Элафра



Код АТХ:

- L04AA13

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, двояковыпуклые.

	1 таб.
лефлуномид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 80.0 мг, гипролоза низкозамещенная - 5.0 мг, винная кислота - 3.0 мг, натрия лаурилсульфат - 0.5 мг, магния стеарат - 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: поливиниловый спирт - 1.3656 мг, титана диоксид - 0.9600 мг, тальк - 0.6000 мг, лецитин - 0.0600 мг, камедь ксантановая - 0.0144 мг.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с односторонней риской.

	1 таб.
лефлуномид	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 160.0 мг, гипролоза низкозамещенная - 10.0 мг, винная кислота - 6.0 мг, натрия лаурилсульфат - 1.0 мг, магния стеарат - 3.0 мг.

Состав оболочки: поливиниловый спирт - 2.7312 мг, титана диоксид - 1.9200 мг, тальк - 1.2000 мг, лецитин - 0.1200 мг, камедь ксантановая - 0.0288 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Элафра является базисным противоревматическим препаратом, модифицирующим течение болезни, с антипролиферативным действием. Активный метаболит лефлуномида - А771726 - ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. 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 ферментом дигидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 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.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Абсорбция препарата составляет 82-95% и не зависит от приема пищи. Период достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови составляет приблизительно 2 мес ежедневного приема, при условии, что в начале лечения не применяется ударная доза. Из-за длительного $T_{1/2}$ А771726 использовалась нагрузочная доза 100 мг в течение 3 дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации А771726.

Фармакокинетические параметры А771726 имеют линейную зависимость при применении в дозах от 5 мг до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект тесно связан с плазменной концентрацией А771726 и суточной дозой лефлуномида. При применении в дозе 20 мг/сут средние плазменные концентрации А771726 в равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл. Концентрация препарата в плазме крови при многократном приеме повышается в 33-35 раз по сравнению с однократным приемом.

В плазме А771726 быстро связывается с альбумином. Несвязанная фракция А771726 составляет 0.62%. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Метаболизм и выведение

Лефлуномид быстро метаболизируется в кишечной стенке и печени до одного главного (А771726) метаболита и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлуорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях.

В плазме, моче и кале определяются следовые количества лефлуномида. Выведение А771726 медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. $T_{1/2}$ — около 2 недель.

Показания к применению:

— активная форма ревматоидного артрита.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз

Противопоказания:

— печеночная недостаточность;

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

— выраженные нарушения функции костного мозга или анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения вследствие других причин (кроме ревматоидного артрита);

— тяжелые инфекции;

— умеренная или тяжелая почечная недостаточность;

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

— беременность (необходимо исключить беременность перед началом лечения лефлуномидом);

— грудное вскармливание;

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— гиперчувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

Лечение лефлуномидом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита. Лечение лефлуномидом начинают с ударной дозы 100 мг в течение 3 дней.

Поддерживающая доза при *ревматоидном артрите* - 10-20 мг 1 раз/сут.

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

Нет рекомендаций относительно дозирования препарата у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**.

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

Побочное действие:

Наиболее частые побочные эффекты (1-10%): лейкопения; аллергические реакции; потеря аппетита, снижение массы тела (как правило, незначительное); усталость (слабость), головная боль, головокружение, парестезия; умеренное повышение АД; диарея, тошнота, рвота, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боли в животе, повышение показателей печеночных проб; усиленное выпадение волос, экзема, сухость кожи, сыпь, зуд; тендовагинит, увеличение активности некоторых ферментов в крови (креатинфосфокиназы).

Нетипичные побочные эффекты (0.1-1%): уменьшение числа эритроцитов в крови, тромбоцитопения; снижение уровня калия в крови; беспокойство; нарушение вкусовых ощущений; крапивница; повышение концентрации липидов в крови (холестерин и триглицериды), снижение уровня фосфатов в крови.

Редкие побочные эффекты (0.01-0.1%): эозинофилия, лейкопения, панцитопения; резкое увеличение АД; нарушения функции печени в виде гепатита, холестаза, желтухи; сепсис (возможно с летальным исходом).

Очень редкие побочные эффекты (0.001% и менее): агранулоцитоз, тяжелые аллергические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, васкулит, периферическая невропатия, панкреатит.

Передозировка:

Симптомы: диарея, боли в животе, лейкопения, анемия и повышение показателей тестов 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/сут 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.

Данные процедуры "отмывания" можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и

хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) указывают, что А771726 - главный метаболит лефлуномида - не выводится путем диализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и **женщинам детородного возраста**, которые не используют надежные противозачаточные средства.

Женщинам необходимо предохраняться от беременности в течение 2 лет после прекращения применения препарата.

Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения. Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть (или уже при наступившей беременности), рекомендуется проводить процедуру "отмывания" препарата, которая позволит быстро снизить уровень содержания активного метаболита в плазме крови (после прекращения лечения лефлуномидом назначают колестирамин в дозе 8 г 3 раза/сут в течение 11 дней или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза/сут в течение 11 дней). Далее необходимо определить концентрацию метаболита А771726 2 раза с интервалом 14 дней. С момента, когда концентрация препарата впервые будет зафиксирована ниже 20 мкг/л до момента оплодотворения должно пройти 1.5 мес. Следует учитывать, что без процедуры "отмывания" препарата снижение концентрации метаболита ниже 20 мкг/л происходит через 2 года. Колестирамин и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогена и прогестерона таким образом, что надежные пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период выведения препарата. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому применение лефлуномида в период грудного вскармливания противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг/сут) и метотрексатом (10-25 мг в неделю).

Не установлено клинически значимого взаимодействия при одновременном применении лефлуномида и трехфазных пероральных контрацептивов, НПВС, циметидина, рифампицина.

Исследования in vitro показали, что метаболит лефлуномида А771726 угнетает активность CYP2C9. С осторожностью следует назначать лефлуномид с препаратами, метаболизирующимися данной ферментной системой (фенитоин, варфарин, толбутамид).

Пациентам, получающим лечение лефлуномидом, не рекомендуется назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации А771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением рециркуляции А771726 в печени и тонкой кишке и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида пациентам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома Р450), C_{max} А771726 возросли примерно на 40%, тогда как AUC существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

В исследовании, в котором лефлуномид назначали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными препаратами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в предусмотренный диапазон.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорина), препаратами золота (в/м или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными 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 (например, гепато- или гематоксичности), комбинации препарата Элафра с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний.

Нет клинических данных относительно действенности и безопасности вакцинации в условиях лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. Следует учитывать длительный $T_{1/2}$ лефлуномида при планировании вакцинации живой вакциной после отмены препарата Элафра.

Особые указания и меры предосторожности:

Элафра может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

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

Активный метаболит лефлуномида - А771726 - характеризуется длительным $T_{1/2}$, обычно составляющим 1-4 недели, вследствие чего даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематоксичность или аллергические реакции). В этом случае следует проводить процедуру "отмывания" (после прекращения лечения лефлуномидом назначают колестирамин в дозе 8 г 3 раза/сут в течение 11 дней или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза/сут в течение 11 дней). Процедуру можно повторить по клиническим показаниям.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции типа синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла проведение полной процедуры "отмывания" обязательно.

При возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру "отмывания".

Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726, связывается с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается, что уровень содержания А771726 в плазме крови может повышаться у больных с гипопротеинемией.

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 мес лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций контроля лечения считается обязательным.

Уровень АЛТ следует проверять перед началом терапии лефлуномидом, а затем каждые 2 недели в течение первых 6 мес лечения, с последующей проверкой 1 раз в 6-8 недель.

Имеются следующие рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения уровня АЛТ. При подтвержденном 2-3-кратном превышении ВГН снижение дозы с 20 мг/сут до 10 мг/сут может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля этого показателя. Если 2-3-кратное превышение ВГН АЛТ сохраняется или если имеется подтвержденный подъем уровня АЛТ, превышающий ВГН более чем в 3 раза, прием лефлуномида следует прекратить и начать процедуру "отмывания".

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

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, следует проводить до начала лечения лефлуномидом, а также каждые 2 недели в течение первых 6 мес лечения и затем каждые 6-8 недель.

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов 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 А771726 в плазме крови.

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

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (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 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.

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 препарата Элафра 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.

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, повышают восприимчивость организма пациента к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (возникающие только в условиях снижения иммунитета). Инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру "отмывания".

Необходимо тщательно следить за пациентами с положительной реакцией на туберкулин из-за риска реактивации туберкулеза.

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Такие симптомы, как кашель и диспноэ могут служить причиной прекращения приема лефлуномида.

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать уровень АД.

Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной 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 использовать процедуру "отмывания". В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При управлении транспортными средствами и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность.

При нарушениях функции почек

Нет рекомендаций относительно дозирования препарата у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**.

Противопоказано применение препарата при умеренной или тяжелой почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Elafra