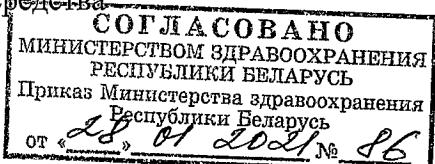


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛЕЙКОВИР



Торговое название: Лейковир.

Международное непатентованное название: Cladribine/Ribavirin.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Общая характеристика: двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета.

Состав лекарственного средства: *активное вещество:* лейкладин (кладрибин) – 1 мг, рибавирин – 100 мг; *вспомогательные вещества (ядро):* лактоза моногидрат, сахар белый, повидон, магния стеарат, кукурузный крахмал; *вспомогательные вещества (оболочка):* метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер, пропиленгликоль, титана диоксид, тальк.

Код ATX: L01BB04 (кладрибин), J05AB04 (рибавирин).

Фармакотерапевтическая группа:

Комбинированное лекарственное средство, оказывающее иммуномодулирующее и противовирусное действие.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иммуномодулирующее и противовирусное действие лекарственного средства Лейковир обусловлено входящими в его состав активными компонентами – кладрибином и рибавирином. Данные вещества определяют фармакодинамические свойства препарата.

Кладрибин. Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Фосфорилирование кладрибина с образованием активного метаболита 5'трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина протекает преимущественно в лимфоцитах, которые характеризуются высоким уровнем активности дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности 5'-нуклеотидазы. Таким образом, обеспечивается специфическое действие кладрибина в отношении делящихся и неделящихся Т- и В-клеток.

Цитотоксическое действие кладрибина обусловлено прямыми и опосредованными эффектами в отношении синтеза ДНК и митохондриальной функции. В делящихся клетках активный метаболит влияет на синтез ДНК посредством ингибирования рибонуклеотидредуктазы и конкурирует с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК с помощью ДНК-полимераз. В неделящихся клетках кладрибин вызывает однонитевые разрывы ДНК путем активации специфической эндонуклеазы, быстрый расход никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), истощение запасов АТФ и гибель клеток. Показано, что в цитозоле неделящихся клеток кладрибин может вызывать апоптоз по зависимому или независимому от каспаз пути посредством влияния на цитохром С и фактор инициации апоптоза.

В патогенезе рассеянного склероза (РС) ключевую роль играют различные типы иммунных клеток, включая аутореактивные Т- и В-клетки. Терапевтические эффекты кладрибина при РС могут объясняться его цитотоксичностью в отношении В- и Т-лимфоцитов, что прерывает каскад иммунных реакций, вовлеченных в патогенез РС.

В большинстве случаев лимфопения 3-4 степени наблюдается спустя 2 месяца после начала лечения кладрибином. Прием кладрибина внутрь приводит к быстрому снижению количества циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток, при этом эффект в отношении CD8+ Т-клеток менее выражен и восстановление их количества происходит быстрее, чем CD4+ Т-клеток, что приводит к временному снижению соотношения CD4/CD8. Кроме того, кладрибин снижает количество CD19+ В-клеток и CD16+/CD56+ натуральных киллеров (NK), которые также восстанавливаются быстрее, чем CD4+ Т-клетки.

Рибавирин представляет собой синтетический аналог нуклеозидов, активных в условиях *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Механизм фармакологического действия рибавирина обусловлен его способностью ингибиривать инозинмонофосфат-дегидрогеназу и полимеразную активность, а также иммуномодулирующими свойствами и влиянием на образование кэп-структуры вирусной РНК. При лечении РС терапевтические эффекты рибавирина в составе комбинации с лейкадином могут быть обусловлены его иммуносупрессивным действием в отношении Т-лимфоцитов, а также способностью угнетать пролиферацию и дифференциацию Т-клеток.

Фармакокинетика

Кладрибин. Фармакокинетика кладрибина изучена в условиях перорального и внутривенного введения пациентам с РС или со злокачественными заболеваниями, а также в условиях *in vitro*.

Абсорбция. После приема внутрь кладрибин быстро абсорбируется. При введении 10 мг кладрибина значения C_{max} и AUC находятся в пределах 22-29 нг/мл и 80-101 нг \times ч/мл. При приеме кладрибина натощак медиана T_{max} соответствует 0,5 ч (в пределах 0,5-1,5 ч). У пациентов, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, абсорбция кладрибина замедляется (медиана T_{max} 1,5 ч, в пределах 1-3 ч) и C_{max} снижается на 29%, а AUC остается неизменным. Биодоступность кладрибина при введении в дозе 10 мг составляет около 40%.

Распределение. Кладрибин имеет большой объем распределения, свидетельствующий о его широком распределении по тканям и поглощении клетками. Объем распределения кладрибина варьирует в диапазоне 480-490 л, связывание с белками плазмы составляет 20% и не зависит от концентрации кладрибина в плазме.

Перенос кладрибина через биологические мембранны облегчен за счет различных переносчиков (в том числе ENT1, CNT3 и BCRP). В *in vitro* исследованиях транспорт кладрибина не зависел значительно от переносчика Р-гликопротеина (Р-gp), клинически значимых взаимодействий кладрибина с ингибиторами Р-gp также не выявлено. Влияние индукции Р-gp на биодоступность кладрибина не изучено.

Кладрибин обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (у онкобольных соотношение концентрации в цереброспinalной жидкости и концентрации в плазме составило около 0,25). В исследованиях *in vitro* показано незначительное поступление кладрибина в гепатоциты человека с помощью транспортных систем.

Большая часть кладрибина и/или его фосфорилированных метаболитов накапливается в лимфоцитах человека. В условиях *in vitro* соотношение их внутриклеточной и внеклеточной концентрации достигает значений 30-40 уже спустя 1 час после экспозиции кладрибина.

Метаболизм кладрибина изучен у пациентов с РС после однократного приема таблетки в дозе 10 мг и внутривенного введения 3 мг. В обоих случаях основным компонентом, определяемым в плазме и моче, являлось исходное действующее вещество. Метаболит 2-хлор-аденин является минорным и определяется в плазме и моче (после перорального введения в плазме только ≤3%), кроме того в них могут обнаруживаться следы других метаболитов. По данным *in vitro* исследований метаболизм кладрибина в печени незначительный.

В метаболизме кладрибина не участвуют изоферменты системы цитохрома P450. Ингибирование ферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 или генетический полиморфизм (например, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) клинически незначимы при терапии кладрибином и не влияют на его фармакокинетику. Кладрибин не обладает свойствами индуктора ферментов CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

После попадания в клетки-мишени кладрибин фосфорилируется до дезоксигуанозинкиназой – в митохондриях, далее – до 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.

Элиминация. Почечный клиренс кладрибина составляет 22,2 л/ч, внепочечный – 23,4 л/ч. Почечный клиренс превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активную канальцевую секрецию кладрибина.

Внепочечная экскреция кладрибина (около 50%) включает незначительный метаболизм в печени, внутриклеточное распределение внутри клеток-мишеней (лимфоцитов) и последующее выведение активного метаболита из клетки в соответствии с жизненным циклом этих клеток.

Период полуыведения ($t_{1/2}$) составляет около 1 суток. После ежедневного введения не происходит аккумуляции, поскольку $t_{1/2}$ составляет лишь небольшую часть AUC.

Рибавирин. Фармакокинетика рибавирина изучена при пероральном введении здоровым добровольцам.

Абсорбция. Рибавирин быстро абсорбируется после приема внутрь разовой дозы ($T_{max} - 1,5$ ч), после чего быстро распределяется в организме. Выведение рибавирина из организма происходит медленно (величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы соответствуют 0,05; 3,73 и 79 ч, соответственно). Рибавирин всасывается практически полностью, лишь около 10% введенной дозы препарата выделяется с фекалиями. Абсолютная биодоступность рибавирина составляет 45-65%, что связано с пресистемным метаболизмом. При приеме рибавирина в диапазоне доз 200-1200 мг зависимость между дозой и AUC_{tf} линейная. Объем распределения соответствует приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается белками плазмы.

Распределение. Перенос рибавирина вне плазмы изучен особенно детально для эритроцитов. Показано, что в основном транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа e_s. Этот переносчик присутствует практически во всех типах клеток и может быть основным фактором, влияющим на распределение рибавирина. Соотношение концентраций рибавирина в цельной крови и плазме составляет приблизительно 60:1, высокая концентрация рибавирина в цельной крови обусловлена накоплением рибавирина в эритроцитах.

Метаболизм рибавирина осуществляется 2-мя путями: 1) обратимым фосфорилированием и 2) гидролитическими реакциями, включающими дериватизация и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксидного метаболита. Рибавирин и его метаболиты (триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота) выводятся из организма почками. Рибавирин при однократном приеме имеет высокую индивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров.

Выведение. При многократном приеме рибавирин накапливается в больших количествах в плазме крови: соотношение AUC_{12t} при многократном и однократном приеме равно 6:1. При приеме внутрь (600 мг 2 раза в сутки) равновесная концентрация рибавирина в плазме достигается к концу 4 недели и составляет примерно 2200 нг/мл. После прекращения приема $t_{1/2}$ рибавирина составляет около 298 ч, что может отражать его замедленное выведение из неплазменных компартментов.

Перенос в семенную жидкость. Концентрация рибавирина в семенной жидкости приблизительно в 2 раза выше по сравнению с сывороткой крови. Однако системная экспозиция рибавирина у женщины-партнерши после полового акта с пациентом, принимающим рибавирин, была намного ниже терапевтической концентрации рибавирина в плазме крови.

Биодоступность рибавирина при применении однократной дозы внутрь повышается при одновременном приеме пищи с высоким содержанием жиров (AUC_{tf} и C_{max} увеличиваются на 70%), что может быть связано с замедленным кишечным транзитом рибавирина или измененным значением pH. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. В клиническом исследовании для достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме пациентам рекомендовали принимать рибавирин одновременно с пищей.

Лейковир. Модельные сравнительные исследования фармакокинетики кладрибина и рибавирина в составе таблеток Лейковир, а также в составе фармацевтической композиции для подкожного введения показали следующее. При использовании внутрь кладрибин характеризуется более длинным периодом полуабсорбции, чем при парентеральном введении. При этом C_{max} составил 6,0 мкг/мл, а значения AUC

и V_{ss} найдены равными 30,7 мкг·ч/мл и 9,93 л/кг, соответственно. Период полувыведения кладрибина соответствовал 0,62 ч, $C_{1/2}$ – 4,89 мл/ч и среднее время удержания (MRT) – 2,03 ч. Биодоступность кладрибина, рассчитанная по величине AUC, составляет 70%.

Абсорбция рибавирина при введении внутрь протекала медленнее, чем при подкожном введении, значение C_{max} составило 75,5 мкг/мл. Величины V_d и V_{ss} в условиях перорального применения найдены равными 1,3 л/кг и 1,64 л/кг, соответственно, и были сопоставимы с таковыми при парентеральном введении. Экспозиция (AUC) рибавирина, вводимого в составе таблеток, была в 2,5 раза меньше, чем при применении фармацевтической композиции для подкожного введения. Выведение рибавирина происходило быстрее при пероральном использовании препарата ($C_{1/2}$ – 0,30 мл/ч, $t_{1/2}$ – 3,25 ч, MRT – 5,45 ч). Биодоступность рибавирина составила 40%.

Отдельные группы пациентов

Нарушения функции почек. Фармакокинетика кладрибина у пациентов с РС с нарушениями функции почек не исследована. Почечный клиренс кладрибина зависит от клиренса креатинина (CCr). Основываясь на данных изучения популяционной фармакокинетики у пациентов с нормальной функцией почек или с нарушениями функции почек легкой степени, показано, что общий клиренс у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (CCr - 60 мл/мин) снижается умеренно, что ведет к увеличению экспозиции на 25%.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика рибавирина после приема однократной дозы в сравнении с контрольной группой (CCr >90 мл/мин) изменяется (увеличиваются AUC_{tf} и C_{max}). При CCr 10-30 мл/мин значение AUC_{tf} выше в среднем в 3 раза, при CCr 30-50 мл/мин – в 2 раза в сравнении с контролем, что может быть обусловлено снижением истинного клиренса у данных пациентов. При гемодиализе концентрация рибавирина в плазме существенно не изменяется.

Нарушения функции печени. Фармакокинетика кладрибина у пациентов с РС с нарушениями функции печени не исследована. Роль печеночной экскреции в фармакокинетике кладрибина незначительна. Фармакокинетика рибавирина при приеме однократной дозы пациентами с печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетика кладрибина у пациентов с РС пожилого возраста не исследована. В популяционных фармакокинетических исследованиях возраст не был ключевым фактором, влияющим на фармакокинетику рибавирина; основным фактором, определяющим фармакокинетику рибавирина, являлась функция почек.

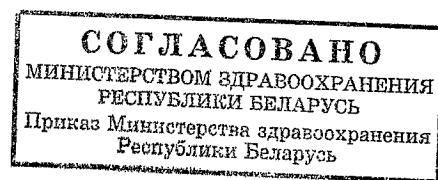
Педиатрическая популяция. Фармакокинетика кладрибина в педиатрической популяции не исследована. Фармакокинетические параметры рибавирина у детей в возрасте 3-18 лет схожи с таковыми у взрослых.

Фармакокинетическое взаимодействие. При исследовании лекарственных взаимодействий у пациентов с РС показано, что одновременное введение пантопразола не влияет на биодоступность кладрибина при приеме внутрь.

Популяционная фармакокинетика. Популяционный анализ не выявил влияния возраста или пола на фармакокинетику кладрибина. При анализе фармакокинетики рибавирина в популяции показано, что у мужчин клиренс на 20% выше, чем у женщин, и повышается при увеличении массы тела и снижается в возрасте старше 40 лет. Эти данные имеют ограниченную клиническую значимость из-за значительной вариабельности.

Показания к применению

- рецидивирующее-ремиттирующий рассеянный склероз;
- вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.



Способ применения и дозировка

Дозирование. Доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от веса тела пациента и особенностей течения заболевания.

Рекомендованная курсовая доза препарата Лейковир, выраженная в миллиграммах суммарного содержания действующих веществ в таблетке (101 мг) на 1 кг веса тела, при рецидивно-ремиттирующей форме РС составляет 44,2 мг/кг, при вторично-прогрессирующей форме РС – 88,4 мг/кг.

Лейковир принимают внутрь ежедневно на протяжении 7 дней с последующим перерывом в течение 28 дней (35-дневный терапевтический курс). Опыт проведения терапии препаратом Лейковир в объеме более 4 курсов отсутствует.

Перед началом очередного курса лечения препаратом Лейковир следует провести клинический анализ крови. Не следует применять Лейковир, если количество лимфоцитов отклоняется от нормальных значений, количество лейкоцитов $< 3,2 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень гемоглобина $< 100 \text{ г}/\text{л}$.

Расчет индивидуальной дозы. Количество таблеток, принимаемых в течение 7-дневного курса терапии, определяют с учетом рекомендованной курсовой дозы препарата. Курсовую дозу препарата необходимо рассчитывать на основании фактического веса пациента перед началом каждого курса. Пример расчета индивидуальной курсовой дозы препарата для пациентов со средним весом тела (70 кг) представлен в таблице ниже.

Общая курсовая доза, мг действующих веществ на 1 кг веса тела	Общая курсовая доза, мг (с учетом веса тела 70 кг)	Количество таблеток, необходимое для проведения 1 курса (округленное до целого значения)
44,2 мг/кг	3094,0 мг	31 таблетка
88,4 мг/кг	6188,0 мг	61 таблетка

Рассчитанное количество таблеток равномерно распределяют по суткам цикла, в случае невозможности равномерного распределения по суткам в первые дни пациенты получают на одну таблетку больше, чем в остальные дни курса. Кратность приема препарата – 2-4 раза в сутки. Пример распределения приема курсовой дозы препарата Лейковир в течение 7 дней терапии приведен в таблице ниже.

Количество таблеток, необходимое для проведения 1 курса	Количество таблеток в дни 1-7 каждого курса						
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7
31 таблетка	5	5	5	4	4	4	4
61 таблетка	9	9	9	9	9	8	8

В случае пропуска очередной дозы ее следует принять как можно скорее. Пропущенную дозу не следует принимать вместе с очередной дозой на следующий день.

Особенности использования у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста. Опыт применения препарата в данной популяции пациентов отсутствует (в клинические исследования не включали больных в возрасте старше 50 лет). Поскольку в пожилом возрасте выше вероятность нарушения функции почек и печени, как правило, имеются сопутствующие заболевания и необходимость в иной медикаментозной терапии, Лейковир следует с осторожностью применять у пациентов данной возрастной группы и до его назначения необходимо оценить функцию печени и почек.

Пациенты детского и подросткового возраста. Безопасность и эффективность применения препарата Лейковир у пациентов в возрасте до 18 лет не изучены. Лейковир противопоказано назначать пациентам детского и подросткового возраста.

Пациенты с нарушениями функции почек. Отсутствуют данные об опыте применения препарата у пациентов с нарушением функции почек. Коррекция начальной дозы препарата у пациентов с

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

нарушением почек легкой степени (ССr – 60-89 мл/мин) не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (ССr < 60 мл/мин) применение препарата противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени. Нет данных относительно применения препарата у пациентов с нарушением функции печени. Лейковир не следует использовать у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени (> 6 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Способ применения. Лейковир принимают одновременно с приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать, не измельчать, не ломать), запивая водой.

Интервал между приемом препарата Лейковир и других лекарственных средств, принимаемых внутрь, должен быть не менее 3 ч.

Побочное действие

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне приема препарата Лейковир в ходе клинических испытаний, приведены ниже согласно частоте встречаемости: очень часто: ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $\geq 1/100000$ до $< 1/10000$); частота неизвестна (оценить по имеющимся данным невозможно).

Инфекции и инвазии: часто – инфекции (в том числе герпес).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения, часто – лимфоцитоз, нейтропения.

Нарушения психики: часто – нарушение памяти.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение чувствительности, судороги, потеря сознания, дисбазия, сонливость, головная боль.

Нарушения со стороны органов зрения: часто – глазодвигательные расстройства.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – острые респираторные заболевания, тонзиллит.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – аритмия.

Нарушения со стороны органов пищеварения: часто – тошнота, рвота, запор, абдоминальная боль.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: часто – нарушение мочеиспускания, повышение уровня креатинина.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аспартат- или аланинаминотрансферазы, гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – неловкость движений, скованность мышц, повышение утомляемости конечностей, судороги, парестезия, боль в спине.

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения: часто – повышенная утомляемость, гипертермическая реакция.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, повышение СОЭ.

Дополнительная информация по безопасности

При приеме препарата Лейковир возможен риск развития нежелательных реакций, ранее зарегистрированных при клиническом использовании одного из его компонентов (рибавирин, кладрибин).

Кладрибин. Нежелательные реакции, приведенные в текущем подразделе, зарегистрированы в ходе клинических испытаний у пациентов с РС, принимавших кладрибин. Внутривесиальный монорежим. Республики Беларусь

Наиболее частыми клинически значимыми нежелательными реакциями на фоне приема кладрибина являются лимфопения и инфекции, вызванные *Herpes zoster*. При этом частота последних была выше при лимфопении 3-4 степени (от < 500 до 200 клеток/ $мм^3$ или < 200 клеток/ $мм^3$).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Внутривесиальный монорежим.

Республики Беларусь

Инфекции и инвазии: часто – лабиальный герпес, опоясывающий герпес; очень редко – туберкулез.
Со стороны кровеносной и лимфатической систем: очень часто – лимфопения; часто – снижение количества нейтрофилов.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – сыпь, алопеция.

Рибавирин. Нежелательные реакции, приведенные в текущем подразделе, зарегистрированы у пациентов, получавших рибавирин в комбинации с пегилированным интерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. Причинно-следственная связь данных реакций с приемом рибавирина не установлена.

Инфекции и инвазии: очень часто – вирусные инфекции, фарингит; часто – бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковые инфекции, грипп, инфекции дыхательных путей, бронхит, инфекции, вызванные вирусом *Herpes simplex*, синусит, средний отит, ринит, инфекции мочевыводящих путей; нечасто – инфекции нижних дыхательных путей; редко – пневмония.

Добропачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто – неуточненные новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, нейтропения; часто – гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения; очень редко – апластическая анемия; частота неизвестна – истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпуря, тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря.
Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность; редко – саркоидоз, ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение состояния); частота неизвестна – синдром Фогта-Коянаги-Харада, системная красная волчанка, васкулит, реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз, гипертиреоз.

Метаболические расстройства: очень часто – анорексия; часто – гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита; нечасто – сахарный диабет, гипертриглицеридемия.

Нарушения психики: очень часто – депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность, бессонница; часто – суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, ажитация, гнев, смена настроения, патологическое поведение, нервозность, нарушения сна, снижение либido, апатия, тревожные сновидения, плаксивость; нечасто – суицидальные попытки, паническая атака, галлюцинации; редко – биполярное расстройство; очень редко – суицид; частота неизвестна – гомицидальные мысли, мания, изменение психического статуса.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение, сухость во рту, нарушение концентрации внимания; часто – амнезия, ухудшение памяти, обморок, мигрень, атаксия, парестезии, дисфония, потеря вкусовой чувствительности, гипестезия, гиперстезия, гипертонус, сонливость, нарушение внимания, трепор, извращение вкуса; нечасто – нейропатия, периферическая нейропатия; редко – судороги; очень редко – кровоизлияние в мозг, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия, полинейропатия; частота неизвестна – паралич лица, мононейропатии.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, искажение зрительного поля, отек желтого пятна, тромбоз артерий сетчатки, тромбоз вен сетчатки, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, снижение остроты зрения или выпадение полей зрения, экссудат в сетчатке.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
о внесении изменений в Порядок ведения реестра нежелательных явлений, связанных с применением лекарственных средств

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто – инфаркт миокарда; редко – кардиомиопатия, аритмия; очень редко – ишемия сердца; частота неизвестна – перикардиальный выпот, перикардит.

Нарушения со стороны сосудистой системы: часто – гипотензия, гипертензия, «приливы»; редко – васкулит; очень редко – ишемия периферических тканей.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, кашель; часто – носовое кровотечение, респираторные нарушения, заложенность пазух носа, отек слизистой оболочки носа, ринорея, увеличение секреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, боль в горле, непродуктивный кашель; очень редко – легочные инфильтраты, пневмонит, интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны органов ЖКТ: очень часто – диарея, рвота, тошнота, боль в животе; часто – язвенный стоматит, стоматит, язвы в ротовой полости, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, рефлюкс-эзофагит, глоссит, хейлит, вздутие живота, кровоточивость десен, гингивит, диарея, поражения зубов, запор, метеоризм; нечасто – панкреатит, боль в полости рта; редко – ишемический колит; очень редко – язвенный колит; частота неизвестна – нарушения со стороны периодонта, заболевания зубов, пигментация языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия; очень редко – гепатотоксичность (в т.ч. с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь; часто – псориаз, усугубление псориаза, экзема, фоточувствительность, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, ночная потливость, гипергидроз, дерматит, акне, фурункулез, эритема, крапивница, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей; редко – саркоидоз кожи; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – артralгия, миалгия, боли в мышцах и костях; часто – артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях; нечасто – боль в костях, мышечная слабость; редко – рабдомиолиз, миозит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – частое мочеиспускание, полиурия, изменение значений показателей в анализе мочи; редко – нарушение функции почек, почечная недостаточность; очень редко – нефротический синдром.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто (женщины): аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, заболевания влагалища; часто (мужчины): импотенция, простатит, эректильная дисфункция, нарушения половой функции (неспецифические).

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения: очень часто – повышенная утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные синдромы, астения, раздражительность; часто – боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, нарушение ощущений, жажды; нечасто – отек лица.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение массы тела^{часто},
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Противопоказания

- гиперчувствительность к кладрибину и рибавирину;
- ВИЧ-инфекция, хронические активные инфекции (туберкулез, гепатит);
- злокачественные новообразования;

- почечная недостаточность средней или тяжелой степени ($\text{CCr} < 60 \text{ мл/мин}$);
- умеренные или тяжелые нарушения функции печени (> 6 баллов по шкале Чайлд-Пью), в том числе декомпенсированный цирроз;
- выраженное угнетение функции костного мозга;
- тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы в течение 6 месяцев, предшествующих лечению;
- гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

Лейковир противопоказано применять у иммунокомпрометированных пациентов, получавших иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию.

Передозировка

Не зарегистрировано ни одного случая передозировки препаратом Лейковир. Тем не менее, при передозировке препаратом Лейковир возможно развитие лимфопении.

Лечение: при передозировке следует прекратить терапию препаратом Лейковир, тщательно наблюдать за состоянием пациента, контролировать гематологические показатели и при необходимости назначить поддерживающее лечение. Специфический антидот при передозировке препарата Лейковир не известен.

Особые указания

Гематологическая токсичность. Гемолиз

Кладрибин может вызывать дозозависимую лимфопению и обладает способностью снижать количество нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов, а также уровень гемоглобина и гематокрит. Риск гематологической токсичности повышен при предшествующем или одновременном использовании препарата Лейковир со средствами, влияющими на гематологический профиль (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Гематологические показатели, включая количество лимфоцитов, оценивают перед началом каждого курса терапии препаратом Лейковир, при необходимости – чаще. На основании полученных данных принимают решение о проведении терапии.

В свою очередь прием рибавирина может быть связан с развитием анемии, которая может вызывать усиление сердечной деятельности и/или обострение симптомов коронарного заболевания. В связи с этим терапию препаратом Лейковир допускается проводить у пациентов с заболеваниями сердца только после соответствующего обследования. Во время лечения такие пациенты требуют особого наблюдения. В случае какого-либо ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение препаратом Лейковир должно быть прекращено.

Имеются данные о развитии панцитопении и миелосупрессии в период 3-7 недель после совместного использования рибавирина, пегинтерферона и азатиоприна. Миелотоксичность была обратимой и полностью нивелировалась в течение 4-6 недель после отмены рибавирина и азатиоприна и не возобновлялась после повторного использования монотерапии рибавирином.

Сердечно-сосудистые заболевания

Пациентов с застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и/или предшествующей или текущей аритмией следует тщательно наблюдать. У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе рекомендуется проведение электрокардиографии до начала терапии и во время лечения. Аритмии сердца (в первую очередь суправентрикулярные) обычно поддаются коррекции при стандартной терапии, но может возникнуть необходимость в прекращении лечения препаратом Лейковир.

СОГЛАСОВАНО
РБСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Пріказ Міністерства здравоохранения
Відправлена 7 бересня 2013 года

Инфекции

Кладрибин может вызывать ослабление иммунной защиты организма и повышение вероятности развития инфекционных заболеваний. Возможна активация латентных инфекций, включая туберкулез или гепатит. Перед началом терапии препаратом Лейковир следует исключить ВИЧ-инфекции, активных форм туберкулеза и гепатитов В и С (см. раздел «Противопоказания»). При выявлении активные формы туберкулеза и гепатитов В и С начало терапии препаратом Лейковир следует отложить. Отсрочка начала терапии требуется также при других острых инфекционных заболеваниях, при этом не следует начинать или возобновлять прием препарата до полного выздоровления.

Особое внимание следует уделять наблюдению за состоянием пациентов с вирусом Варицелла–Зостер (вirus герпеса 3 типа) в анамнезе. При отсутствии антител до начала терапии препаратом Лейковир показана вакцинация, при этом препарат следует применять не ранее, чем через 4-6 недель после вакцинации.

На фоне применения кладрибина повышен риск инфекций, вызванных *H. zoster*. В случае снижения количества лимфоцитов < 200 клеток/мм³ необходимо с профилактической целью назначить противогерпетическое лечение при лимфопении 4 степени. У пациентов с количеством лимфоцитов < 500 клеток/мм³ следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов инфекций, включая *H. zoster*. В случае выявления инфекционных осложнений при наличии клинических показаний следует начать проведение соответствующей терапии. Следует рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом Лейковир до разрешения инфекции.

В отдельных случаях при терапии кладрибином у пациентов с волосатоклеточным лейкозом отмечены случаи прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии, поэтому перед назначением препарата Лейковир следует провести магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Гиперчувствительность немедленного типа

При реакциях гиперчувствительности немедленного типа (например, при крапивнице, ангионевротическом отеке, бронхоспазме, анафилаксии) следует незамедлительно прекратить терапию препаратом Лейковир и назначить соответствующее лечение. Прекращающая кожная сыпь не требует прекращения лечения.

Злокачественные новообразования

На фоне применения кладрибина отмечены случаи возникновения злокачественных новообразований. Лейковир противопоказан у пациентов с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями (см. раздел «Противопоказания»). В каждом отдельном случае следует проводить оценку соотношения польза-риск у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. У пациентов, получающих терапию препаратом Лейковир, следует выполнять стандартные скрининговые исследования для своевременного выявления онкозаболеваний.

Тератогенность

Перед началом терапии препаратом Лейковир следует информировать пациентов (вне зависимости от половой принадлежности) о тератогенном риске одного из компонентов препарата (рибавирина), о необходимости эффективной контрацепции, о рисках в случае наступления беременности (см. подраздел «Контрацепция»).

Контрацепция

Перед началом терапии препаратом Лейковир женщин и мужчин репродуктивного возраста следует проинформировать о серьезном риске для плода и необходимости использования эффективных методов контрацепции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Во время лечения препаратом Лейковир и не менее 7 месяцев после приема последней дозы препарата женщины, способные к деторождению, должны избегать зачатия детей с помощью эффективных

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

методов контрацепции (см. подраздел «Контрацепция. Фертильность»), а мужчины – предпринимать меры предосторожности для предотвращения наступления беременности у полового партнера.

Гемотрансфузии

При необходимости проведения гемотрансфузий во время или после терапии препаратом Лейковир следует использовать только облученные компоненты крови для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина». Перед проведением указанных процедур рекомендована консультация гематолога.

Переход на лечение препаратом Лейковир или на другой вид терапии после использования препарата Лейковир

У пациентов, получавших иммуномодуляторную или иммуносупрессивную терапию, необходимо оценить ее влияние на состояние пациента и его продолжительность до начала приема препарата Лейковир. Следует принимать во внимание аддитивный потенциал в отношении влияния на иммунную систему при приеме таких препаратов после лечения препаратом Лейковир (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

При переходе на лечение препаратом Лейковир после начальной терапии рассеянного склероза другими средствами до приема первой дозы следует провести МРТ (см. подраздел «Инфекции»).

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек может изменяться фармакокинетика рибавирина, поэтому до начала лечения препаратом Лейковир рекомендуется оценить функцию почек. При почечной недостаточности средней или тяжелой степени ($\text{CCr} < 60 \text{ мл/мин}$) применение препарата Лейковир противопоказано.

Нарушения функции печени

С учетом отсутствия опыта применения препарата при нарушениях функции печени не следует использовать Лейковир у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени (> 6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Пациентов с нарушениями функции печени легкой степени необходимо тщательно наблюдать во время терапии препаратом Лейковир.

Лабораторные исследования

Пациентов необходимо обследовать для выявления признаков токсичности, которые могут потребовать отсрочки начала следующего курса или прекращения терапии.

Лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, биохимический анализ крови, включая анализ электролитов, определение содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, функциональные пробы печени, а также тест на беременность) следует проводить у всех пациентов перед каждым курсом терапии и далее – регулярно по мере необходимости. Не следует принимать Лейковир, если количество лимфоцитов отклоняется от нормальных значений, количество лейкоцитов $< 3,2 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень гемоглобина $< 100 \text{ г}/\text{л}$.

Непереносимость фруктозы

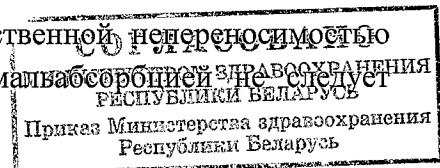
Лейковир содержит сахарозу, поэтому его противопоказано применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Непереносимость лактозы

Лейковир содержит лактозу, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией следует принимать данный препарат.

Беременность, грудное вскармливание

Беременность. С учетом клинического опыта применения других препаратов, ингибирующих синтез ДНК, использование препарата Лейковир в период беременности может сопровождаться развитием врожденных аномалий. Кроме того, в доклинических исследованиях продемонстрирована репродуктивная токсичность кладрибина, а также тератогенность и



генотоксичность рибавирина. Лейковир противопоказано использовать в период беременности. **Грудное вскармливание.** Данные о способности кладрибина и рибавирина проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют. Вместе с тем, ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, кормление грудью противопоказано в период терапии препаратом Лейковир и в течение 1 недели после ее прекращения.

Контрацепция. Фертильность

Контрацепция. Перед началом лечения препаратом Лейковир женщины, способные к деторождению, и мужчины, способные зачать ребенка, должны быть информированы о возможности серьезного риска для плода и необходимости использования эффективных методов контрацепции. У пациенток, способных к деторождению, следует до лечения препаратом Лейковир исключить беременность и рекомендовать применение эффективных мер для предотвращения ее наступления в течение всего периода терапии препаратом Лейковир и не менее 7 месяцев после ее завершения. Женщины, принимающие гормональные контрацептивы системного действия, должны использовать дополнительно барьерные методы контрацепции в период лечения препаратом Лейковир и не менее 4 недель после его прекращения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В период лечения препаратом Лейковир у пациенток следует ежемесячно проводить тест на беременность. При наступлении беременности во время терапии препаратом Лейковир следует прекратить его применение.

Поскольку кладрибин влияет на синтез ДНК, а рибавирин обладает тератогенным потенциалом и генотоксичен, при приеме препарата Лейковир возможны нежелательные эффекты на гаметогенез. Мужчины должны предпринимать меры предосторожности для предотвращения наступления беременности у полового партнера в течение всего периода терапии препаратом Лейковир и не менее 7 месяцев после ее завершения. В этот период необходимо ежемесячно проводить тест на беременность у женщин, являющихся половым партнером мужчин, принимающих Лейковир. В период беременности полового партнера мужчинам следует использовать презерватив с целью минимизации влияния препарата на организм партнера.

Фертильность. В доклинических исследованиях кладрибин не влиял на фертильность и репродуктивную функцию у потомства мышей, но оказывал влияние на testikuлярную функцию у мышей и обезьян, тогда как рибавирин обладал тератогенным и/или эмбриотоксическим потенциалом, а также генотоксичностью. Кладрибин и рибавирин могут влиять на гаметогенез.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Лейковир не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов. При повышенной утомляемости, бессоннице или спутанности сознания не следует заниматься этими видами деятельности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Целенаправленные клинические исследования взаимодействия препарата Лейковир с другими лекарственными средствами не проводились. Не допускается одновременное применение препарата Лейковир с другими средствами базисной терапии РС (глюкокортикоиды, метотрексат, глатирамера ацетат, интерфероны, цитокины) ввиду отсутствия клинических данных об их взаимодействии.

Иммунодепрессанты. Лейковир противопоказан у иммунокомпрометированных пациентов, получавших иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн) или длительное лечение кортикостероидными средствами, незадолго до планируемого лечения препаратом Лейковир из-за риска аддитивных эффектов в отношении иммунной системы (см. раздел «Противопоказания»). Допускается краткосрочное применение системных кортикостероидных препаратов перед терапией препаратом Лейковир.

Другие болезнь-модифицирующие препараты. При использовании кладрибина с интерфероном β повышен риск развития лимфопении. Эффективность и безопасность применения препарата Лейковир в комбинации с другими препаратами для лечения рассеянного склероза не изучалась, поэтому не рекомендовано их одновременное использование.

Препараты с гематотоксическим действием. С учетом способности кладрибина снижать количество лимфоцитов предшествующее или совместное использование препарата Лейковир с другими лекарственными средствами, влияющими на гематологический профиль (например, карbamазепин), может сопровождаться аддитивными гематотоксическими эффектами. В таких случаях необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

Живые или живые аттенуированные вакцины. Принимая во внимание риск острой вакцинальной инфекции, терапию препаратом Лейковир следует начинать не ранее, чем через 4-6 недель после вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами. Кроме того, необходимо избегать вакцинации живыми или живыми аттенуированными вакцинами во время лечения препаратом Лейковир и после его прекращения до тех пор, пока полностью не нормализуется количество лейкоцитов.

Ингибиторы переносчиков ENT1, CNT3 и BCRP. Принимая во внимание уровень абсорбции кладрибина, представляется возможным клинически значимое взаимодействие с белком устойчивости рака молочной железы (BCRP или ABCG2). Ингибирование BCRP в ЖКТ (например, с помощью эльтромбопага) может повышать биодоступность и системную экспозицию кладрибина при пероральном приеме.

In vitro исследования показали, что кладрибин является субстратом равновесного (ENT1) и концентрационного (CNT3) нуклеозидных переносчиков, поэтому ингибиторы переносчиков ENT1 и CNT3 (например, дилазеп, нифедипин, нимодипин, циостазол, сулиндак и резерпин) теоретически могут влиять на биодоступность, внутриклеточное распределение и почечную элиминацию кладрибина. Несмотря на то, что клиническая значимость такого взаимодействия неизвестна, в дни приема препарата Лейковир рекомендуется избегать одновременного применения с ингибиторами переносчиков ENT1, CNT3 и BCRP. При необходимости следует отдавать предпочтение альтернативным препаратам, у которых способность ингибировать переносчики ENT1, CNT3 и BCRP отсутствует или минимальна, если это невозможно, необходимо снизить дозу препарата, содержащего эти компоненты, до минимально допустимой, принимать их в разное время и тщательно контролировать состояние пациента.

Индукторы переносчиков BCRP и P-gr. Эффекты индукторов переносчиков BCRP и P-gr на биодоступность и распределение кладрибина не изучены. Вместе с тем, возможно снижение экспозиции кладрибина при одновременном использовании препарата Лейковир с индукторами переносчиков BCRP (кортикоэстрадиолные препараты и др.) и P-gr (рифампицин, зверобой и др.).

Гормональные контрацептивы. В настоящее время неизвестно, может ли кладрибин снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия, поэтому пациентки, которые их принимают, должны использовать дополнительно барьерные методы контрацепции в период лечения препаратом Лейковир и не менее 4 недель после приема последней дозы препарата.

Ингибиторы и индукторы изоферментов системы цитохрома P₄₅₀

В *in vitro* исследованиях с использованием микросом печени человека и крысы показано, что Рибавирин не метаболизируется изоферментами системы цитохрома P₄₅₀ (CYP). Рибавирин не является ингибитором изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, поэтому его взаимодействие с ингибиторами или индукторами цитохрома P₄₅₀ маловероятно.

Азатиоприн. Рибавирин обладает способностью ингибировать инозинмонофосфат-дегидрогеназу, может влиять на метаболизм азатиоприна и приводить к накоплению 6-метилтиоинозина



монофосфата (6-МТИМФ), который обуславливает миелотоксичность при применении азатиоприна, поэтому следует избегать одновременного использования препарата Лейковир и азатиоприна. При необходимости использования данной комбинации в отдельных случаях рекомендован тщательный гематологический контроль и при выявлении признаков миелотоксичности следует незамедлительно прекратить прием препарата.

Интерферон альфа-2b. При многократном совместном применении не выявлено фармакокинетического взаимодействия между рибавирином и интерфероном альфа-2b и пегинтерфероном альфа-2b. Опыт применения препарата Лейковир с данными препаратами отсутствует.

Антациды. Биодоступность рибавирина может снижаться при совместном применении антацидных препаратов, содержащих соединения магния и алюминия или симетикон. Данное взаимодействие представляется клинически незначимым.

Аналоги нуклеозидов. Применение нуклеозидных аналогов – в монотерапии или в комбинации с другими нуклеозидами – может приводить к развитию лактат-ацидоза. В условиях *in vitro* рибавирин повышает содержание фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может потенцировать риск развития лактат-ацидоза, вызванного пуриновыми аналогами нуклеозидов (например, диданозином, абакавиром). Одновременное применение рибавирина и зидовудина может сопровождаться высоким риском развития анемии. Не рекомендовано совместное применение препарата Лейковир и диданозина.

Доказательств взаимодействия рибавирина с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеаз не имеется.

Возможность лекарственного или иного вида взаимодействия с рибавирином может сохраняться до 2-х месяцев ($5 \times t_{1/2}$ рибавирина) после прекращения применения.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие 1 мг кладрибина и 100 мг рибавирина.

По 30 таблеток в пластиковых флаконах с крышками с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону в картонной коробке с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °C.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, к. 2

Организация, принимающая претензии

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь»
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2

Тел/факс: +375 (17) 393 96 17

e-mail: reclamation@iboch.by

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь