

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20__ ж. «__» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы
ЛЕФНО®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Лефлуномид

Дәрілік түрі, дозалануы
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 20 мг

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Лефлуномид
АТХ коды L04AA13

Қолданылуы
Лефлуномид мынадай ересек пациенттерді емдеуге қолданылады:
- ревматоидты артриті бар, белсенді фаза
- псориаздық артриті бар, белсенді фаза.

Гепатоуытты немесе гематоуытты ауру-модификациялаушы ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП), мысалы, метотрексатпен жақында болған немесе бір мезгілдегі емдеу күрделі жағымсыз реакциялардың жоғары қаупіне әкелуі мүмкін, демек, лефлуномидпен емдеудің басталуын пайда/қауіп аспектілеріне қатысты мұқият ойластырып алу қажет. Сонымен қатар, шайып шығару емшараларын орындамастан лефлуномидтен басқа АМРҚП ауысу да, тіпті ауысудан кейін ұзақ уақыт өтсе де, күрделі жағымсыз реакциялардың қаупін арттыруы мүмкін.

Дәрілік препаратты қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа, негізгі белсенді метаболиті терифлуномидке немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық (әсіресе алдында болған Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз, мультиформалы эритема)
 - иммунитет тапшылығының ауыр жағдайлары, соның ішінде ЖИТС
 - бауыр функциясының ауыр бұзылулары
 - сүйек кемігі қаны түзілуінің айқын бұзылулары немесе басқа себептердің (ревматоидтық және псориаздық артриттен басқа) нәтижесіндегі анемия, лейкопения, тромбоцитопения
 - ауыр ағымды инфекциялар
 - орташа немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі
 - ауыр гипопротеинемия, соның ішінде нефроздық синдром кезінде
 - жүктілік және лактация кезеңі
 - емдеу кезінде немесе емдеуден кейін сенімді контрацепцияны қолданбайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер, қан плазмасындағы белсенді метаболиті А771726 деңгейі 0,02 мг/л артық болған жағдайда
 - балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- ЛЕФНО® препаратын қабылдау кезеңінде тірі вакциналармен вакцинациялау ұсынылмайды.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Гепатоуытты немесе гематоуытты АМРҚП (мысалы, метотрексатты) бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.

ЛЕФНО® препаратымен емдеуді бастар алдында артериялық қан қысымын тексеру және ары қарай оны мезгіл-мезгіл тексеріп отыру керек.

Гематологиялық және иммундық реакциялар

Бұрын анемиясы, лейкопениясы және/немесе тромбоцитопениясы болған пациенттерде, сондай-ақ сүйек кемігі функциясының бұзылуы бар немесе сүйек кемігі функциясының бәсеңдеу қаупі бар науқастарда гематологиялық бұзылулардың даму қаупі арта түседі. Лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанға толық клиникалық талдау лефлуномидпен емдеуді бастағанға дейін, сондай-ақ емдеудің алғашқы 6 айы ішінде айына 1–2 рет және кейіннен – әрбір 6–8 аптада жүргізілуге тиіс. Гематологиялық көрсеткіштерді жиі бақылау (лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанға толық талдау) мынадай жағдайларда жүргізілуге тиіс:

- иммуносупрессиялық дәрілік заттарды немесе қанға уыттылық әсері бар дәрілік заттарды жақында қабылдаған немесе бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде, сондай-ақ осы препараттарды лефлуномидпен емдеу аяқталғаннан кейін «шайып шығару» кезеңінсіз қабылдаған кезде;
- анамнезінде қан тарапынан тиісті ауытқулары бар пациенттерде;
- емдеу басталғанға дейін қан талдауында буынның қабыну ауруларымен байланысты емес тиісті өзгерістері бар пациенттерде.

Панцитопенияны қоса, күрделі гематологиялық реакциялар дамыған жағдайда, лефлуномидті және сүйек кемігінің қан түзуін бәсеңдететін кез

келген басқа қатарлас препаратты қабылдауды тоқтату қажет, және «шайып шығару» емшарасын бастау керек.

Клиникалық деректердің болмауына қарамастан, иммуносупрессияның болу ықтималдығына орай, лефлуномидті мынадай аурулары бар пациенттердің қабылдауы ұсынылмайды:

- ауыр иммунитет тапшылығы (мысалы, ЖИТС);
- сүйек кемігі функциясының айқын бұзылуы;
- ауыр инфекциялар.

Емдеудің басқа түрлерімен бірге қолдану

Қазіргі уақытта лефлуномидті ревматологияда пайдаланылатын безгекке қарсы препараттармен (мысалы, хлорохин және гидроксихлорохин), в/і немесе пероральді енгізуге арналған алтын препараттарымен, D-пеницилламинмен, азатиопринмен және ісіктер некрозы факторының альфа-тежегіштерін қоса, басқа иммуносупрессиялық дәрілермен (метотрексаттан басқа) бірге қолдануға қатысты деректер әлі де жоқ. Кешенді ем тағайындауға байланысты, әсіресе ұзақ емдеген кездегі қаупі белгісіз. Емнің мұндай түрі қосымша немесе тіпті синергиялық уыттылықтың (мысалы гепато- немесе гематоуыттылық) дамуына әкелуі мүмкін болғандықтан, бұл препараттың басқа базистік препараттармен (мысалы, метотрексат) біріктірілімі қолайлы емес.

Терифлуномидті лефлуномидпен бірге енгізу ұсынылмайды, өйткені лефлуномид терифлуномидтің бастапқы қосылысы болып табылады.

Емдеуді бастар алдында барлық пациенттерде белсенді немесе белсенді емес (жасырын) *туберкулездің* бар-жоғы тексерілуге тиіс. Анамнезінде туберкулезі бар пациенттерге оның қайта белсенділену қаупіне байланысты мұқият мониторинг қажет.

Артериялық қысым

Лефлуномидпен емдеуді бастар алдында және оны бастағаннан кейін мезгіл-мезгіл артериялық қысымды бақылау керек, өйткені лефлуномидпен емдеу кезінде ол жоғарылауы мүмкін.

Балалы болу (ерлерге арналған ұсынымдар)

Еркек жынысты пациенттер шарана үшін әкесі арқылы берілуі мүмкін уыттылығы туралы білуге тиіс. Сонымен қатар емдеу кезінде сенімді контрацепцияны қамтамасыз ету қажет. Шарана үшін әкесі арқылы берілетін уыттылық қаупі туралы арнайы мәліметтер жоқ. Балалы болғысы келетін ерлерге болуы мүмкін қауіпті төмендету үшін ЛЕФНО® қабылдауды тоқтату және күніне 3 рет 8 г холестираминді немесе 11 күн бойы күніне 4 рет 50 г белсендірілген көмір ұнтағын қабылдау қажет болуы мүмкін. Бастапқыда белсенді метаболиті А771726 қан плазмасындағы концентрациясын өлшейді. 14 күннен кейін А771726 плазмалық концентрациясын қайтадан анықтайды. Екі концентрациясы да 0,02 мг/л төмен болған кезде және одан кейін кемінде 3 айлық күту кезеңінде фетоуыттылығының қаупі өте аз.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Гепатоуытты немесе гематоуытты және иммуносупрессиялық дәрілік заттарды таяуда немесе қатарлас қолданғанда, немесе осы дәрілік заттарды қабылдау лефлуномидпен емдеуден кейін «шаю» емшарасынсыз басталғанда жағымсыз құбылыстардың күшеюі мүмкін.

Метотрексат

Жалпы алғанда, лефлуномид қабылдаудан метотрексат қабылдауға ауысқан кезде күту кезеңінің қажеттілігі болмаса да, пациентті лефлуномид қабылдаудан метотрексат қабылдауға ауыстырғаннан кейін бастапқы емдеу фазасында қандағы «бауыр» ферменттерінің белсенділігін мұқият бақылау ұсынылады.

Вакцинация

Вакцинацияны тірі вакциналармен жүргізу ұсынылмайды. Лефлуномидті тоқтатқаннан кейін тірі вакцинамен вакцинацияны жоспарлаған кезде оның жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығын ескеру керек.

Варфарин

Лефлуномид пен варфаринді бір мезгілде қабылдағанда протромбиндік уақыттың жоғарылау жағдайлары туралы хабарланған. Клиникалық – фармакологиялық зерттеуде варфариннің А771726-мен фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі байқалған (төмендегіні қараңыз). Сондықтан варфарин мен лефлуномидті бір мезгілде қолданғанда ХҚҚ (халықаралық қалыптасқан қатынасты) мұқият бақылау ұсынылады.

ҚҚСП / глюкокортикостероидтар

Егер пациент қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (ҚҚСП) және/немесе глюкокортикостероидтарды қабылдап жүрген болса, лефлуномидпен емдеуді бастағаннан кейін оларды қабылдауды жалғастыруға болады.

Басқа дәрілік заттардың лефлуномидке ықпалы

Холестирамин немесе белсендірілген көмір

Холестираминді немесе белсендірілген көмірді қолдану қан плазмасындағы А771726 (лефлуномидтің белсенді метаболиті) концентрациясының жылдам әрі елеулі төмендеуіне әкеледі. Бұл А771726 ішек-бауырлық рециркуляциясының бұзылуына және/немесе оның асқазан-ішек жолындағы диализіне байланысты.

СYP450 тежегіштері мен индукторлары

Адамның бауыр микросомаларында жүргізілген *in vitro* зерттеулер лефлуномид метаболизмінде Р450 цитохромының изоферменттері (СYP 1A2, СYP 2C19 және СYP 3A4) қатысатынын дәлелдеді. Лефлуномидтің циметидинмен (Р450 цитохромы изоферменттерінің спецификалық емес әлсіз тежегіші) *in vivo* өзара әрекеттесуін зерттеулер циметидиннің А771726 жүйелі экспозициясына елеулі ықпалының жоқ екенін көрсетті. Рифампициннің (Р450 цитохромының спецификалық емес индукторы) көп реттік дозаларын қабылдаған еріктілер лефлуномидтің бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін, А771726 қандағы ең жоғары концентрациялары ша-

мамен 40 %-ға артты, ал концентрация-уақыт қисығы астындағы ауданы(AUC) айтарлықтай өзгерген жоқ. Бұл әсердің механизмі анық емес.

Лефлуномидтің басқа дәрілік заттарға ықпалы

Пероральді контрацептивтер

Әйелдердің ЛЕФНО® препаратын ұрықтануға қарсы үш фазалы, құрамында 30 мкг этинилэстрадиол бар пероральді дәрілермен бірге бір мезгілде қабылдауы контрацептивтік әсерін төмендетпейді, ал белсенді метаболиті А771726 фармакокинетикасы болжамды шектерінде қала береді.

Реваглинидке (CYP2C8 субстратына) ықпалы

А771726 қайталанған дозаларынан кейін реваглинидтің Cmax және AUC ең жоғарғы плазмалық концентрациясының орташа мәндерінің ұлғаюы байқалды (сәйкесінше 1,7 және 2,4 есе), бұл А771726 *in vivo* CYP2C8 тежегіші болып табылатынын дәлелдейді. Сондықтан CYP2C8 изоферментінің көмегімен метаболизденетін, реваглинид, паклитаксел, пиоглитазон немесе розиглитазон сияқты дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерге бақылау жүргізу ұсынылады, өйткені мұндайда олардың жүйелі экспозициясының ұлғаюы мүмкін.

Кофеинге (CYP1A2 субстратына) ықпалы

А771726 қайталанған дозаларын қолдану кофеиннің (CYP1A2 субстратының) Cmax және AUC орташа мәндерін сәйкесінше 18% және 55% төмендетті, бұл А771726 *in vivo* CYP1A2 изоферментінің әлсіз индукторы болуы мүмкін екенін растайды.

Сондықтан изоферменттің көмегімен метаболизденетін, дулоксетин, алосетрон, теofilлин және тизанидин сияқты дәрілік заттармен бірге қолданған кезде сақтық таныту керек, өйткені бұл осы дәрілік заттардың тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Органикалық аниондар 3 тасымалдаушысының(OAT3) субстраттарына ықпалы

А771726 қайталанған дозаларынан кейін цефаклордың Cmax және AUC орташа мәндерінің ұлғаюы байқалды (сәйкесінше 1,43 және 1,54 есе), бұл А771726 *in vivo* OAT3 тежегіші болып табылатынын дәлелдейді. Сондықтан цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин сияқты OAT3 субстраттарын бір мезгілде қолданған кезде сақтық танытқан жөн.

BCRP (кеуде обырына төзімділік ақуызы) субстраттарына және/немесе органикалық аниондарды тасымалдайтын B1 және B3 полипептидтерге (OAT PB1 / B3) ықпалы

А771726 қайталанған дозаларынан кейін розувастатиннің Cmax және AUC орташа мәндерінің ұлғаюы байқалды (сәйкесінше 2,65 және 2,51 есе). Алайда розувастатиннің плазмалық экспозициясының бұл ұлғаюының HMG-CoA редуктаза белсенділігіне елеулі ықпалы байқалған жоқ. Бір мезгілде қолданған кезде розувастатиннің дозасы тәулігіне бір рет 10 мг-ден аспауға тиіс. BCRP басқа субстраттары (мысалы, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубин, доксорубин) және органикалық

аниондарды тасымалдаушы ақуыздың (ОАТ II) субстраттары тобы, әсіресе HMG-CoA-редуктаза тежегіштері (мысалы, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) үшін, оларды бірге қолданған кезде де сақтық таныту керек. Пациенттер осы дәрілік заттардың жүйелі экспозициясының ұлғаюын білдіретін белгілер мен симптомдарға қатысты мұқият бақылауда болуға тиіс, және мұндай пациенттерде осы дәрілік заттардың дозасын азайту мәселесін қарастырған жөн.

Пероральді ұрықтануға қарсы дәрілерге (құрамында 0,03 мг этинилэстрадиол және 0,15 мг левоноргестрел бар) ықпалы

A771726 қайталанған дозаларынан кейін этинилэстрадиолдың $C_{\max}$ және AUC_{0-24} (сәйкесінше 1,58 және 1,54 есе) және левоноргестрелдің $C_{\max}$ және AUC_{0-24} (сәйкесінше 1,33 және 1,41 есе) орташа мәндерінің ұлғаюы байқалды. Алайда бұл өзара әрекеттесудің пероральді ұрықтануға қарсы дәрілердің тиімділігіне жағымсыз әсері күтілмейді, қолданылатын ұрықтануға қарсы дәрінің типін ескеру ұсынылады.

Варфаринге ықпалы

A771726 қайталанған дозалары S-варфариннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді, бұл A771726 CYP2C9 изоферментінің тежегіші немесе индукторы болып табылмайтынын көрсетеді. Алайда A771726 және варфаринді бір мезгілде қолданған кезде ХҚҚ ең жоғарғы мәндері варфариннің өзін ғана қабылдағандағы осындайлармен салыстырғанда 25% төмендеуі байқалды. Сондықтан варфаринмен бір мезгілде қолданған кезде ХҚҚ мұқият бақылау керек.

ЛЕФНО® препаратын ревматизм аурулары кезінде пайдаланылатын безгекке қарсы препараттармен (мысалы, хлорохин және гидроксихлорохин), бұлшықет ішіне немесе пероральді енгізуге арналған алтынмен, Д-пеницилламинмен, азатиопринмен және басқа иммуносупрессивтік дәрілермен (метотрексаттан басқа) бірге қолдану, бүгінгі күнге дейін зерттелген жоқ. Біріктірілген, әсіресе, ұзаққа созылатын еммен астасатын қауіп белгісіз.

Арнайы сақтандырулар

ЛЕФНО® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін де, лефлуномидтің белсенді метаболитінің (A771726) жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығына (1-ден 4 аптаға дейін) байланысты ауыр жағымсыз әсерлері болуы мүмкін. Ұяттылық дамыған жағдайда, немесе егер қандай да бір басқа себептерге байланысты A771726 организмнен жылдам шығару қажет болса, шайып шығару емшарасын жүргізу қажет. Клиникалық қажеттілік жағдайында бұл емшараны қайталауға болады. Шайып шығару емшаралары мен жоспарлы немесе жоспарланбаған жүктілік жағдайында ұсынылатын басқа шаралар «Жүктілік немесе лактация кезінде» бөлімінде сипатталған. Ойық жаралы стоматит жағдайында ЛЕФНО® қабылдауды тоқтату керек.

Бауыр тарапынан реакциялар

ЛЕФНО® препаратымен емдеу кезінде бауырдың ауыр зақымдануының сирек, соның ішінде өліммен аяқталған жағдайлары (бұл жағдайлардың көпшілігі емдеудің алғашқы 6 айында байқалды) көбінесе басқа гепатоуытты дәрілік заттарды бір мезгілде қолданған кезде тіркелді. Мониторинг жөніндегі ұсынымдарды қатаңырақ сақтау қажет. АЛТ (ГПТ) жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 2-3 есе артқан жағдайда, дозасын 20 мг-ден 10 мг дейін төмендету және ферменттер белсенділігін апта сайын бақылау қажет болуы мүмкін. Егер АЛТ (ГПТ) жоғарғы қалып шегінен екі еседен артық жоғарылауы сақталса немесе АЛТ жоғарғы қалып шегінен жоғарылауы үш еседен артық болса, онда ЛЕФНО® препаратын тоқтату және оны организмнен шайып шығару емшарасын бастау керек. ЛЕФНО® препаратын тоқтатқаннан кейін бауыр ферменттеріне мониторинг жүргізуді бауыр ферменттерінің деңгейлері қалыпқа түскенше жалғастыру керек.

Аддитивтік гепатоуытты әсерлерінің болуы мүмкіндігіне байланысты, ЛЕФНО® препаратымен емдеу барысында алкогольді қабылдаудан бас тарту ұсынылады.

Лефлуномидтің белсенді метаболиті, А771726, ақуыздармен жақсы байланысатындықтан және организмнен бауырдағы метаболизмі барысында билиарлық сөліністің көмегімен шығарылатындықтан, гипопроотеинемиясы бар науқастарда А771726 плазмадағы деңгейлері жоғарылауы ықтимал. Ауыр гипопроотеинемиясы немесе бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерге ЛЕФНО® қолдануға болмайды.

Басқа емге көшу

ЛЕФНО® препараты организмде ұзақ сақталатындықтан, науқасты басқа АМРҚП-ға (мысалы, метотрексат) шайып шығару емшараларын жүргізбестен көшіру, тіпті көшкен сәттен бастап ұзақ уақыт өтсе де ауыр жағымсыз құбылыстардың (мысалы, кинетикалық өзара әрекетесу, ағзалық уыттылық) даму қаупін арттыруы мүмкін.

Гепатоуытты немесе гематоуытты АМРҚП-мен (мысалы, метотрексатпен) жуырдағы емделу ауыр жағымсыз әсерлерінің даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін, сондықтан ЛЕФНО® препаратымен ем жүргізуді пайдасы мен қаупін ескере отырып мұқият талқылау қажет, және басқа емге көшкеннен кейін алғашқы кезде едәуір қатаң мониторинг жүргізу ұсынылады.

Тері реакциялары

Ойық жаралы стоматит дамыған жағдайда лефлуномид қабылдауды тоқтату керек. Лефлуномид қабылдаған пациенттерде Стивенс-Джонсон синдромының, уытты эпидермалық некролиздің немесе эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрілік реакцияның (DRESS-синдром) дамыған жағдайлары туралы хабарланды. Егер лефлуномид қабылдап жүрген пациентте осы реакциялардың кез келгені дамыса, лефлуномид қабылдауды тоқтату және «шайып шығару» емшарасын дереу бастау керек.

Лефлуномидті қолданудан кейін пустулездік псориаз және псориаздың нашарлауы тіркелген. Емдеуді тоқтатуды пациенттің ауруын және ауру тарихын ескере отырып қарастыруға болады.

Инфекциялар

Лефлуномидке ұқсайтын және иммуносупрессиялық қасиеттері бар препараттар пациенттерді оппортунистік инфекцияларды қоса, әртүрлі инфекцияларға сезімтал ете түсетіні белгілі. Пайда болған инфекциялық аурулар, әдетте, ауыр өтеді және ерте әрі қарқынды емдеуді қажет етеді. Ауыр, бақыланбайтын инфекциялар дамыған жағдайда лефлуномидпен емдеуді тоқтата тұру және «шайып шығару» емшарасын бастау қажет болуы мүмкін.

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатияның (ҮМЛ) сирек жағдайлары лефлуномидті басқа иммунодепрессанттармен алған пациенттерде тіркелген.

Тыныс алу жолдарының реакциялары

Лефлуномидпен ем кезінде интерстициальді өкпе үдерісінің сирек жағдайлары, сондай-ақ өкпе гипертониясының сирек жағдайлары байқалды. Пайда болу қаупі анамнезінде интерстициальді өкпе аурулары бар пациенттерде арта түседі. Интерстициальді өкпе аурулары өліммен аяқталуы ықтимал ауруларға жатады, олар лефлуномидпен емдеу кезінде жедел туындауы мүмкін. Жөтел және ентігу сияқты симптомдар лефлуномидпен емді тоқтатуға және әрі қарай тексеруге себеп бола алады.

Шеткері нейропатия

Лефлуномидпен ем алған пациенттерде шеткері нейропатия жағдайлары туралы хабарланған, ол пациенттердің көпшілігінде қабылдауды тоқтатқаннан кейін басылды, бірақ кейбір пациенттерде симптоматика сақталды. 60-тан асқан жас, нейроуытты препараттарды қатарлас қабылдау және қант диабеті шеткері нейропатияның даму қаупін арттыруы мүмкін. Лефлуномид қабылдап жүрген пациентте шеткері нейропатия дамыса, лефлуномидпен емдеуді тоқтату және «Жүктілік немесе лактация кезінде» бөлімінде сипатталған шайып шығару емшарасын жүргізу мәселесін қарастыру керек.

Колит

Лефлуномид қабылдаған пациенттерде колит, оның ішінде микроскопиялық колит тіркелген. Лефлуномидпен емделген, түсініксіз созылмалы диареясы бар пациенттерде тиісті диагностикалық емшараларды жүргізу керек.

Қан сарысуындағы иондалған кальций мөлшерін анықтау нәтижелерінің бұрмалануы

Лефлуномидпен және/немесе терифлуномидпен (лефлуномидтің белсенді метаболитімен) емдеу кезінде қан сарысуындағы иондалған кальций мөлшерін анықтау нәтижелері осы көрсеткіштің жалған төмендеуі түрінде бұрмалануы мүмкін. Бұрмалану иондалған кальций мөлшеріне баға беруге арналған белгілі бір жабдықты (атап айтқанда, қанның газды құрамының анализаторы) пайдаланған кезде білінеді. Осылайша, лефлуномидпен

немесе терифлуномидпен ем қабылдап жүрген пациентте иондалған кальцийдің төмендеуі шындыққа сәйкес келмеуі мүмкін. Зерттеу нәтижелері күмәнді болғанда жалпы альбумин деңгейіне келтіре отырып қан сарысуындағы кальций концентрациясын анықтау ұсынылады.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Лефлуномидтің белсенді метаболиті А771726, дамудың ауыр ақауларын туғызады, сондықтан ЛЕФНО® препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала көтеретін жастағы әйелдер емдеу барысында және емдеу аяқталғаннан кейін 2 жыл бойы (*Күту кезеңін қараңыз*) немесе емдеу аяқталғаннан кейін 11 күнге дейін (*Шайып шығару емшарасын қараңыз*) тиімді контрацепция құралдарын пайдалануға тиіс.

Лефлуномидтің белсенді метаболитінің қандағы концентрациясын жылдам төмендетуге арналған дәріні шайып шығару емшаралары, қосылыстың шаранаға тигізетін қаупін азайтуы мүмкін.

ЛЕФНО® препаратымен емдеуді бастамас бұрын жүктіліктің бар-жоғын анықтау керек. Науқастарға, кез келген етеккір іркілісі жағдайында немесе жүктілік бар деп шамалауға мүмкіндік беретін кез келген себеп болған жағдайда, оларға жүктілікті анықтауға арналған тест жүргізу үшін, бұл туралы бірден дәрігерге хабарлау керектігін ескерту қажет. Егер оның нәтижесі оң болып шықса, онда дәрігер мен науқас әйел, жүктілікке әсер етуі мүмкін қаупін талқылауға тиіс. Етеккір іркілісі алғаш байқалған бойда, белсенді метаболитінің қандағы концентрациясын дәрілік затты организмнен шығарудың төменде сипатталған емшарасының көмегімен жылдам төмендету шаранаға лефлуномид тарапынан төнетін қауіпті төмендетуі мүмкін.

ЛЕФНО® препаратымен емделіп жүрген әйелдер мен жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдерге, шарананың А771726 уытты концентрацияларының әсеріне ұшырамайтындығына сенімді болу үшін, төмендегі шайып шығару шараларының біреуін жүргізу ұсынылады (мақсатты концентрациясы 0,02 мг/л төмен).

Күту кезеңі

Қан плазмасындағы А771726 концентрациясы ұзақ уақыт бойы 0,02 мг/л асуы мүмкін деп күтіледі. Оның концентрациясы ЛЕФНО® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін 2 жыл өткен соң 0,02 мг/л төмен деңгейге дейін азаяды деген болжам бар.

А771726 плазмалық концентрациясын алғаш рет 2 жылдық күту кезеңі өткеннен кейін өлшейді. Әрі қарай, кемінде 14 күндік кезеңнен соң плазмадағы А771726 концентрациясын қайтадан өлшеу керек. Егер екі өлшеу де 0,02 мг/л төмен концентрацияны көрсетсе, онда тератогенді қауіп күтілмейді.

Шайып шығару емшарасы

ЛЕФНО® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін:

- холестираминді 11 күн бойы күніне 3 рет 8 г дозада қабылдайды,

- балама ретінде 11 күн бойы күніне 4 рет 50 г белсендірілген көмір ұнтағын қабылдайды.

Кез келген шайып шығару емшараларынан кейін кемінде 14 күн аралықпен жүргізілетін екі бөлек тестінің көмегімен бақылау және плазмалық концентрациясының 0,02 мг/л төмен көрсеткіштері мен ұрықтану арасындағы бір жарым айлық күту кезеңін сақтау қажет.

Бала көтеретін жастағы әйелдерге ЛЕФНО® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін бала көтерер алдында 2 жылдық күту кезеңін сақтау қажеттілігі туралы хабардар ету керек. Егер сенімді контрацепция жағдайларында шамамен 2 жылға созылатын күту кезеңі қолайлы болмаса, профилактикалық мақсаттағы шайып шығару емшарасын жүргізуге кеңес беруге болады.

Холестирамин мен белсендірілген көмір эстрогендер мен прогестогендердің сіңуіне әсер етуі мүмкін, сондықтан холестираминнің немесе белсендірілген көмір ұнтағының көмегімен шайып шығару емшарасы кезіндегі пероральді препараттармен контрацепцияның сенімділігіне кепілдік берілмеуі мүмкін. Контрацепцияның баламалы әдістерін пайдалану ұсынылады.

Жануарлардағы зерттеулер лефлуномид немесе оның метаболиттері емшек сүтіне өтетінін көрсетті.

Сондықтан әйелдер емшек емізу кезеңінде лефлуномидті қабылдамауға тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Бас айналуы сияқты жағымсыз әсерлері туындаған жағдайда, науқастың зейін қою мен талапқа сай реакцияларға қабілеттілігі бұзылуы мүмкін. Ондай жағдайларда науқас автокөлік пен жұмыс механизмдерін басқарудан бас тартуы керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалану режимі

ЛЕФНО® препаратымен емдеу ревматоидтық және псориаздық артритті емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен басталуға тиіс.

Сарысудағы аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе глутаматпируваттрансфераза (ГПТ) белсенділігі және қан жасушаларының толық талдауы, соның ішінде лейкоциттер мен тромбоциттердің салыстырмалы талдауы, бір мезгілде және бірдей жиілікпен тексерілуге тиіс:

- ЛЕФНО® препаратымен емдеуді бастар алдында
- емдеудің алғашқы алты айы бойына әр екі апта сайын
- содан кейін әр 8 апта сайын.

Емдеу 3 күн бойы тәулігіне 1 рет 100 мг құрайтын қанықтырғыш дозасынан басталады. Әрі қарай ревматоидтық артрит кезінде ұсынылатын демеуші дозасы тәулігіне 1 рет 20 мг құрайды. Көтерімділігі нашар болса, демеуші дозасын тәулігіне 1 рет 10 мг дейін төмендетеді.

Белсенді фазадағы псориаздық артриті бар пациенттерді емдеу үшін ұсынылатын демеуші дозасы тәулігіне 1 рет 20 мг құрайды.

Емдік әсері емдеу басталғаннан 4 аптадан соң біліне бастайды және 4 - 6 ай ішінде күшеюі мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Препарат 18 жасқа толмаған пациенттер үшін ұсынылмайды, өйткені оның ювенильді ревматоидтық артритті емдеу кезіндегі тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Препаратты жеңіл дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастар үшін дозалауға қатысты ешқандай ұсынымдар жоқ.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес.

Енгізу әдісі және жолы

Таблеткаларды ішке, тұтастай жұтып, жеткілікті мөлшердегі сұйықтықпен ішу арқылы қабылдайды. Ас ішу ЛЕФНО® препаратының сіңуіне әсер етпейді.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: диарея, іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу, бауыр функциясының өзгерістері, анемия, лейкоцитемия.

Емі: препараттың организмнен шығарылуын жеделдету мақсатында холестираминді немесе белсендірілген көмірді қолдану. Дені сау үш ерікті ішу арқылы, 24 сағат ішінде күніне 3 рет 8 г-ден қабылдаған холестирамин, қан плазмасындағы А771726 құрамының деңгейін шамамен 24 сағаттан соң - 40%-ға және 48 сағаттан соң - 49–65%-ға төмендетті. Белсендірілген көмірді (суспензияға айналған ұнтақты) пероральді жолмен немесе асқазан зонды арқылы енгізу (тәулік бойы әр сағат сайын 50 г) белсенді метаболиті А771726-ның плазмадағы концентрациясын 24 сағаттан соң - 37%-ға және 48 сағаттан соң - 48%-ға азайтқаны көрсетілген.

Шайып шығару емшарасын клиникалық көрсетілімдері болған жағдайда қайталауға болады. ЛЕФНО® бастапқы метаболиті А771 726 диализбен шығарылмайды.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіну үшін медицина қызметкерінен кеңес алу жөніндегі ұсынымдар

Дәрілік препаратты қабылдамай тұрып кеңес алу үшін дәрігерге жүгініңіз.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Оқиғалар жиілігі былай жіктеледі: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); өте сирек ($< 1/10,000$), жекелеген жағдайларды қоса, белгісіз (қолда бар деректер негізінде баға беру мүмкін емес).

Жиі

- лейкопения (лейкоциттер саны $> 2 \times 10^9/\text{л}$)
- жеңіл аллергиялық реакциялар, қышыну, экзема, терінің құрғауы, бөртпе, шаштың көп түсуі
- дене салмағының азаюы
- бас ауыруы, бас айналуы, парестезия
- артериялық қысымның жоғарылауы
- диарея, жүрек айну, құсу, ауыз қуысының шырышты қабығының зақымдануы (мысалы, афтоздық стоматит, ауыз қуысының шырышты қабығының ойық жаралануы), іштің ауыруы, колит, микроскопиялық колитті қоса
- «бауыр» трансаминазалары (әсіресе, АЛТ, сирек – гамма-глутамилтрансфераза (гамма - ГТ), сілтілік фосфатаза, билирубин белсенділігінің жоғарылауы
- тендосиновит
- астения

Жиі емес

- анемия, тромбоцитопения (тромбоциттер саны $< 100 \times 10^9/\text{л}$)
- есекжем
- гипокалиемия
- дәм сезудің бұзылуы, мазасыздық
- сіңірдің үзілуі

Сирек

- панцитопения, лейкопения (лейкоциттер саны $< 2 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия
- өліммен аяқталуы мүмкін интерстициальді өкпе аурулары (интерстициальді пневмонитті қоса)
- гепатит, сарғаю / холестаз
- өліммен аяқталуы мүмкін ауыр инфекциялар мен сепсистің дамуы. Мұндай хабарламалардың көбінде пациенттер басқа да иммуносупрессиялық ем алған және ревматизмдік аурудан бөлек, пациенттердің инфекцияларға бейімдігін арттыруы мүмкін қатар жүретін аурулары болған.

Иммуносупрессиялық әсері бар дәрілік препараттар пациентті оппортунистік инфекцияларды қоса, инфекцияларға сезімтал ете түсуі мүмкін.

Риниттің, бронхиттің және пневмонияның пайда болу жиілігі аздап артуы мүмкін.

Өте сирек

- ауыр анафилаксиялық / анафилактоидты реакциялар, васкулит, оның ішінде терінің некроздық васкулиті, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз, мультиформалы эритема
- шеткері нейропатия
- панкреатит
- бауыр жеткіліксіздігі, өліммен аяқталуы мүмкін жедел бауыр некрозы сияқты бауырдың ауыр зақымданулары
- агранулоцитоз

Таяуда болған, әлеуетті миелоуытты препараттарды бір мезгілде немесе ізінше қолдану қан тарапынан жағымсыз әсерлердің жоғарырақ қаупімен астасуы мүмкін.

Белгісіз

- өкпе гипертензиясы
- гиперлипидемия, гипофосфатемия, ЛДГ жоғарылауы, креатинфосфокиназа (КФК) деңгейінің жоғарылауы, гипоурикемия
- терінің қызыл жегісі, пустулездік псориаз немесе псориаздың өршуі, эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрілік реакция (DRESS-синдром)
- бүйрек жеткіліксіздігі
- шәуһет концентрациясының, сперматозоидтардың жалпы саны мен қозғалғыштығының елеусіз төмендеуін жоққа шығаруға болмайды

Кейбір иммуносупрессиялық препараттарды пайдаланған кезде қатерлі жаңа түзілімдер қаупі, әсіресе лимфопролиферативтік аурулардың даму қаупі ұлғаятыны белгілі.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - лефлуномид 20.0 мг,

қосымша заттар: старлак, повидон К-30, натрий кроскармеллозасы, натрий лаурилсульфаты, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, тазартылған тальк, ** Opadry KB White, тазартылған су.

***Қабықтың құрамы* Opadry KB White: макрогол (ПЭГ) поливинил спиртінің егілген сополимері, 1-винил-2-пирролидон-винилацетатты сополимер, титанның қостотығы (E171), каолин, натрий лаурилсульфаты.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Сопақша пішінді, екі беті дөңес, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан алю-алю фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.
3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Кусум Хелткер Pvt. Лтд., Үндістан

СП 289 (А), РИИКО Индл. Ареа Чопанки, Бхивади (Радж.)

Тел.: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

info@kusum.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Кусум Хелткер Pvt. Лтд., Үндістан

СП 289 (А), РИИКО Индл. Ареа Чопанки, Бхивади (Радж.)

Тел.: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

info@kusum.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Дәрі-Фарм (Қазақстан)» ЖШС,

Алматы қ., Қажымұқан к-сі, 22/5, «Хан-Тәңірі» БО.

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

phv@kusum.kz