

04.01.15

НД ГВ

4366230201  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от « 02 » 11. 2015 № 1094

**ИНСТРУКЦИЯ  
(для пациентов)**

**по медицинскому применению препарата  
Арава® (Arava®)**

**Торговое название препарата:** Арава®

**Международное непатентованное название:** лефлуномид/leflunomide

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

**Арава, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг**

*активное вещество:* лефлуномид - 20 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К 25 (E1201), тальк (E553), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470), кросповидон (E1202), гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s, E464), макрогол 8000 (E1521), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172).

**Арава, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг**

*активное вещество:* лефлуномид - 100 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К 25 (E1201), тальк (E553), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470), кросповидон (E1202), гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 5 mPa.s, E464), макрогол 8000 (E1521), титана диоксид (E171).

**Описание**

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

*Для дозировки 100 мг:* круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с маркировкой “ZBP” на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AA13.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Арава принадлежит к классу болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидрооротат дегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. А771726 в условиях *in vitro* тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность А771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита А771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что А771726 избирательно связывается с ферментом дегидрооротат дегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Пролиферация лимфоцитов является одним из ключевых этапов развития ревматоидного артрита.

Одновременно А771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 (СВ-25) и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

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

Лефлуномид уменьшает симптомы и замедляет прогрессирование поражения суставов при активной форме ревматоидного артрита.

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4-6 месяцев.

#### *Ревматоидный артрит*

Эффективность препарата Арава в лечении ревматоидного артрита была продемонстрирована в ходе 4-х контролируемых исследований (1 – фазы II и 3 – фазы III). Исследование фазы II (код YU203) охватывало 402 пациента с обострением ревматоидного артрита, рандомизированных к получению плацебо (n=102), лефлуномида в дозах 5 мг (n=95), 10 мг (n=101) или 25 мг в сутки (n=104). Продолжительность лечения составляла 6 месяцев.

Все пациенты, получавшие лефлуномид в исследованиях фазы III, принимали начальную дозу 100 мг в течение 3 суток.

Испытание MN301 включало 358 пациентов с обострением ревматоидного артрита, рандомизированных к получению лефлуномида 20 мг/сутки (n=133), сульфасалазина 2 г/сутки (n=133) или плацебо (n=92). Продолжительность лечения составляла 6 месяцев. Испытание MN303 являлось факультативным шестимесячным слепым продолжением MN301 без группы плацебо, приведшим к 12-месячному сравнению лефлуномида с сульфасалазином.

Испытание MN302 включало 999 пациентов с обострением ревматоидного артрита, рандомизированных к получению лефлуномида 20 мг/сутки (n=501) или метотрексата 7,5 мг/неделю с повышением до 15 мг/неделю (n=498). Дополнительное введение фолиатов было факультативным и применялось только у 10% пациентов. Продолжительность лечения составила 12 месяцев.

В испытании US301 участвовало 482 пациента с обострением ревматоидного артрита, рандомизированных к получению лефлуномида 20 мг/сутки (n=182), метотрексата 7,5 мг/неделю с повышением до 15 мг/неделю (n=182) или плацебо (n=118). Все пациенты получали фолиаты в дозе 1 мг два раза в сутки. Продолжительность лечения составила 12 месяцев.

Лефлуномид в суточной дозе как минимум 10 мг (10-25 мг) в испытании YU203, 20 мг в испытаниях MN301 статистически достоверно превосходил плацебо в аспекте снятия симптомов ревматоидного артрита во всех трех плацебо-контролируемых исследованиях. Доля пациентов, ответивших на лечение по ACR шкале (шкала Американской Коллегии Ревматологов) в испытании YU203 были 27,7% для плацебо, 31,9% для 5 мг, 50,5% для 10 мг и 54,5% для 25 мг/сутки. В испытаниях фазы III доля пациентов, ответивших на лечение лефлуномидом в дозе 20 мг/сутки составил 54,6%, тогда как на плацебо – 28,6% (исследование MN301), и 49,4% и 26,3% соответственно (исследование US301). После 12 месяцев активного лечения доля ответивших на лечение лефлуномидом по шкале ACR составил 52,3% (исследование MN301/303), 50,5% (исследование MN302), и 49,4% (исследование US301), в сравнении с 53,8% у пациентов, получавших сульфасалазин (исследование MN301/303), 64,8% (исследование MN302), и 43,9% (исследование US301) у пациентов, получавших метотрексат. В исследовании MN302 лефлуномид проявил себя менее активным, чем метотрексат. Однако, в испытании US301 не было обнаружено достоверной разницы в отношении первичных параметров эффективности между лефлуномидом и метотрексатом. Также не было отмечено разницы между лефлуномидом и сульфасалазином (исследование MN301). Эффект от лечения лефлуномидом был очевиден через 1 месяц, стабилизировался через 3-6 месяцев и продолжался в течение всего курса лечения.

НД РБ

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь № 1011

Одно рандомизированное двойное слепое исследование сравнивало в параллельных группах относительную эффективность двух различных суточных схем поддерживающих доз лефлуномида, 10 мг и 20 мг. По результатам этого исследования может быть сделан вывод о том, что результаты эффективности поддерживающей дозы 20 мг были более благоприятными, с другой стороны результаты безопасности свидетельствуют в пользу дозы 10 мг в сутки.

#### *Педиатрия*

Лефлуномид изучали в одном рандомизированном двойном-слепом исследовании с активным контролем, проведенном в нескольких исследовательских центрах, с участием 94 пациентов (по 47 в группе), страдающих ювенильным ревматоидным полиартритом. Возраст пациентов составлял 3 – 17 лет, у всех было обострение ювенильного ревматоидного полиартрита, независимо от типа обострения, и ранее они не получали ни лефлуномида, ни метотрексата. В этом испытании как начальная, так и поддерживающая доза лефлуномида основывались на трех весовых категориях: <20 кг, 20 – 40 кг и >40 кг. Разница в реакции на лечение после 16 недель была статистически достоверна в пользу метотрексата (DOI-definition of improvement-  $\geq 30\%$ ) ( $p=0,02$ ). У ответивших на лечение лефлуномидом пациентов эта реакция сохранялась в течение 48 недель (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Профили побочных эффектов лефлуномида и метотрексата аналогичны, но доза, применявшаяся у пациентов меньшего веса, привела к относительно низкой экспозиции (см. раздел *Фармакокинетика*). Эти данные не позволяют сделать рекомендации по эффективной и безопасной дозе.

#### *Псориатический артрит*

Эффективность препарата Арава была продемонстрирована в одном контролируемом, рандомизированном, двойном-слепом исследовании (3L01) с участием 188 пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат в дозе 20 мг/сутки. Продолжительность лечения составила 6 месяцев.

Лефлуномид в дозе 20 мг/сутки достоверно превосходил плацебо в отношении ослабления симптомов артрита у пациентов с псориатическим артритом: на лечение в течение 6 месяцев дали ответ 59% пациентов в группе лефлуномида и 29,7% в группе плацебо ( $p<0,0001$ ). Эффект лефлуномида на улучшение функций суставов, а также на ослабление поражений кожи, был умеренным.

#### *Воздействие во время беременности*

Лефлуномид нельзя принимать беременным женщинам и женщинам детородного возраста, которые не пользуются надежной контрацепцией при лечении лефлуномидом. Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения лефлуномидом. Пациентов необходимо информировать, что как только появляется 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. Процедуры по выведению препарата для быстрого снижения концентрации активного метаболита лефлуномида в крови могут снизить риск, которому подвергается плод со стороны лефлуномида (см. разделы *Противопоказания* и *Беременность и грудное вскармливание*).

Перспективное исследование исхода беременности было проведено Организацией специалистов по получению тератологической информации (OTIS) для оценки риска возникновения врожденных дефектов и других нежелательных исходов беременности вследствие непреднамеренного воздействия лефлуномида в первом триместре беременности. Беременные женщины были причислены к одной из трех групп: женщины

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

с диагнозом ~~ревматоидный артрит~~, которые приняли, по крайней мере, одну дозу лефлуномида (n=64), соответствующая по заболеванию группа сравнения, не подвергавшаяся воздействию лефлуномида во время беременности (n=108) и группа сравнения, состоявшая из здоровых беременных женщин (n=78). У детей, подвергшихся внутриутробному воздействию лефлуномида в 1-ый триместр беременности матери (с последующей отменой лекарственного средства и проведением процедуры «отмывания») зарегистрировано возникновение крупных пороков развития в 5,4% случаев, а в группах сравнения аналогичные аномалии составили 4,2% в случае пациенток с ревматоидным артритом и 4,2% в случае здоровых беременных женщин.

Результаты этого исследования, которое было преждевременно прекращено вследствие сокращения числа участников, не изменило исходного противопоказания к применению лефлуномида во время беременности. В частности, в исследовании не проводили изучения возможных рисков, связанных с применением лефлуномида на протяжении полного периода эмбрионального развития, так как все субъекты в группе, подвергавшейся воздействию лефлуномидом, прекратили прием этого лекарства при установлении факта беременности, почти все субъекты прошли, по меньшей мере, один курс процедур выведения лекарственного соединения, и большинство субъектов не подвергалось воздействию лефлуномидом в период после 3 недель с момента зачатия.

#### Постмаркетинговые исследования

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании оценивали клиническую эффективность отклика у пациентов (n = 121) с ревматоидным артритом в двух параллельных группах в течение первых трех дней терапии. Первая группа получала 20 мг лефлуномида, вторая группа получала нагрузочную дозу в 100 мг лефлуномида. Затем в течение 3 месяцев обе группы пациентов получали 20 мг лефлуномида один раз в сутки. Данные по безопасности, полученные в обеих группах, соответствовали существующему профилю безопасности лефлуномида, однако, частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, а также повышение активности печеночных ферментов, как правило, выше у пациентов, получающих нагрузочную дозу лефлуномида в 100 мг.

#### **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, ответственный за основные свойства препарата *in vivo* является A771726. При приеме внутрь абсорбируется от 82 до 95% препарата. Максимальные плазменные концентрации A771726 определяются от 1 до 24 часов после однократно принятой дозы. Лефлуномид может приниматься вместе с пищей. Из-за очень длительного периода полувыведения A771726 (около 2 недель) использовалась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3-х дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации A771726. Без нагрузочной дозы для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный прием препарата. В исследованиях с многократным назначением препарата фармакокинетические параметры A771726 были дозозависимыми в диапазоне доз от 5 до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект был тесно связан с плазменной концентрацией A771726 и суточной дозой лефлуномида. При дозе 20 мг в сутки средние плазменные концентрации A771726 при равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл.

В плазме происходит быстрое связывание A771726 с альбуминами. Несвязанная фракция A771726 составляет примерно 0,62%. Связывание A771726 более вариабельно и

несколько снижается у пациентов с ревматоидным артритом и хронической почечной недостаточностью.

Лефлуномид метаболизируется до одного главного (A771726) и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлюорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в A771726 и последующий метаболизм самого A771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях. Исследования взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) и рифампицином (неспецифическим индуктором цитохрома P450) показали, что *in vivo* CYP-энзимы вовлечены в метаболизм лефлуномида только в незначительной степени. Выведение A771726 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 у пациентов с почечной недостаточностью*

Фармакокинетика A771726 у пациентов, находящихся на непрерывном перитонеальном диализе, подобна таковой у здоровых добровольцев. Более быстрое выведение A771726 наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано не с экстракцией препарата в диализат, а с вытеснением его из связи с белком. Хотя клиренс A771726 увеличивается приблизительно в 2 раза, конечный период полувыведения является подобным таковому у здоровых лиц, так как одновременно увеличивается объем распределения.

#### *Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью*

Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют. Активный метаболит A771726 в большой степени связывается с белками и выводится из организма в ходе метаболизма в печени и секретируется желчи. Эти процессы могут быть нарушены при дисфункции печени.

#### *Фармакокинетика у пациентов детского возраста*

Фармакокинетические характеристики лефлуномида после его перорального приема изучали на 73 пациентах детского возраста с полиартикулярным течением юношеского ревматоидного артрита в возрасте от 3 до 17 лет. Результаты фармакокинетического анализа популяции, участвовавшей в этих исследованиях, показали, что системная экспозиция A771726 (измеряемая по C<sub>ss</sub>) у педиатрических пациентов с массой тела ≤ 40 кг была ниже по сравнению со взрослыми пациентами с ревматоидным артритом (см. раздел *Способ применения и дозы*).

#### *Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетические данные примерно соответствуют средней возрастной группе.

### **Показания для применения**

Лефлуномид показан для лечения взрослых пациентов с:

- активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов (в качестве болезнь-модифицирующего противоревматического препарата)
- активной формой псориатического артрита.

Лефлуномид должен назначаться только тем пациентам, для которых предполагается превышение ожидаемой терапевтической пользы над риском развития тяжелых нарушений функции печени.

Перевод пациента с лефлуномида на другой противоревматический препарат без процедуры «отмывания» (см. раздел *Особые указания и предосторожности при применении*) может повысить риск развития тяжелых побочных реакций даже спустя длительный срок после перевода на другой препарат.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность (особенно при известных случаях возникновения синдрома Стивена-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, мультиформы эритемы) к лефлуномиду, к основному активному метаболиту терифлуномиду или любому другому компоненту препарата.

Препарат противопоказан для применения у пациентов:

- с имеющимися заболеваниями печени (например, острыми или хроническими инфекциями вируса гепатита В или С);
- с повышенной активностью печеночных ферментов (уровень АЛТ более, чем в два раза превышает верхнюю границу нормы);
- с тяжелым иммунодефицитом (например, СПИД);
- со значительными нарушениями костномозгового кроветворения или с выраженной анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией в результате других причин (кроме ревматоидного артрита);
- с тяжелыми, неконтролируемыми инфекциями;
- с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (ввиду малого опыта клинического наблюдения);
- с тяжелой гипопроотеинемией (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. раздел *Беременность и грудное вскармливание*). Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом;
- в период грудного вскармливания (см. раздел *Беременность и грудное вскармливание*).

### **Беременность и грудное вскармливание**

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.

Пациенток 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 А771726 (контрольная концентрация ниже 0,02 мг/л).

#### *Период ожидания*

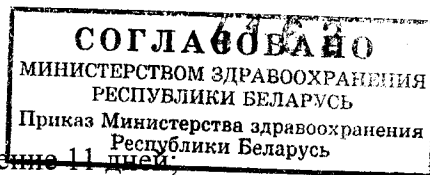
Можно ожидать, что концентрация А771726 в плазме крови может быть выше 0,02 мг/л в течение длительного периода. Считается, что его концентрация может стать меньше 0,02 мг/л через 2 года после прекращения лечения лефлуномидом.

Первый раз концентрация А771726 в плазме крови измеряется по истечении двухлетнего периода ожидания.

После этого необходимо измерить концентрацию А771726 в плазме крови, как минимум, через 14 дней. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, не ожидается никакого тератогенного риска.

#### *Процедура «отмывания»*

НД РБ



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 возраста о том, что должно пройти 2 года после прекращения лечения лефлуномидом, прежде чем они могут попытаться забеременеть. Если 2-летний период ожидания при надежной контрацепции кажется необоснованным, можно в профилактических целях посоветовать провести процедуру «отмывания».

И колестирамин, и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогенов и прогестогенов, поэтому надежные пероральные противозачаточные средства не дают стопроцентной гарантии предотвращения беременности в течение периода «отмывания». 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.

### Способ применения и дозы

Лечение лефлуномидом должно начинаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита.

По поводу рекомендаций по контролю за лечением обратитесь к разделу *Особые указания и меры предосторожности при применении*.

- При ревматоидном артрите: лечение лефлуномидом обычно начинают с приема внутрь нагрузочной дозы в 100 мг 1 раз в день в течение 3 дней. При приеме нагрузочной дозы может повышаться риск возникновения побочных реакций (см. раздел «Фармакодинамика»). В качестве поддерживающей дозы рекомендуется прием от 10 мг до 20 мг лефлуномида один раз в день в зависимости от тяжести заболевания.
- При псориатическом артрите: лечение лефлуномидом начинают с нагрузочной дозы в 100 мг 1 раз в день в течение 3 дней. В качестве поддерживающей дозы рекомендуется прием 20 мг лефлуномида один раз в день (см. раздел «Фармакодинамика»).

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4 – 6 недель и может нарастать в дальнейшем до 4 – 6 месяцев.

Нет никаких рекомендаций относительно дозировки препарата для пациентов, страдающих почечной недостаточностью легкой степени.

Не требуется никакой корректировки дозы для пациентов старше 65 лет.

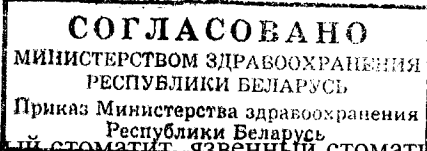
Препарат не рекомендуется для больных младше 18 лет, так как его эффективность и безопасность при лечении ювенильного ревматоидного артрита не установлены (см. разделы *Фармакодинамика* и *Фармакокинетика*)

Таблетки необходимо глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Прием пищи никак не влияет на всасывание лефлуномида.

### Побочное действие

К наиболее часто встречающимся побочным действиям лефлуномида относят: умеренное повышение артериального давления, лейкопению, парестезию, головную боль, головокружение, диарею, тошноту, рвоту, воспаление слизистой оболочки рта (например,



афтозный стоматит, язвенный стоматит), боль в животе, увеличение потери волос, экзему, сыпь, (включая макулопапулезную сыпь), зуд, сухость кожи, теносиновит, увеличение выработки креатинфосфокиназы, анорексию, потерю веса (обычно незначительную), астению, умеренные аллергические реакции и повышение печеночных ферментов (трансаминаз (особенно АЛТ) менее часто ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубина)).

Классификация предполагаемой частоты побочных явлений: распространенные (1 – 10%); нераспространенные (0,1 – 1 %); редкие (0,01 – 0,1 %); очень редкие (менее 0,01 %), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

### ***Инфекции и инвазии***

*Редкие:* тяжелые инфекции, в т.ч. сепсис с возможным летальным исходом.

Как и другие иммунодепрессивные препараты лефлуномид может повышать восприимчивость к инфекциям, в т.ч. к оппортунистическим инфекциям (см. также раздел *Особые указания указания и меры предосторожности при применении*). Таким образом, общая частота возникновения инфекций может возрасти (в частности, ринита, бронхита и пневмонии).

### ***Новообразования доброкачественные, злокачественные и неспецифицированные (в т.ч. кисты и полипы)***

При приеме некоторых иммунодепрессивных препаратов угроза развития злокачественных новообразований, особенно, лимфопролиферативных изменений, возрастает.

### ***Со стороны крови и лимфатической системы***

*Распространенные:* лейкопения (число лейкоцитов  $> 2 \times 10^9$ /л).

*Нераспространенные:* анемия, небольшая тромбоцитопения (число тромбоцитов  $< 10 \times 10^9$ /л).

*Редкие:* панцитопения (вероятно, за счёт антипролиферативного механизма действия), лейкопения (число лейкоцитов  $< 2 \times 10^9$ /л), эозинофилия.

*Очень редкие:* агранулоцитоз.

Недавнее, сопутствующее или следующее друг за другом применение потенциально миелотоксичных средств может быть связано с высоким риском гематологических эффектов.

### ***Со стороны иммунной системы***

*Распространенные:* слабо выраженные аллергические реакции.

*Очень редкие:* тяжелые анафилактические (анафилктоидные) реакции, васкулит, в т.ч. кожный некротизирующий васкулит.

### ***Со стороны обмена веществ и питания***

*Распространенные:* повышение КФК.

*Нераспространенные:* гипокалиемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия.

*Редкие:* повышение ЛДГ.

*Частота неизвестна:* гипоурикемия.

### ***Психиатрические расстройства***

*Нераспространенные:* повышенная тревожность.

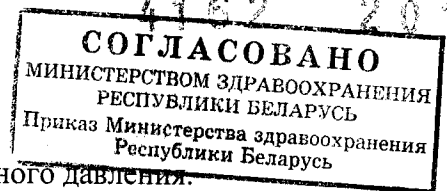
### ***Со стороны нервной системы***

*Распространенные:* парестезия, головная боль, головокружение.

*Очень редкие:* периферическая невропатия.



НД РБ



### **Со стороны сердца**

*Распространенные:* небольшое повышение артериального давления.

*Редкие:* тяжелая форма повышения артериального давления.

### **Со стороны дыхания, грудной клетки и средостеня**

*Редкие:* интерстициальная болезнь лёгких (в т.ч. интерстициальный пневмонит) с возможным летальным исходом.

### **Со стороны желудочно-кишечного тракта**

*Распространенные:* понос, тошнота, рвота, заболевания слизистой оболочки ротовой полости (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости), боли в животе.

*Нераспространенные:* нарушения вкусовых ощущений.

*Очень редкие:* панкреатит.

### **Со стороны гепато-билиарной системы**

*Распространенные:* повышение уровней печеночных ферментов [трансаминазы (особенно, АЛТ), реже – ГГТП, щелочная фосфатаза,) и билирубина

*Редкие:* гепатит, желтуха (холестаза).

*Очень редкие:* тяжёлые поражения печени, такие как печёночная недостаточность и острый некроз печени, которые могут быть летальными.

### **Со стороны кожи и подкожных тканей**

*Распространенные:* усиленное выпадение волос, экзема, сыпь (в том числе макуло-папулезная сыпь), зуд, сухость кожи.

*Нераспространенные:* крапивница.

*Очень редкие:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс–Джонсона, многоформная эритема.

*Частота неизвестна:* Системная красная волчанка, пустулезный псориаз или ухудшение псориаза.

### **Со стороны опорно-двигательного аппарата**

*Распространенные:* тендосиновит.

*Нераспространенные:* разрыв сухожилий.

### **Со стороны почек и мочевыводящей путей**

*Частота неизвестна:* почечная недостаточность.

### **Со стороны репродуктивной системы**

*Частота неизвестна:* незначительное (обратимое) снижение концентрации спермы, общего числа и подвижности сперматозоидов.

### **Изменения общего характера**

*Распространенные:* анорексия, снижение веса тела (обычно, незначительное), астения.

## **Передозировка**

### **Симптомы**

Имелись сообщения о хронической передозировке у пациентов, получавших лефлуномид в дозе, до 5-ти раз превышавшей 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 состояния печени.

### *Лечение*

В случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма.

Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г три раза в день в течение 24 часов, снизил уровень содержания А771726 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 А771726 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 хроническим амбулаторным перитонеальным диализом указывают, что А771726, главный метаболит лефлуномида, не способен выводиться путем диализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами, лабораторными и диагностическими тестами**

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. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

### *Метотрексат*

В небольшом исследовании (n = 30) при одновременном приеме лефлуномида (от 10 до 20 мг в день) и метотрексата (от 10 до 25 мг в неделю) у 5 из 30 пациентов было отмечено 2-3-кратное повышение уровня печеночных ферментов. Уровень снизился на фоне продолжения лечения обоими препаратами у 2 пациентов и отмены лефлуномида у 3 пациентов. Более чем 3-кратное повышение было отмечено у других 5 пациентов. У них так же был снижен уровень на фоне продолжения лечения обоими препаратами у 2 пациентов и отмены лефлуномида у 3-х.

### *Вакцинация*

Отсутствуют клинические данные по эффективности и безопасности вакцинации при приеме лефлуномида. Тем не менее, не рекомендуется вакцинация живой ослабленной вакциной. Длительность периода полувыведения лефлуномида должна приниматься во внимание при вакцинации живой ослабленной вакциной после прекращения приема Аравы.

### *Варфарин*

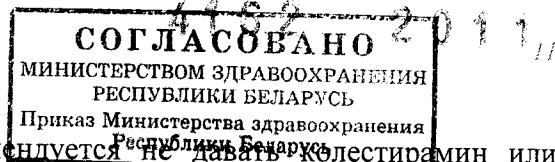
Отмечались случаи увеличения протромбинового времени при одновременном приеме лефлуномида и варфарина. Фармакокинетическое взаимодействие с варфарином наблюдалось на примере А771726 в клиническом исследовании (см. ниже). Поэтому при одновременном приеме с варфарином рекомендуется тщательное наблюдение и контроль МНО.

### *НПВС/Кортикостероиды*

Если пациент уже получает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и/или кортикостероиды, их прием может быть продолжен после начала приема лефлуномида.

### Влияние других лекарственных средств на лефлуномид

НД РБ



### *Колестирамин или активированный уголь*

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

### *Ингибиторы и индукторы цитохрома P450*

Ограниченные исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека свидетельствуют о том, что цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участвует в метаболизме лефлуномида.

Исследование *in vivo* взаимодействия лефлуномида с циметидином (неспецифическим слабым ингибитором цитохрома P450 (CYP)) показало отсутствие существенного влияния на экспозицию А771726. После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида субъектам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), пиковые уровни А771726 возросли примерно на 40%, тогда как площадь под кривой концентрация - время существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

### Влияние лефлуномида на другие лекарственные средства:

#### *Субстраты белка резистентности рака молочной железы (РМЖ)*

Несмотря на то, что фармакокинетическое взаимодействие с субстратами белка резистентности РМЖ (розувастатин) наблюдалось на примере А771726 (см. ниже), тем не менее фармакокинетического взаимодействия между препаратами у 12 пациентов, принимавших лефлуномид (от 10 до 20 мг в день) и метотрексат (субстрат белка резистентности РМЖ, в дозе от 10 до 25 мг в неделю) обнаружено не было.

#### *Оральные контрацептивы*

В исследовании, в котором лефлуномид давали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными средствами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, никакого снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика А771726 полностью укладывалась в предусмотренный диапазон. Фармакокинетическое взаимодействие с оральными контрацептивами наблюдалось на примере А771726 (см. ниже).

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорина), препаратами золота (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.

Были проведены нижеследующие фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействия с А771726 (основным активным метаболитом

лефлуномида). Поскольку аналогичные лекарственные взаимодействия не могут быть исключены при приеме лефлуномида в рекомендуемых дозах, нижеследующие результаты исследований и рекомендации должны быть приняты во внимание для пациентов, принимающих лефлуномид:

Влияние на репаглинид (субстрат CYP2C8): отмечалось увеличение среднего значения  $C_{max}$  и AUC (в 1,7 и 2,4 раза, соответственно) для репаглинида после повторных доз A771726, предполагающее, что A771726 является ингибитором CYP2C8 *in vivo*. Рекомендуется контролировать пациентов, применяющих препараты, которые метаболизируются CYP2C8, в частности репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, поскольку они могут оказывать более выраженное воздействие.

Влияние на кофеин (субстрат CYP1A2): повторные дозы A771726 сокращали среднее значение  $C_{max}$  и AUC кофеина (субстрат CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, в связи с чем отмечается, что A771726 может быть слабым индуктором CYP1A2 *in vivo*. Таким образом, лекарственные средства, которые метаболизируются CYP1A2 (такие как дулоксетин, алосетрон, теофиллин и тизанидин) следует использовать с осторожностью во время лечения, так как это может привести к снижению эффективности этих препаратов.

Влияние на субстраты транспортного полипептида 3 органических анионов (ТПОА 3): у цефаклора отмечалось увеличение среднего значения  $C_{max}$  и AUC (в 1,43- 1,54 раза, соответственно), после повторных доз A771726, предполагающее, что A771726 является ингибитором ТПОА 3 *in vivo*. Соответственно при одновременном приеме с субстратами ТПОА 3, такими как цефаклор, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин рекомендуется соблюдать осторожность.

*Влияние на субстраты белка резистентности РМЖ и / или транспортного полипептида органических анионов В1 и В3 (ТПОА Р1В1 / В3):* для розувастатина отмечалось увеличение среднего значения  $C_{max}$  и AUC (в 2.65- 2.51 раза, соответственно) после повторных доз A771726. Тем не менее, явного воздействия увеличения концентрации розувастатина в плазме на активность ГМГ-КоА редуктазы не отмечалось. При совместном приеме суточная доза розувастатина не должна превышать 10 мг. Для других субстратов белка резистентности РМЖ (например, метотрексата, топотекана, сульфасалазина, даунорубицина, доксорубицина) и семейства ТПОА особенно ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (таких как симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) так же рекомендуется соблюдать осторожность при совместном приеме. Рекомендуется регулярный контроль пациентов, с целью своевременного выявления признаков и симптомов чрезмерного воздействия указанных лекарственных средств и при необходимости снижения дозы этих препаратов.

*Влияние на оральные контрацептивы (0.03 мг этинилэстрадиола и 0.15 мг левоноргестрела):* для этинилэстрадиола отмечалось увеличение среднего значения  $C_{max}$  и AUC<sub>0-24</sub> (в 1.58- и 1.54 раза, соответственно) и для левоноргестрела -  $C_{max}$  и AUC<sub>0-24</sub> (в 1.33- и 1.41 раза, соответственно) после повторных доз A771726. Хотя считается, что данное взаимодействие не оказывает неблагоприятного воздействия на эффективность противозачаточных препаратов, тем не менее необходимо принимать во внимание тип принимаемых оральных контрацептивов.

*Влияние на варфарин:* повторные дозы A771726 не оказывали никакого эффекта на фармакокинетику S-варфарина, тем самым показывая, что A771726 не является ингибитором или индуктором CYP2C9. Однако наблюдалось 25%-е уменьшение в

ИД РБ

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

2011 13

пиковом международном нормализованном отношении МНОу при одновременном приеме А771726 с варфарином по сравнению с приемом одного варфарина. Поэтому, при одновременном приеме с варфарином рекомендуется тщательное наблюдение и контроль МНО.

### Особые указания и меры предосторожности при применении

Лефлуномид может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Перед началом лечения лефлуномидом 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. раздел *Беременность и грудное вскармливание*).

#### *Реакции печени*

Поскольку активный метаболит лефлуномида, А771726, связан с белками и выводится посредством метаболизма в печени и секретируется в желчи, предполагается, что уровень содержания А771726 в плазме крови может повышаться у пациентов с гипопропротеинемией. Лефлуномид противопоказан больным с тяжелой гипопропротеинемией 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. Поэтому точное выполнение нижеизложенных 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 6-8 недель.
- В случае превышения уровня АЛТ на фоне приема лефлуномида более чем в два раза верхней границы нормы, следует незамедлительно прекратить прием препарата, назначить процедуру «отмывания» с целью ускорения его выведения из организма и продолжать еженедельный контроль АЛТ вплоть до ее нормализации.
- 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 пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском развития таких нарушений, возрастает опасность возникновения гематологических нарушений. При возникновении подобного рода явлений следует использовать процедуру «отмывания» для снижения уровня А771726 в плазме крови.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием лефлуномида 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 противомаларийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохином и гидроксихлорохином), вводимыми внутримышечно или перорально препаратами золота, D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами, включая альфа-ингибиторы фактора некроза опухоли (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) нежелательны.

Не рекомендовано совместное применение лефлуномида с терифлуномидом, так как лефлуномид является предшественником терифлуномида.

#### *Переход на другие виды лечения*

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (например, метотрексата) без соответствующего проведения процедуры «отмывания» может увеличить возможность возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность).

Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению числа побочных явлений, поэтому, начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата.

#### *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 лефлуномида 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 пациентов более чувствительными к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые грибами и микроорганизмами, способными вызывать заболевания только в условиях снижения иммунитета). Возникшие инфекционные заболевания, например, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЭ), 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 принимать во внимание возможный риск заболевания туберкулезом. У пациентов с другими факторами риска развития туберкулеза следует тщательно контролировать туберкулиновую пробу.

#### *Реакции дыхательных путей*

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса (см. раздел «Побочное действие»), риск возникновения которого увеличивается у пациентов с интерстициальным заболеванием легких в анамнезе. Интерстициальный легочный процесс является смертельно опасным заболеванием, которое может обостряться в процессе терапии лефлуномидом. Такие симптомы как кашель и диспноэ могут служить причиной прекращения приема лефлуномида.

#### *Периферическая нейропатия*

У пациентов, получающих лефлуномид, были зарегистрированы случаи развития периферической нейропатии, обратимой у большинства пациентов после отмены препарата, но, тем не менее, имеющей широкий спектр конечных исходов: у некоторых пациентов нейропатия обратима, у других же наблюдались стойкие симптомы. Риск развития периферической нейропатии может увеличиваться у пациентов старше 60 лет, у пациентов, принимающих нейротоксические препараты, а также при наличии сахарного диабета. Если у пациента, принимающего препарат, развивается периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии лефлуномидом и проведении процедуры «отмывания» (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

#### *Артериальное давление*

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

#### *Рекомендации для мужчин*

Данные о риске возникновения фетотоксического действия препарата при использовании лефлуномида мужчинами отсутствуют. Экспериментальные исследования в этом направлении не проводились. Однако, мужчины, получающие лечение лефлуномидом, должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом действии препарата (связанном с его потенциальным влиянием на сперматозоиды). Поэтому необходимо обеспечить надежную контрацепцию во время лечения препаратом.

При планировании зачатия ребенка для максимального уменьшения возможного риска мужчинам 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.

В любом случае, вначале измеряют концентрацию A771726 в плазме. Далее, по истечении, по крайней мере, 14-дневного периода концентрацию A771726 в плазме определяют вновь. Если величина обоих измерений ниже 0,02 мг/л, риск фетотоксичности расценивается как очень низкий. Риск фетотоксичности расценивается как очень низкий и по прошествии 3-месячного периода выжидания.

#### *Процедура «отмывания»*

Колестирамин в дозе 8 г принимают по 3 раза в день. В качестве альтернативы 4 раза в день принимают по 50 г порошка активированного угля. Продолжительность периода полного «отмывания» составляет обычно 11 дней. Продолжительность может изменена в зависимости от клинических или лабораторных показателей.

#### *Лактоза*

Препарат Арава содержит лактозу. Он не должен приниматься пациентами с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

**Влияние на способность управлять автомобилем и работать со сложными механизмами**

При проявлении таких побочных эффектов, как головокружение, способность пациента концентрироваться и адекватно реагировать на ситуацию может быть нарушена. В таких случаях пациенту следует воздержаться от управления автомобилем и работать со сложными механизмами.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг и 100 мг.

*Для дозировки 20 мг:* по 30 или 100 таблеток в полиэтиленовый флакон с завинчивающейся крышкой. Крышка снабжена контейнером с влагопоглощающим веществом. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

*Для дозировки 100 мг:* по 3 таблетки в блистер, состоящий из ламинированной алюминиевой фольги. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

По истечении срока годности препарат применять нельзя.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ (Германия), произведено Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Germany), manufactured by Sanofi Winthrop Industrie, France)

**Место производства**

56 Route de Choisy au Bac

60205 Compeigne

ФРАНЦИЯ