

Лікування ювенільного ідіопатичного артриту: терапевтичні підходи при несистемному поліартриті, сакроілеїті та ентезіті

Рекомендації Американської колегії ревматологів/Фонду боротьби з артритом (2019)

У 2019 р. на сторінках авторитетного наукового журналу *Arthritis & Rheumatology* були надруковані Рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) та Фонду боротьби з артритом щодо лікування дітей з ювенільним ідіопатичним артритом, який клінічно маніфестує як несистемний поліартрит, сакроілеїт або ентезит (S. Ringold et al., 2019). Члени 5 робочих груп з розробки цих рекомендацій сформулювали конкретні питання щодо популяції пацієнтів, втручань, їх порівняння та наслідків (Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes – PICO) та виконали систематичний огляд наявних на сьогодні доказів щодо переваг і ризиків різних методів лікування при цих патологічних станах. Для визначення якості доказів використовували методологію Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). Результатом цієї копіткої праці стало створення 39 рекомендацій (8 сильних та 31 умовної), короткий огляд яких наведений нижче.

Ювенільний артрит є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у дітей: згідно з оцінками експертів, його поширеність становить 1:1000 дітей [1-3]. Терміном «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА) позначають гетерогенну групу запальних уражень суглобів невідомої етіології з початком у віці до 16 років і мінімальною тривалістю 6 тижнів; цей діагноз встановлюють після виключення інших відомих причин синовіту [4]. Всі форми ЮІА асоційовані зі зниженням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, і з ризиком хронічного ураження суглоба. При цьому захворювання може персистувати й після досягнення дорослого віку [5-13]. Наразі для лікування ЮІА доступна ціла низка методів, включаючи застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), системне та внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів (ГКС), а також терапію небіологічними та біологічними базисними протиревматичними засобами, здатними модифікувати перебіг захворювання (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD). Слід зазначити, що своєчасний початок належної терапії має вирішальне значення у запобіганні стійкому ураженню суглобів та у покращенні віддалених наслідків.

Згідно з чинними класифікаційними критеріями Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR), ЮІА розподіляють на 7 взаємовиключних категорій, що визначаються кількістю залучених у патологічний процес суглобів, наявністю або відсутністю позасуглобових проявів і наявністю або відсутністю додаткових

маркерів, зокрема ревматоїдного фактора (РФ) та HLA-B27 [4]. Проте нещодавно отримані дані свідчать, що ці класифікаційні категорії можуть не повною мірою відображати фонову генетичну та клінічну гетерогенність цього захворювання або мати істотне значення при прийнятті рішень щодо лікування [20-22]. Тому нові розроблені рекомендації засновані на розгляді клінічних фенотипів ЮІА, а не категорій за класифікацією ILAR. У рекомендаціях виділяють кілька популяцій пацієнтів з ЮІА (табл.).

У рекомендаціях розглянуті такі види фармакологічного та нефармакологічного лікування, які можуть застосовуватися при ЮІА:

- НПЗП;
- DMARD (лефлуномід, метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорохін);
- біологічні препарати:
 - інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП) – адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голіумаб;
 - біологічні препарати, які не є інгібіторами ФНП, – абатацепт, тоцилізумаб, ритуксимаб;
- ГКС:
 - пероральні (будь-які);
 - призначені для внутрішньосуглобового введення (тріамцінолону ацетонід, тріамцінолону гексацетонід, метилпреднізолону ацетат);
- інші втручання:
 - фізіотерапія та лікувальна фізкультура;
 - ерготерапія та реабілітація.

Ключові критерії результативності лікування включали оцінку активності захворювання, якість життя, ураження суглоба та серйозні небажані явища. Вкрай важливим критерієм закономірно була вираженість болю у суглобах. Кожна рекомендація розроблена на основі аналізу співвідношення переваг і потенційних ризиків конкретного варіанту лікування, якості доказів та вподобань пацієнтів відповідно до методології GRADE.

Рекомендації покликані допомогти спеціалістам сфери охорони здоров'я, особам, що здійснюють догляд за пацієнтами, та самим пацієнтам у виборі стратегії лікування. При цьому для вибору лікування, оптимального для конкретного пацієнта, всіма учасниками цього процесу має враховуватися не тільки клінічний фенотип захворювання та ступінь його активності, а й супутні захворювання, відповідь на попереднє лікування та його переносимість, функціональна мета терапії, поточний функціональний статус пацієнта та його особисті вподобання. У документі виділені так звані сильні та умовні рекомендації. **Сильна рекомендація** означає впевненість експертів у тому, що бажані ефекти від її виконання переважають небажані ефекти, тому вона є прийнятною практично для всіх пацієнтів. **Умовна рекомендація** означає, що експерти вважають: бажані ефекти її виконання, ймовірно, переважатимуть небажані ефекти, тому вона підійде для більшості пацієнтів, хоча деякі хворі можуть її не дотримуватися.

Загальні рекомендації щодо лікування пацієнтів з ЮІА та поліартритом

У дітей і підлітків з ЮІА та активним поліартритом загалом рекомендовані:

▼ НПЗП • НПЗП умовно рекомендуються як додаткова терапія (PICO A.1)
▼ DMARD • Застосування метотрексату умовно рекомендується порівняно з лефлуномідом або сульфасалазином (PICO A.2, A.3) • Використання метотрексату для підшкірного введення умовно рекомендується порівняно з його пероральною формою (PICO A.4)
▼ ГКС • Внутрішньосуглобове введення ГКС умовно рекомендується як додаткова терапія (PICO A.5) • Тріамцінолону гексацетонід наполегливо рекомендується (сильна рекомендація) порівняно з тріамцінолону ацетонідом для внутрішньосуглобового введення (PICO A.6) • Перехідна терапія з використанням обмеженого курсу пероральних ГКС (<3 міс) на початку або під час ескалації терапії у пацієнтів з високою або помірною активністю захворювання рекомендується умовно (PICO A.7)* • Перехідна терапія, спрямована на контроль активності захворювання, може бути найбільш корисною в умовах обмеженої рухливості та/або значно виражених симптомів • Не рекомендується призначати перехідну терапію обмеженим курсом ГКС (<3 міс) у пацієнтів з низькою активністю захворювання (умовна рекомендація, PICO A.8) • Наполегливо не рекомендується (сильна рекомендація) постійний прийом ГКС у низькій дозі незалежно від факторів ризику або активності захворювання (PICO A.9)
▼ Біологічні DMARD • У дітей і підлітків з ЮІА та поліартритом, які починають лікування біологічними препаратами (етанерцепт, адалімумаб, голіумаб, абатацепт або тоцилізумаб), умовно рекомендується їх застосування у комбінації з DMARD порівняно з монотерапією біологічними препаратами (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14) • Комбінована терапія з DMARD наполегливо рекомендується (сильна рекомендація) у разі призначення інфліксимабу (PICO A.15)
▼ Фізіотерапія, лікувальна фізкультура, ерготерапія та реабілітація • У дітей і підлітків з ЮІА та поліартритом, які мають функціональні обмеження або ризик їх формування, умовно рекомендується використання фізіотерапії та лікувальної фізкультури та/або ерготерапії та реабілітації (PICO A.16, PICO A.17)

Таблиця. Поняття та визначення	
Термін	Визначення
Популяція пацієнтів з поліартритом	Діти з ЮІА та несистемним поліартритом (≥5 суглобів, будь-коли залучених у патологічний процес); може включати дітей із такими визначеними ILAR категоріями ЮІА, як поліартрит (РФ – позитивний або негативний), олігоартрит, ентезитасоційований артрит, псоріатичний артрит та недиференційований артрит
Фактори ризику	Один або більше з таких: позитивний РФ, позитивний результат аналізу на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, ураження суглоба
Помірна/висока активність захворювання	Клінічний індекс активності ювенільного артриту, заснований на даних оцінки стану 10 суглобів (cJADAS-10) >2,5
Низька активність захворювання	cJADAS-10 ≤2,5 та ≥1 активного суглоба
Популяція пацієнтів з сакроілеїтом	Пацієнти з активним сакроілеїтом, які з найбільшою ймовірністю будуть класифіковані в межах таких категорій за класифікацією ILAR, як ентезитасоційований артрит, псоріатичний артрит і недиференційований артрит, але ця група може включати пацієнтів з ЮІА з будь-якої категорії за класифікацією ILAR
Активний сакроілеїт	Результати попереднього або поточного обстеження методом магнітно-резонансної томографії, які узгоджуються з діагнозом «сакроілеїт» у поєднанні з результатами клінічного обстеження, що також свідчать на користь цього діагнозу (наприклад, біль при прямій пальпації крижово-клубових суглобів) та/або біль у спині запального характеру, про який повідомляє пацієнт
Популяція пацієнтів з ентезітом	Пацієнти з ентезітом (запалення ділянок прикріплення сухожилків до кісток), які з найбільшою ймовірністю будуть включені до таких категорій за класифікацією ILAR, як ентезитасоційований артрит, псоріатичний артрит і недиференційований артрит, проте ця група може охоплювати пацієнтів з ЮІА з будь-якої категорії за класифікацією ILAR
Активний ентезит	Болючість та/або припухлість ентезисів, визначені лікарем як такі, що потребують лікування

Продовження на стор. 18.

Лікування ювенільного ігіопатичного артриту: терапевтичні підходи при несистемному поліартриті, сакроілеїті та ентезіті

Продовження. Початок на стор. 17.

Рекомендації щодо початкового та подальшого лікування ЮІА та поліартрити

У дітей і підлітків з ЮІА та активним поліартритом як засоби лікування рекомендовані:

Початкова терапія

Всі пацієнти

- Початкова терапія DMARD наполегливо рекомендується (**сильна рекомендація**) порівняно із монотерапією НПЗП (PICO B.1)
- Монотерапія метотрексатом як початкове лікування умовно рекомендується порівняно з потрійною терапією DMARD (PICO B.2)

Пацієнти без факторів ризику*

- Початкова терапія DMARD умовно рекомендується порівняно з біологічними препаратами (PICO B.3)

Пацієнти з наявністю факторів ризику:

- Початкова терапія DMARD умовно рекомендується порівняно з біологічними препаратами, однак визнається, що існують ситуації, у яких початкова терапія із включенням біологічних препаратів може мати переваги (PICO B.4). Початкова терапія біологічними препаратами може розглядатися у пацієнтів з наявністю факторів ризику та залученням у патологічний процес суглобів групи високого ризику (наприклад, шийний відділ хребта, зап'ясток, кульшовий суглоб), з високою активністю захворювання, а також у пацієнтів, які за оцінкою лікаря мають високий ризик інвалідизуючого ураження суглобів

Подальша терапія: низька активність захворювання (cJADAS-10 ≤2,5 та ≥1 суглоба з активним запаленням)

У дітей, які отримують DMARD та/або біологічний препарат:

- Ескалація терапії умовно рекомендується порівняно з відсутністю ескалації (PICO B.5, B.6). Ескалація терапії може включати: внутрішньосуглобове введення ГКС, оптимізацію дози DMARD, спробу призначення метотрексату у разі, якщо він ще не застосовувався, а також додавання до схеми біологічних препаратів (чи заміну одного з них на інший)

Подальша терапія: помірна/висока активність захворювання (cJADAS-10 >2,5)

Якщо пацієнт отримує монотерапію DMARD:

- Додаткове призначення біологічного препарату до початково призначеного DMARD умовно рекомендується як таке, що має перевагу порівняно із заміною цього DMARD на інший препарат цієї ж групи (PICO B.7)

* Фактори ризику включають наявність будь-якої з таких ознак: позитивний результат аналізу на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, позитивний РФ або наявність ураження суглоба.

На рисунку зображений короткий алгоритм дій лікаря під час виконання первинних рекомендацій щодо початкового та подальшого лікування дітей з ЮІА й активним поліартритом.

Вважається, що адекватна тривалість пробного курсу лікування метотрексатом складає 3 міс. Якщо через 6-8 тижнів відповідь на терапію є мінімальною або її взагалі немає, може бути доцільною зміна схеми лікування або додаткове включення до неї інших препаратів. У пацієнтів з наявністю факторів ризику та без них рекомендується початкова терапія DMARD (метотрексат, лефлуномід або сульфасалазин), хоча у деяких пацієнтів може бути доцільною початкова біологічна терапія (наявність факторів ризику та залучення у патологічний процес суглобів групи високого ризику, висока активність захворювання, висновок лікаря про високу ймовірність інвалідизуючого ураження суглоба). Включення до схеми лікування біологічного препарату може бути розглянуте у тих пацієнтів, які раніше ніколи не отримували біологічної терапії та у яких зберігається низька активність захворювання після ескалації терапії.

Рекомендації з лікування ЮІА та сакроілеїту

У дітей і підлітків з ЮІА та активним перебігом сакроілеїту як засоби лікування рекомендовані:

Лікування НПЗП наполегливо рекомендується (**сильна рекомендація**) порівняно з відсутністю терапії цими лікарськими засобами (PICO C.1).

У дітей і підлітків з активним перебігом сакроілеїту незважаючи на лікування НПЗП:

- Наполегливо рекомендується (**сильна рекомендація**) додаткове призначення **інгібіторів ФНП** порівняно з продовженням терапії НПЗП (PICO C.2)
- Умовно рекомендується застосування сульфасалазину у пацієнтів, які мають протипоказання до призначення інгібіторів ФНП або у яких виявився неефективним більш ніж один препарат цієї групи
- Наполегливо не рекомендується (**сильна рекомендація**) застосування метотрексату в режимі монотерапії (PICO C.4)

ГКС

У дітей і підлітків з активним перебігом сакроілеїту незважаючи на лікування НПЗП:

- Умовно рекомендується перехідна терапія із застосуванням обмеженого курсу пероральних ГКС (<3 міс) на початку або під час ескалації лікування (PICO C.5). Перехідна терапія може бути найбільш корисною в разі високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значущих симптомів
- Умовно рекомендується введення ГКС у крижово-клубові суглоби як додаткова терапія (PICO C.6)

Фізіотерапія та лікувальна фізкультура

- У дітей і підлітків з сакроілеїтом, які мають функціональні обмеження або високу ймовірність їх формування, умовно рекомендується використання фізіотерапії та лікувальної фізкультури (PICO C.7)

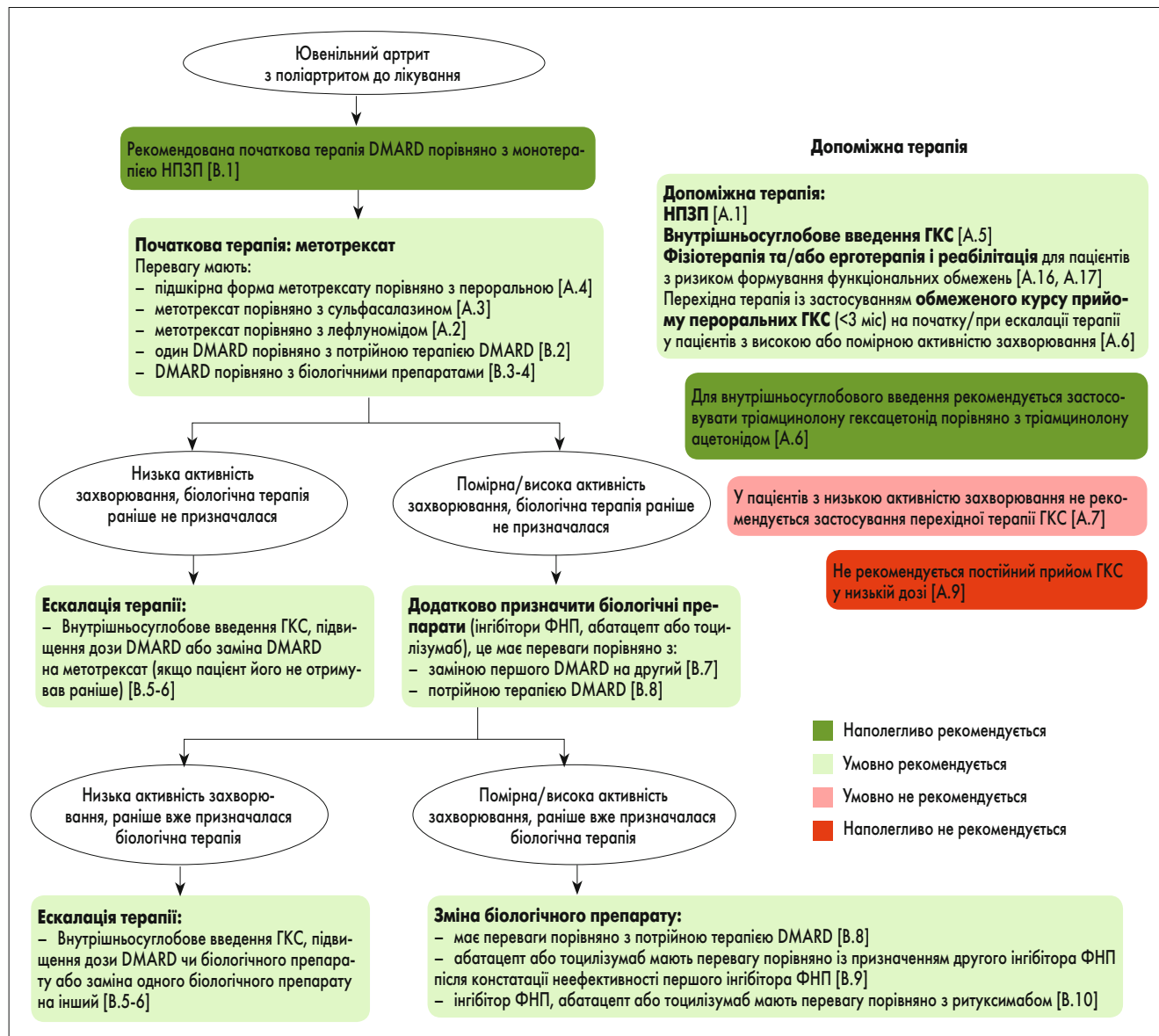


Рис. Алгоритм дій лікаря під час виконання первинних рекомендацій щодо початкового та подальшого лікування дітей з ЮІА й активним поліартритом

Рекомендації з лікування ЮІА та ентезіту

У дітей і підлітків з ЮІА та активним перебігом ентезіту як засоби початкового та подальшого лікування рекомендовані:

У дітей і підлітків з активним перебігом ентезіту наполегливо рекомендується (**сильна рекомендація**) лікування НПЗП порівняно з відсутністю терапії цими лікарськими засобами (PICO D.1).

У дітей і підлітків з активним перебігом ентезіту незважаючи на лікування НПЗП:

- Застосування **інгібіторів ФНП** умовно рекомендується порівняно з метотрексатом або сульфасалазином (PICO D.2, D.3)
- Умовно рекомендується перехідна терапія із застосуванням обмеженого курсу прийому **пероральних ГКС** (<3 міс) на початку або під час ескалації терапії (PICO D.4). Перехідна терапія може бути найбільш корисною у разі високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значущих симптомів

Фізіотерапія та лікувальна фізкультура

- У дітей і підлітків з ентезітом, які мають функціональні обмеження або високу ймовірність їх формування, умовно рекомендується використання фізіотерапії та лікувальної фізкультури (PICO D.5)

Обговорення

Викладені рекомендації розроблені із застосуванням методології GRADE та ілюструють сучасний підхід до лікування дітей з несистемним поліартритом, сакроілеїтом та ентезітом. Вони краще висвітлюють додаткові можливості терапії, які стали доступними з моменту публікації попередніх рекомендацій ACR з ведення ЮІА у 2011 р. Від попереднього документа ці рекомендації також відрізняються визначенням факторів ризику та підходом до оцінки активності захворювання, який використовувався для розробки клінічних сценаріїв. Також важливою відмінністю від версії 2011 р. стало положення про те, що, враховуючи встановлені переваги раннього початку лікування DMARD, при поліартриті більше не може рекомендуватися початкова монотерапія НПЗП. Що ж стосується застосування доступних на сьогодні біологічних препаратів, то загалом вони характеризуються практично еквівалентними ефективністю та профілем безпеки, однак, на жаль, наразі відсутні їх прямі порівняльні дослідження. Винятком є інгібітори ФНП — саме їх призначення рекомендується при сакроілеїті. Застосування ритуксимабу

розглядається лише після того, як вже було випробуване лікування інгібіторами ФНП, абатацептом і тоцилізумабом. Врешті, у цьому документі вперше надаються рекомендації щодо ескалації терапії при низькій активності захворювання, що підкреслює важливість досягнення та підтримання повного контролю над його клінічним перебігом.

Темою особливої дискусії експертів стала доцільність застосування біологічних препаратів як початкова терапія у дітей з поліартритом, особливо при наявності у них факторів ризику. Зрештою було рекомендовано проводити терапію DMARD, проте відзначено, що деяким пацієнтам все ж може бути показана початкова терапія біологічними препаратами. Це питання залишається предметом активного вивчення, і дослідження, що зараз тривають, допоможуть з'ясувати, які саме категорії пацієнтів з високою ймовірністю отримають користь у разі початку терапії із застосування біологічних препаратів.

Важливою «повісткою дня» у дитячій ревматології залишається й визначення валідних і практичних інструментів оцінки активності ЮІА. Тим не менше, при розробці рекомендацій експерти дійшли згоди, що ескалація терапії має проводитися навіть тоді, коли активний запальний процес має місце лише в одному суглобі.

Оскільки більшість розроблених рекомендацій є умовними, прийняття рішень про вибір лікування має здійснюватися на підставі спільної позиції клініцистів, пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними. Рекомендації стосуються типових клінічних ситуацій, і всі рішення щодо лікування мають бути індивідуалізовані з урахуванням унікальних особливостей клінічної картини у кожного конкретного пацієнта, його медичного анамнезу та особистих уподобань.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури, що включає 105 джерел, знаходиться в редакції.

1. Arthritis & Rheumatology. 2019 June; 2. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juveni (v0.1) — 1 (p.10).

Реферативний переклад з англ. підготувала **Інга Боброва**

СР-164548



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: голімумаб; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група: інгібітори фактору некрозу трансмітора альфа (ФНТ-а). Код АТХ L04AB06.
Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:
- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМРП, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапії метотрексатом.
Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМРП. СІМПОНІ® зменшує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтверджене зменшення ураження більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.
Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартритовидний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартритовидного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічалася незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозуючий спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозуючого спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. Актиновий спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного актинового спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у тихих пацієнтів.
Виражований коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу II/III за NYHA).
Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спонділіт або актинний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Виражований коліт: Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. Поліартритовидний ювенільний ідіопатичний артрит.

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартритовидного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпеки та ефективності застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів були найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні побічні реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонія, туберкульоз, інвазивні грибки та опортуністичні інфекції), демієлізуючі порушення, ліфтоми, реактивізацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (включаючи синдром Шмідта), серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт та лейкопенію. Спосіб повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № ІА/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.