Инструкция по применению
Арава Таблетки 20 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Сотекс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Лефлуномид
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 20 мг
Срок годности: 36

Описание

Для дозировки 20 мг: треугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до бледно-коричневого цвета с маркировкой “ZBG” на одной стороне.

Действующее вещество

Лефлуномид

Состав

Одна таблетка Арава® 20 мг содержит:действующее вещество: лефлуномид - 20,00 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 72,00 мг; крахмал кукурузный - 46,00 мг; повидон K 25 (поливидон K 25) - 3,50 мг; кремния диоксид коллоидный - 0,50 мг; магния стеарат - 0,50 мг; кросповидон - 7,50 мг.Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s) - 2,516 мг; макрогол 8000 - 0,160 мг; титана диоксид (E 171) - 0,629 мг; краситель железа оксид желтый (E 172) - 0,006 мг; тальк - 0,189 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Лефлуномид быстро превращается в свой активный метаболит A771726 (первичный

метаболизм в кишечной стенке и печени). В плазме, моче или кале были замечены лишь следовые количества неизмененного лефлуномида. Единственным определяемым метаболитом является А771726, ответственный за основные свойства препарата in vivo. При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95% препарата. Максимальные плазменные концентрации А771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения А771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации А771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный прием препарата. В исследованиях с многократным назначением препарата фармакокинетические параметры А771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией А771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации А771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл. В плазме происходит быстрое связывание А771726 с альбуминами. Несвязанная фракция А771726 составляет примерно 0,62%. Связывание А771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью. Лефлуномид метаболизируется до одного главного (А771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в А771726 и последующий метаболизм самого А771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома Р450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома Р450) показали, что in vivo CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени. Выведение А771726 из организма медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/час. Лефлуномид выводится с фекалиями (вероятно за счет билиарной экскреции) и с мочой. Период полувыведения составляет около 2 недель. Фармакокинетика А771726 у пациентов, находящихся на ХАПД, подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение А771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс А771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения. Данные о фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют. Фармакокинетические характеристики у больных моложе 18 лет не изучались. У больных пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные

примерно соответствуют средней возрастной группе.

Показания

Препарат Арава® показан к применению у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Активная форма ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов (в качестве базисного препарата).Активная форма псориатического артрита.

Способ применения и дозы

Лечение лефлуномидом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита. По поводу рекомендаций по контролю за лечением смотри раздел «Особые указания». Лечение лефлуномидом начинают с однократного приема внутрь ударной дозы в 100 мг в течение 3 дней. В качестве поддерживающей дозы при ревматоидном артрите рекомендуется прием от 10 мг до 20 мг лефлуномида один раз в день, при псориатическом артрите – 20 мг 1 раз в сутки. Терапевтический эффект обычно проявляется через 4 – 6 недель и может нарастать в дальнейшем до 4 – 6 месяцев. Нет никаких рекомендаций относительно дозировки препарата для больных, страдающих почечной недостаточностью легкой степени. Не требуется никакой корректировки дозы для больных старше 65 лет. Препарат должен назначаться специалистами, имеющими необходимый опыт лечения ревматоидного артрита. Таблетки необходимо глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи никак не влияет на всасывание лефлуномида.

Противопоказания

Препарат Арава не должен использоваться у больных с гиперчувствительностью к лефлуномиду или любому другому компоненту препарата. Препарат противопоказан:у больных с нарушениями функции печени;у больных с тяжелым иммунодефицитом (например, СПИД);у больных со значительными нарушениями костномозгового кроветворения или с выраженной анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией в результате других причин (кроме ревматоидного артрита);у больных с тяжелыми, неконтролируемыми инфекциями;у больных с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (ввиду малого опыта клинического наблюдения); у больных с тяжелой гипопротеинемией (например, при нефротическом синдроме);у беременных или женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией в период лечения лефлуномидом , и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (см. “Беременность и кормление грудью”). Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом.Противопоказан прием лефлуномида в период грудного вскармливания (см. “Беременность и кормление грудью”.) Мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом действии препарата (связанном с его возможным влиянием на сперматозоиды отца) и о необходимости применения надежых средств контрацепции. Арава не рекомендуется к использованию у пациентов младше 18 лет, так как данные об эффективности и безопасности в этой группе больных отсутствуют.

Применение при беременности и кормлении грудью

Лефлуномид нельзя назначать 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 месячных 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 месячных снизить риск, которому подвергается плод со стороны лефлуномида. 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).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. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, не ожидается никакого тератогенного риска.Процедура «отмывания» После прекращения лечения лефлуномидом: колестирамин 8 г вводится 3 раза в день в течение 11 дней;в качестве альтернативы 50 г активированного угля, измельченного в порошок, вводится 4 раза в день 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 периода 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 прогестогенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии в период «отмывания» с помощью колестирамина или активированного угля. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции. Исследования на животных показали, что лефлуномид или его метаболиты переходят в грудное молоко. Поэтому женщины, кормящие грудью, не должны принимать лефлуномид.

Побочные действия

Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: типичные = 1 – 10 % больных; нетипичные = 0,1 – 1 % больных; редкие = 0,01 – 0,1 % больных; очень редкие = 0,01 % больных или менее.Сердечно-сосудистая системаТипичные: умеренное повышение артериального давления. Редкие: выраженное повышение артериального давления Очень редкие: васкулит (из-за наличия основного заболевания причинная связь с приемом лефлуномида не могла быть установлена).Желудочно-кишечный тракт, печеньТипичные: понос, тошнота, рвота, анорексия, заболевания слизистой ротовой полости (например, афтозный стоматит, изъязвление губ), боли в брюшной полости, повышение активности «печеночных» трансаминаз (особенно АЛТ), реже – ГГТ и ЩФ, гипербилирубинемия. Редкие:

гепатит, желтуха/холестаз. Очень редкие: тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными; панкреатит.Дыхательная система и медиастинальные нарушенияОчень редкие: интерстициальный легочный процесс (включая интерстициальную пневмонию), с возможным летальным исходом.Нарушения обмена веществ и питанияТипичные: потеря массы тела, астения Нетипичные: гипокалиемия.Нервная системаТипичные: головная боль, головокружение, астения, парестезии. Нетипичные: нарушение вкуса, беспокойство. Очень редкие: периферическая нейропатияОпорно-двигательный аппаратТипичные: тендовагинит. Нетипичные: разрыв сухожилийКожа и дериватыТипичные: усиленное выпадение волос, экзема, сухость кожи. Очень редкие: мультиформная эритема. АллергияТипичные: легкие аллергические реакции, сыпь (в том числе макулопапулезная сыпь), зуд. Нетипичные: крапивница. Очень редкие: серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла.ИнфекцииОчень редкие: развитие тяжелых инфекций, включая оппортунистические, и сепсиса, которые могут быть фатальными. Может возрасти число возможных инфекций (в частности, ринита, бронхита и пневмонии).Система кроветворения и лимфатическая системаТипичные: лейкопения (лейкоциты > 2000/мкл). Нетипичные: анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты Редкие: эозинофилия, лейкопения (лейкоциты Очень редкие: агранулоцитоз.Недавнее, сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть ассоциировано с большей степенью риска гематологических эффектов. Риск возникновения злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при использовании некоторых иммунодепрессивных препаратов. Может наблюдаться легкая гиперлипидемия. Уровень мочевой кислоты обычно снижается. Лабораторные данные, клиническое значение которых не установлено, не подтвержденные клинически, включают в себя небольшое увеличение уровней лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в плазме крови. Нетипичным проявлением является легкая гипофосфатемия. Нельзя исключить возможность обратимого уменьшения концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности.

Передозировка

Симптомы. Имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5-ти раз превышающую рекомендуемую суточную дозу, а также сообщения об острой передозировке у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки не сообщалось о развитии нежелательных явлений. Возникающие нежелательные явления были сопоставимы с профилем безопасности лефлуномида. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями были диарея, боли в животе, лейкопения, анемия и повышение показателей тестов функционального состояние 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 три раза в день в течение 24 часов, снизил уровень содержания A771726 в плазме крови примерно на 40 % через 24 часа и на 49 – 65 % через 48 часов. Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 часов в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37 % через 24 часа и на 48 % через 48 часов. Данные процедуры «отмывания» можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и ХАПД (хроническим амбулаторным перитонеальным диализом) указывают, что A771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиление побочных явлений может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных (включая алкоголь) или гематотоксичных и иммуносупрессивных препаратов или когда прием этих препаратов начинают после лечения лефлуномидом без процедуры «отмывания» (см. «Особые указания»). У больных ревматоидным артритом не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10 – 20 мг в сутки) и метотрексатом (10 – 25 мг в неделю). Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не давать 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 рециркуляции A771726 в печени и тонкой кишке и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа. Если пациент уже принимает нестероидные противовоспалительные средства (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 (не специфическим ингибитором цитохрома P450) показало отсутствие существенного взаимодействия. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида субъектам, получавшим многократные дозы рифампицина (не специфического индуктора цитохрома P450), пиковые уровни A771726 возросли примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация-время существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен. Исследования in vitro показали, что A771726 угнетает активность цитохрома P4502C9 (CYP2C9). В клинических испытаниях не наблюдалось никаких проблем при совместном введении лефлуномида и НПВС, метаболизирующихся CYP2C9. С особой осторожностью следует давать лефлуномид вместе с другими препаратами, не являющимися НПВП, метаболизирующимися с помощью CYP2C9, такими как фенитоин, варфарин и толбутамид. Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном назначении лефлуномида и варфарина. В исследовании, в котором лефлуномид давали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинил эстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика A771726 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 Au (в/м или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и др. 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 (например, гепато- или гематоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний. ВакцинацияНет никаких клинических данных относительно действенности и безопасности вакцинации в условиях лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. Следует учитывать длительный период полувыведения препарата Арава при планировании вакцинации живой вакциной после отмены препарата Арава.

Особые указания

Арава может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения препаратом Арава 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 периодом полувыведения, обычно составляющим от 1-ой до 4-х недель. Вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита лефлуномида, А771726, даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематоксичность или аллергические реакции, см. ниже). В этом случае следует проводить процедуру «отмывания».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. Поэтому при возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру «отмывания» (см. ниже).Реакции печени Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726, связан с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается, что уровень содержания А771726 в плазме крови может повышаться у больных с гипопротеинемией. Препарат Арава противопоказан больным с тяжелой гипопротеинемией или нарушениями функции печени. (см. раздел «Противопоказания»). Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях со смертельным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых шести месяцев лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций по контролю за лечением считается обязательным. Уровень АЛТ должен проверяться перед началом терапии лефлуномидом, а затем каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, с последующей проверкой один раз каждые 6-8недель. 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 верхней границы нормы АЛТ снижение дозы с 20 мг до 10 мг в сутки может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля за этим показателем. Если 2-3 кратное превышение верхней границы нормы АЛТ сохраняется, или если имеется подтвержденный подъем уровня АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, прием лефлуномида

должен быть прекращен и следует начать процедуру «отмывания». Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом.Гематологические реакции Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, должен проводиться до начала лечения лефлуномидом, а также каждые 2 недели в течение первых 6-ти месяцев лечения и затем каждые 6-8 недель. У больных с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у больных с нарушениями функции костного мозга или с риском развития таких нарушений, возрастает опасность возникновения гематологических нарушений. При возникновении подобного рода явлений следует использовать процедуру «отмывания» для снижения уровня A771726 в плазме крови. 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».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 внутримышечно или перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами (за исключением метотрексата). Не известен риск, связанный с назначением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации данного препарата с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) не желательны.Переход на другие виды лечения Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (например, метотрексата) без соответствующегопроведения процедуры «отмывания» может увеличить возможность возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность). Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематоксичными 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.Кожные реакции 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 Арава 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.Инфекции Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, делают больных более чувствительными к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибками и микроорганизмами, способными вызывать инфекции только в условиях снижения иммунитета). Возникшие 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 больными с положительной реакцией на туберкулин из-за риска реактивации туберкулеза.Реакции дыхательных путей При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Такие симптомы как кашель и диспноэ могут служить причиной прекращения приема лефлуномида.Артериальное давление Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать уровень артериального давления.Взаимодействия Следует быть осторожным при назначении препаратов, метаболизирующихся под действием CYP2C9 (фенитоин, варфарин, толбутамид), за исключением НПВС (нестероидные противовоспалительные средства). Рекомендации для мужчин Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Экспериментальные данные в этом направлении не были проведены. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и использовать колестирамин по 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или 50 г измельченного в порошок активированного угля 4 раза в день в течение 11 дней.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.Хранить в недоступном для детей месте.