - 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 незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: известно, что при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов увеличивается риск малигнизации, особенно риск развития лимфопролиферативных заболеваний.

Общие реакции: часто - астения.

Передозировка:

Симптомы: сообщается о хронической передозировке препарата у пациентов, получавших лефлуномид в дозе до 5 раз превышающей рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев не сообщалось о развитии нежелательных явлений. Возникающие нежелательные явления были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто отмечались диарея, боли в животе, лейкопения, анемия, повышение показателей функционального состояния печени.

Лечение: в случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза в течение 24 ч, снизил уровень содержания A771726 в плазме крови примерно на 40% через 24 ч и на 49-65% через 48 ч.

Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 ч в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37% через 24 ч и на 48% через 48 ч.

Возможно повторение процедуры "отмывания" по клиническим показаниям.

Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом указывают, что главный метаболит A771726 не выводится при диализе.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Клинических исследований по оценке лефлуномида у беременных женщин не проводилось. Однако A771726 обладает тератогенным действием у животных (крысы, кролики) и может оказать вредное влияние на плод у человека.

Лефлуномид противопоказан беременным или женщинам детородного возраста, которые не пользуются надежной контрацепцией при лечении лефлуномидом и какое-то время после этого лечения (период ожидания или сокращенный период "отмывания"; см. ниже). Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом.

Больных необходимо информировать, что как только наступает задержка менструации или если есть иная причина предполагать наступление беременности, они должны незамедлительно сообщить об этом врачу, чтобы сделать тест на беременность; в случае положительного теста на беременность врач должен обсудить с больной возможный риск, которому подвергается данная беременность. Возможно, что быстрое снижение уровня содержания активного метаболита в крови с помощью описанной ниже процедуры выведения препарата поможет при первой задержке менструации снизить риск, которому подвергается плод со стороны лефлуномида.

При приеме по неосторожности лефлуномида в I триместре беременности у пациенток с ревматоидным артритом с дальнейшей отменой препарата и проведением процедуры "отмывания" с колестирамином (см. ниже) значимые пороки развития были выявлены у 5.4% живых новорожденных в сравнении с 4.2% таковых в группе женщин с ревматоидным артритом, не принимавших лефлуномид и 4.2% таковых в группе здоровых беременных женщин, не принимавших лефлуномид.

Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть, рекомендуется следовать одной из нижеуказанных процедур, чтобы быть уверенными в том, что плод не будет подвержен воздействию токсичных концентраций A771726 (контрольная концентрация ниже 0.02 мг/л), т.к. по имеющимся данным концентрация активного метаболита в плазме менее 0,02 мг/л (0.02 мкг/мл) предполагает минимальный тератогенный риск.

Период ожидания

Можно ожидать, что концентрация A771726 в плазме крови может быть выше 0.02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация может стать меньше 0.02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

Первый раз концентрация A771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить концентрацию A771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней.

Процедура "отмывания"

После прекращения лечения лефлуномидом:

— колестирамин 8 г назначают 3 раза/сут в течение 11 дней;

— в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, назначают 4 раза/сут в течение 11 дней.

Независимо от выбранной процедуры "отмывания" необходимо провести проверку двумя отдельными тестами с интервалом, как минимум, в 14 дней и подождать полтора месяца с того момента, когда концентрация препарата в плазме впервые будет зафиксирована ниже 0.02 мг/л, до момента оплодотворения.

Необходимо проинформировать **женщин детородного возраста** о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут пытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно посоветовать провести процедуру "отмывания" в профилактических целях. И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии в период "отмывания" с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что лефлуномид или его метаболиты выделяются с грудным молоком. Поэтому женщинам в период грудного вскармливания не следует назначать лефлуномид.

В зависимости от важности лечения для матери следует решить, будет ли проводиться грудное вскармливание или будет начато лечение лефлуномидом, при котором от грудного вскармливания следует отказаться.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Усиление побочных реакций может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических (включая алкоголь) или гематотоксических и иммуносупрессивных препаратов или когда прием этих препаратов начинают после лечения лефлуномидом без процедуры "отмывания".

Не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг/сут) и метотрексатом (10-25 мг/нед.). Однако у некоторых (у 5 из 30) пациентов с ревматоидным артритом при одновременном приеме лефлуномида (10 - 20 мг в сутки) и метотрексата (10-25 мг в неделю) наблюдалось 2-3-кратное повышение активности печеночных ферментов в крови, а у других 5 пациентов наблюдалось более, чем 3-кратное повышение активности печеночных ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали, у одних при продолжении приема обоих препаратов, а у других после прекращения приема лефлуномида. Пациентам, получающим лефлуномид, не рекомендуется назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации 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 НПВС и/или кортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

Ферменты, участвующие в метаболизме лефлуномида и его метаболитов, точно не известны. Исследование in vivo его взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) показало отсутствие существенного взаимодействия. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида субъектам,

получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), C_{max} A771726 выросли примерно на 40%, тогда как AUC существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

Исследования in vitro показали, что A771726 угнетает активность изофермента CYP2C9. Лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии изофермента CYP2C9, являются фенитоин, толбутамид, варфарин и многие НПВС. В клинических исследованиях не наблюдалось никаких проблем при совместном введении лефлуномида и НПВС (метаболизирующихся CYP2C9). С особой осторожностью следует применять препарат Арава с другими препаратами, метаболизирующимися CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид). Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида с варфарином.

В исследовании, в котором лефлуномид давали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными контрацептивами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта не отмечено, а фармакокинетика A771726 полностью укладывалась в предусмотренный диапазон.

В настоящее время нет данных по совместному применению лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (хлорохин и гидроксихлорохин), препаратами золота (в/м или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами (за исключением метотрексата). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (гепато- или гематоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных средств может быть связано с большей степенью риска гематологических реакций. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний.

Вакцинация

Нет никаких клинических данных относительно эффективности и безопасности вакцинации в условиях терапии лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. При планировании вакцинации живыми вакцинами после отмены препарата Арава следует учитывать длительный $T_{1/2}$ лефлуномида.

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат Арава можно назначать только после тщательного медицинского обследования.

Перед началом лечения препаратом Арава необходимо помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, получавших ранее другие базисные средства для лечения ревматоидного артрита, которые обладают гепато- и гематотоксическим действием.

Активный метаболит лефлуномида A771726 характеризуется длительным $T_{1/2}$ (от 1 до 4 недель), поэтому даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематотоксичность или тяжелые иммунологические/аллергические реакции). Если развивается серьезная побочная реакция, или если потребуется быстрое выведение из организма A771726 по какой-либо другой причине, следует назначить колестирамин или активированный уголь, как описано в разделе "Беременность и лактация", и при клинической необходимости продолжить или повторить прием одного из них.

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

Вследствие длительного $T_{1/2}$ активного метаболита лефлуномида A771726 при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру "отмывания".

Реакции со стороны печени

Поскольку активный метаболит лефлуномида A771726 имеет высокое сродство к белкам, метаболизируется в печени и выводится с желчью, а также может оказывать гепатотоксическое действие применение лефлуномида у пациентов с нарушением функции печени противопоказано. У пациентов с заболеваниями печени применение лефлуномида не рекомендуется.

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях со смертельным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 месяцев терапии. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю лечения считается обязательным.

Необходимо определять активность АЛТ в крови до начала терапии препаратом Арава, затем, по крайней мере, 1-2 раза в месяц в течение первых 6 мес лечения и впоследствии через каждые 6-8 недель.

Рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения активности АЛТ

При подтвержденном 2-3-кратном превышении ВГН активности АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг сут может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля этого показателя.

Если при этом повышение активности АЛТ в 2-3 раза выше ВГН сохраняется или если имеется неподтвержденный подъем активности АЛТ, превышающий ВГН более чем в 3 раза, прием лефлуномида следует прекратить. Для более быстрого снижения концентрации А771726 следует назначить колестирамин или активированный уголь по схеме "отмывания" (как описано в разделе "Беременность и лактация").

На фоне применения препарата Арава пациентам рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя из-за возможного дополнительного гепатотоксического действия.

Реакции со стороны системы кроветворения

У пациентов с ранее имевшимися анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями 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) следует проводить до начала терапии 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";

- у пациентов с наличием в анамнезе соответствующих отклонений со стороны крови;

- у пациентов с соответствующими изменениями в анализах крови до начала лечения, не связанными с воспалительными заболеваниями суставов.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием препарата Арава и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костномозговое кроветворение, и начать процедуру "отмывания".

Несмотря на отсутствие клинических данных, из-за потенциальной возможности иммуносупрессии, прием лефлуномида не рекомендован пациентам, имеющим следующие заболевания:

- тяжелый иммунодефицит (например, СПИД);

- выраженное нарушение функции костного мозга;

- тяжелые инфекции.

Совместное применение с другими видами лечения

В настоящее время еще нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохином и гидроксихлорохином), вводимыми в/м или назначаемыми перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами (за исключением метотрексата). Неизвестен 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.

Переход на другие виды лечения

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на применение другого препарата базисной терапии (например, метотрексата) без соответствующего проведения процедуры "отмывания" может увеличить возможность возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность).

Аналогичным образом недавнее лечение гепато- 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.

Дерматологические реакции

При развитии язвенного стоматита препарат следует отменить.

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 следует отменить прием препарата Арава и немедленно начать процедуру "отмывания".

Необходимо достичь полного выведения препарата из организма. В подобных случаях повторное назначение препарата противопоказано.

Инфекционные осложнения

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами делают больных более чувствительными к различного рода инфекциям (включая оппортунистические грибковые инфекции). Возникшие инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При развитии тяжелого инфекционного процесса может потребоваться отмена препарата и проведение процедуры "отмывания".

Необходимо наблюдать за пациентами с туберкулиновой реактивностью из-за риска активации туберкулеза.

Реакции со стороны дыхательной системы

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 диспноэ могут служить причиной прекращения терапии.

Периферическая невропатия

Были сообщения о случаях периферической невропатии у пациентов, получавших лечение препаратом Арава, которая у большинства пациентов после прекращения приема препарата разрешалась, но у некоторых пациентов симптомы сохранялись.

Возраст старше 60 лет, сопутствующий прием нейротоксичных препаратов и сахарный диабет могут повышать риск периферической невропатии. При развитии периферической невропатии у пациента, получающего препарат Арава, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения этим препаратом и проведении процедуры выведения препарата, описанной в разделе "Беременность и лактация".

Артериальное давление

Перед началом терапии и периодически во время лечения следует контролировать АД, т.к. во время лечения лефлуномидом возможно его повышение.

Взаимодействие

Необходима осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся под при участии изофермента CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением НПВС.

Рекомендации для мужчин

Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца), если лефлуномид принимают мужчины. Экспериментальные исследования на животных в этом направлении не были проведены. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и пройти процедуру "отмывания", описанную в разделе "Беременность и лактация".

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Отсутствует соответствующая информация. Однако при возникновении побочных реакций со стороны нервной системы, например, головокружения, пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение при умеренной или тяжелой почечной недостаточности (из-за незначительного опыта клинических наблюдений). Не требуется коррекции дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени.**

При нарушениях функции печени

Противопоказано применение при нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Не требуется коррекции дозы для **пациентов старше 65 лет.**

Применение в детском возрасте

Не рекомендуется применять препарат у детей и подростков в возрасте до 18 лет, т.к. данные об эффективности и безопасности в этой группе пациентов отсутствуют.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Arava