Лефлуномид



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]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Средство с антипролиферативным, иммуномодулирующим (иммуносупрессивным) и противовоспалительным действием. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидрооротат дегидрогеназу и оказывает антипролиферативное действие. А771726 in vitro тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов.

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

Фармакокинетика

После приема внутрь абсорбция составляет 82-95%. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

Лефлуномид быстро метаболизируется в кишечной стенке и печени до одного главного (А771726) метаболита и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлуорометилаланин. C_{max} метаболита А771726 определяется в течение 1-24 ч после однократно принятой дозы. В плазме А771726 быстро связывается с альбумином. Несвязанная фракция А771726 составляет 0.62%.

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.

У больных, находящихся на гемодиализе, выведение происходит быстрее и $T_{1/2}$ уменьшается.

Показания к применению:

Базисная терапия ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз

Противопоказания:

Нарушения функции печени, тяжелые иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД); выраженные нарушения костномозгового кроветворения или анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин (кроме ревматоидного артрита), инфекции тяжелого течения, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (из-за незначительного опыта клинических наблюдений), тяжелая гипопротеинемия (в т.ч. при нефротическом синдроме), беременность, лактация, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к лефлуномиду.

Способ применения и дозы:

Начальная доза - 100 мг ежедневно в течение 3 дней. Поддерживающая доза - 10-20 мг 1 раз/сут.

Терапевтический эффект проявляется через 4-6 недель от начала приема и может нарастать в течение 4-6 мес.

Побочное действие:

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит, изъязвление губ), боли в брюшной полости, повышение уровня печеночных ферментов (особенно АЛТ, реже - ГГТ, ЩФ, билирубина); редко - гепатит, желтуха, холестаз; в отдельных случаях - печеночная недостаточность, острый некроз печени.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - тендовагинит; возможны - разрыв связок.

Дерматологические реакции: часто - выпадение волос, экзема, сухость кожи; возможны - синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, многоформная эритема.

Со стороны системы кроветворения: часто - лейкопения (лейкоциты более 2000/мкл); возможны - анемия, тромбоцитопения (тромбоциты менее 100 000/мкл); редко - эозинофилия, лейкопения (лейкоциты менее 2000/мкл), панцитопения; в отдельных случаях - агранулоцитоз. Риск развития гематологических нарушений возрастает при недавнем, сопутствующем и последующем применении миелотоксических препаратов.

Аллергические реакции: часто - сыпь (в т.ч. макуло-папулезная), зуд; нетипичные - крапивница; в отдельных случаях - анафилактические реакции.

Со стороны процессов обмена: легкая гиперлипидемия, гипофосфатемия, снижение уровня мочевой кислоты. Лабораторные данные (не подтвержденные клинически) свидетельствуют о небольшом повышении ЛДГ, КФК.

Прочие: в отдельных случаях - развитие тяжелых инфекций и сепсиса; возможно развитие ринита, бронхита и пневмонии. При применении иммунодепрессивных препаратов возрастает риск развития злокачественных и некоторых лимфопролиферативных процессов. Нельзя исключить возможность обратимого уменьшения концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности, в период лактации.

Противопоказан женщинам детородного возраста, которые не используют адекватные средства контрацепции.

Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом

действии и о необходимости использовать адекватные средства контрацепции.

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".

Исследования in vitro показали, что метаболит лефлуномида A771726 угнетает активность изофермента CYP2C9. При одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися данной ферментной системой (фенитоин, варфарин, толбутамид), нельзя исключить развития нежелательных эффектов лекарственного взаимодействия.

Особые указания и меры предосторожности:

Применение возможно только после тщательного медицинского обследования пациента.

Перед началом лечения следует иметь в виду возможность увеличения 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 $T_{1/2}$. Поэтому побочные эффекты могут возникнуть даже после прекращения лечения лефлуномидом. При возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата после лечения лефлуномидом 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).

Следует учитывать, что при развитии тяжелых дерматологических побочных реакций, тяжелых инфекций прием лефлуномида следует прекратить и немедленно начать процедуру "отмывания".

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

Учитывая длительный $T_{1/2}$ лефлуномида, в период лечения не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при умеренной или тяжелой почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при нарушении функции печени.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

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