

Состав

действующее вещество: монтелукаст;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит монтелукаста натрия 10,4 мг (эквивалент монтелукаста 10 мг);

вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

оболочка таблетки: гидроксипропилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E172), оксид железа желтый (E 172), воск карнаубский.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: бежевые, квадратные таблетки с закругленными краями, покрытые пленочной оболочкой, с прессованным надписью «SINGULAIR» с одной стороны и «MSD 117» - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Код АТХ R03D C03.

Фармакодинамика

Цистеиниллейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными эйкозаноидами воспаления, выделяемых различными клетками, в том числе тучных клеток и эозинофилов. Эти важные проагматични медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT). Рецептор CysLT 1-го типа (CysLT1) находится в дыхательных путях человека (включая гладкомышечные клетки дыхательных путей и макрофаги в дыхательных путях), а также на других провоспалительных клетках (включая эозинофилы и определенные миелоидные стволовые клетки). Наличие рецепторов CysLT коррелирует с патофизиологией астмы и аллергического ринита. При астме косвенные лейкотриены эффекты включают бронхоконстрикцию, секрецию слизи, проницаемость сосудов и эозинофилия. При аллергическом рините белок CysLT выделяется из слизистой оболочки носа после воздействия аллергена при развитии реакций как раннего,

так и позднего типа, и это сопровождается симптомами аллергического ринита. Согласно исследованиям, интраназальное введение CysLT приводило к повышению резистентности дыхательных путей носовой полости и усилению симптомов заложенности носа.

Монтелукаст при пероральном применении является активным соединением, которая с высокой избирательностью и сродством связывается с CysLT1-рецепторами. По клиническим исследованиям, монтелукаст подавляет бронхоспазм после ингаляции LTD4 в дозе 5 мг. Бронходилатация наблюдается в течение 2 часов после перорального применения, этот эффект был аддитивным к бронходилатации, вызванной β -агонистов. Лечение монтелукастом удручало как раннюю, так и позднюю фазы бронхоконстрикция, вызванной антигенной стимуляцией. Монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшает число эозинофилов периферической крови у взрослых пациентов и детей. В ходе отдельного исследования прием монтелукаста значительно уменьшал число эозинофилов в дыхательных путях (по замерам мокроты) и периферической крови и улучшает клинический контроль астмы.

Во время исследований с участием взрослых монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ1 (изменение от исходного на 10,4% и 2,7% соответственно), утренней пиковой скорости выдоха (РПШВ) (изменение от начального на 24,5 л/мин и 3,3 л/мин соответственно) и достоверное уменьшение общего применения β -агонистов (изменение от начального на -26,1% и -4,6% соответственно). Улучшение сообщенных пациентом показателей дневных и ночных симптомов астмы было достоверно лучшим, чем для плацебо.

Исследование с участием взрослых продемонстрировали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (изменение (в%) начального показателя для ингаляционного беклометазона плюс монтелукаст сравнению с беклометазоном соответственно для ОФВ1: 5,43% и 1,04%, применение β -агонистов: 8,70% и 2,64%). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мкг 2 раза в сутки, спейсерный устройство), монтелукаст продемонстрировал более быструю начальную ответ, хотя в течение 12-недельного исследования беклометазон приводил к более выраженному среднего терапевтического эффекта (% изменение первоначального показателя для монтелукаста по сравнению с беклометазоном соответственно для ОФВ1 : 7,49% и 13,3%, применение β -агониста: -28,28% и -43,89%). Однако по сравнению с беклометазоном у большего числа пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнута подобная клиническая ответ (то есть у 50% пациентов, получавших лечение беклометазоном, достигнуто улучшение ОФВ1 примерно на 11% и более по сравнению с исходным, тогда как

у 42% пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнуто такого же ответа).

Для оценки монтелукаста как средства для симптоматического лечения сезонного аллергического ринита у пациентов в возрасте от 15 лет с астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом было проведено клиническое исследование. В этом исследовании было показано, что монтелукаст в таблетках при приеме в дозе 10 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо демонстрировал статистически значимое улучшение среднедневного показателя симптомов ринита. Среднедневной показатель симптомов ринита является средней величиной, полученной при оценке назальных симптомов в дневное время (средняя заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу) и в ночное время (средняя заложенность носа при пробуждении, трудности при засыпании и частота ночных пробуждений). По сравнению с применением плацебо были получены значительно лучшие результаты общей оценки лечения аллергического ринита пациентами и врачами. Оценка эффективности такого лечения при астме не была главной целью этого исследования.

В ходе 8-недельного исследования с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо достоверно улучшал респираторную функцию (изменение от исходного показателя ОФВ1: 8,71% по сравнению с 4,16%, изменение показателя утренней ПСВ: 27,9 л/мин по сравнению с 17,8 л/мин) и снижал частоту применения β -агонистов по необходимости (изменение от исходного показателя на -11,7% по сравнению с +8,2%).

Достоверное уменьшение бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), было продемонстрировано во время 12-недельного исследования у взрослых (максимальное снижение ОФВ1 22,33% для монтелукаста по сравнению с 32,40% для плацебо, время до восстановления в пределах 5% от начального ОФВ1 44,22 мин по сравнению с 60,64 мин). Этот эффект наблюдался в течение 12-недельного периода исследования. Снижение БФН также было продемонстрировано во время короткого исследования с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет (максимальное снижение ОФВ1 18,27% по сравнению с 26,11%, время до восстановления в пределах 5% от начального ОФВ1 17,76 мин по сравнению с 27,98 мин). Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован в конце интервала при приеме один раз в сутки.

У пациентов с чувствительностью к аспирину, которые получали текущую терапию ингаляционными и/или пероральными кортикостероидами, лечение монтелукастом по сравнению с плацебо приводило к значительному улучшению контроля астмы (изменение первоначального показателя ОФВ1 составляет 8,55%

против -1,74% и изменение от исходного в снижении общего применения β -агониста -27,78% против 2,09%).

Фармакокинетика

Абсорбция

Монтелукаст быстро всасывается после приема внутрь. После применения взрослыми натошак таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигалась через 3 часа (T_{max}). Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и на C_{max} при пероральном применении. Безопасность и эффективность были подтверждены в ходе клинических исследований при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг независимо от приема пищи.

Для таблеток жевательных 5 мг показатель C_{max} у взрослых достигался через 2 часа после приема натошак. Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 73% и снижается до 63% при приеме стандартной пищей.

Распределение

Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в стационарной фазе в среднем составляет от 8 до 11 литров. В ходе исследований на крысах с применением радиоактивно меченого монтелукаста прохождение через гематоэнцефалический барьер был минимальным. Кроме того, во всех других тканях концентрации обозначенного радиоизотопом материала через 24 часа после приема дозы также оказались минимальными.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется. Во время исследований с применением терапевтических доз концентрации метаболитов монтелукаста в стационарном состоянии плазмы крови у взрослых и пациентов детского возраста не определяются.

Цитохром P450 2C8 является основным ферментом в метаболизме монтелукаста. Кроме того, цитохромы CYP 3A4 и 2C9 играют незначительную роль в метаболизме монтелукаста, хотя итраконазол (ингибитор CYP 3A4) не менял фармакокинетические показатели монтелукаста у здоровых добровольцев, получавших 10 мг монтелукаста в сутки. Согласно результатам исследований *in vitro* с использованием микросом печени человека, терапевтические плазменные

концентрации монтелукаста не подавляют цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Участие метаболитов в терапевтическом действии монтелукаста минимальна.

Выведение

Клиренс монтелукаста в плазме крови у здоровых взрослых добровольцев в среднем составляет 45 мл / мин. После приема монтелукаста, меченого изотопом, 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% - с мочой. В совокупности с биодоступностью монтелукаста при пероральном применении этот факт указывает, что монтелукаст и его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Исследование с участием пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не считается необходимой. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд - Пью) нет.

При приеме больших доз монтелукаста (что в 20 и 60 раз превышали дозу, рекомендованную для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдается при приеме рекомендованной дозы 10 мг один раз в сутки.

Показания

Как дополнительное лечение при бронхиальной астме у пациентов с персистирующей астмой легкой и средней степени, которая недостаточно контролируется ингаляционными ГКС, а также при недостаточном клиническом контроле астмы с помощью агонистов β -адренорецепторов короткого действия, которые применяют при необходимости. У пациентов с астмой, принимающих Сингуляр®, это лекарственное средство также облегчает симптомы сезонного аллергического ринита.

Профилактики астмы, доминирующим компонентом которой является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Риски возникновения психоневрологической симптоматики у пациентов с

аллергическим ринитом могут превышать пользу от применения Сингуляр®, поэтому Сингуляр® необходимо применять в качестве препарата резерва у пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью альтернативной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Возраст до 15 лет (для дозы 10 мг).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Сингуляр® можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно применяются для профилактики или длительного лечения астмы. При исследовании взаимодействия между лекарственными средствами рекомендуется клиническая доза монтелукаста не имела важного клинического влияния на фармакокинетику таких лекарственных средств: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

У пациентов, которые одновременно принимали фенобарбитал, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для монтелукаста снижалась примерно на 40%. Поскольку монтелукаст метаболизируется с помощью CYP 3A4, 2C8 и 2C9, необходимо быть осторожным, особенно в отношении детей, если монтелукаст назначают одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, например фенитоином, фенобарбиталом и рифампицином.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинического исследования взаимодействия лекарственных средств, включающих монтелукаст и розиглитазон (маркерный субстрат; препарат, метаболизируется с помощью CYP 2C8), показали, что монтелукаст не является ингибитором CYP 2C8 *in vivo*. Таким образом, монтелукаст не влияет в значительной степени на метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью этого фермента (например паклитаксела, росиглитазона и репаглинида).

Во время исследований *in vitro* было установлено, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8 и в меньшей степени 2C9 и 3A4. В ходе клинического исследования взаимодействия лекарственных средств с применением монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил повышал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При одновременном

применении с гемфибросилом или другими мощными ингибиторами CYP 2C8 коррекция дозы монтелукаста не нужна, но врач должен учитывать повышенный риск возникновения побочных реакций.

По результатам исследований *in vitro*, не ожидается возникновения клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, с триметопримом). Одновременное применение монтелукаста с итраконазолом, сильным ингибитором CYP 3A4, не приводило к существенному повышению системной экспозиции монтелукаста.

Особенности применения

Пациентов следует предупредить, что Сингуляр® для перорального применения, никогда не применяют для лечения острых приступов астмы, а также о том, что они должны всегда иметь при себе соответствующее лекарственное средство экстренной помощи. При остром приступе следует применять ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться с врачом, если они нуждаются в большем количестве β -агониста короткого действия, чем обычно.

Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными ГКС средствами.

Нет данных, подтверждающих, что дозу пероральных кортикостероидов можно уменьшить при одновременном применении монтелукаста.

Сообщалось о возникновении психоневрологических реакций у взрослых, подростков и детей, применяют Сингуляр® (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты и врачи должны быть внимательными к психоневрологическим реакциям. Пациентам и / или смотрителям следует дать указания о том, чтобы они сообщали своему врачу в случае возникновения таких реакций. Врачи должны тщательно оценивать риски и преимущества продолжения применения лекарственного средства Сингуляр®, если такие реакции возникают.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические средства, в том числе монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда вместе с клиническими проявлениями васкулита, так называемый синдром Чарга - Стросс, лечение которого проводится с помощью системной ГКС терапии. Такие случаи обычно (но не всегда) были связаны с уменьшением дозы или отменой ГКС средства. Вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть связаны с появлением синдрома Чарга - Стросс, нельзя опровергнуть или подтвердить. Врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, Васкулитно высыпания, ухудшение

легочной симптоматики, осложнения со стороны сердца и / или нейропатии. Пациентов, у которых возникли такие симптомы, следует повторно обследовать и посмотреть их схему лечения.

Лечение монтелукастом не позволяет пациентам с аспириновой астмой применять аспирин или другие нестероидные противовоспалительные средства.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть практически свободный от натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не ожидается, что монтелукаст влиять на способность пациента управлять автотранспортом или другими механизмами. Однако очень редко сообщалось о сонливости или головокружении.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Исследования на животных не демонстрируют вредного влияния на беременность или эмбриональный / фетальный развитие.

Имеющиеся данные опубликованных проспективных и ретроспективных когортных исследований с применением монтелукаста беременными женщинами, которые оценивают значимые врожденные пороки у детей, не установили риска, связанного с применением лекарственного средства. Имеющиеся исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и несовместимые группы сравнения.

Сингуляр® следует применять в период беременности только при явном необходимости.

Кормления грудью. Исследования на крысах показали, что монтелукаст проникает в молоко. Неизвестно выводится монтелукаст с грудным молоком у женщин.

Сингуляр® можно применять в период кормления грудью, только если это считается безусловно необходимым.

Способ применения и дозы

Доза для пациентов (старше 15 лет) с астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом составляет 10 мг (1 таблетка) в сутки, вечером. Для облегчения симптомов аллергического ринита время приема подбирают индивидуально.

Общие рекомендации. Терапевтическое воздействие лекарственного средства Сингуляр® на показатели контроля астмы наступает в течение 1 дня.

Лекарственное средство можно применять независимо от приема пищи.

Пациентам следует рекомендовать продолжать принимать препарат Сингуляр®, даже если достигнут контроль астмы, а также в периоды обострения астмы.

Сингуляр® не следует применять одновременно с лекарственными средствами, содержащими в составе действующее вещество монтелукаст.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста, с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести. Дозировка для мужчин и женщин одинаковое.

Применение лекарственного средства Сингуляр® в зависимости от другого лечения астмы.

Лекарственное средство Сингуляр® можно добавлять к существующему курсу лечения астмы.

Ингаляционные кортикостероиды. Лекарственное средство Сингуляр® можно применять как дополнительное лечение пациентам, у которых ингаляционные кортикостероиды вместе с β -агонистов краткосрочного действия, применяемые при необходимости, не обеспечивают удовлетворительного клинического контроля заболевания.

Лекарственное средство Сингуляр® не должен резко менять ингаляционные кортикостероиды (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

Применяют детям старше 15 лет. Детям в возрасте до 15 лет следует применять препарат в виде жевательных таблеток

Передозировка

Никакой специальной информации по лечению передозировки лекарственным средством Сингуляр® нет. В ходе исследований хронической астмы монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сут взрослым пациентам в течение 22 недель, а в кратковременных исследованиях - до 900 мг/сут в течение примерно одной недели, при этом клинически значимые побочные реакции не возникали.

При постмаркетинговом применении и при клинических исследованиях поступали сообщения о острой передозировка лекарственным средством Сингуляр®. Они включали прием лекарственного средства взрослыми и детьми в дозах, превышающих 1000 мг (примерно 61 мг/кг в ребенка в возрасте 42 месяца). Полученные клинические и лабораторные данные соответствовали профилю безопасности у взрослых пациентов и детей. В большинстве случаев передозировки о побочных реакциях не сообщалось. Чаще всего наблюдались побочные реакции, соответствовали профилю безопасности лекарственного средства Сингуляр® и включали: боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Неизвестно выводится монтелукаст с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

Побочные реакции

Монтелукаст оценивался в ходе клинических исследований:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - примерно в 4000 пациентов с астмой в возрасте от 15 лет
- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - примерно в 400 пациентов с астмой и сезонным аллергическим ринитом в возрасте от 15 лет
- таблетки жевательные 5 мг - примерно в 1750 пациентов с астмой в возрасте от 6 до 14 лет.

В ходе клинических исследований нижеприведенные побочные реакции сообщалось часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$) у пациентов, получавших лечение монтелукастом, а также с большей частотой, чем у пациентов, получавших плацебо.

Таблица 1

Классы систем органов	Взрослые пациенты и дети старше 15 лет (Два 12-недельных исследования; n = 795)
Со стороны нервной системы	Головная боль
Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Абдоминальная боль

Во время клинических исследований при пролонгированном лечении небольшого количества взрослых пациентов в течение 2 лет и детей от 6 до 14 лет в течение 12 месяцев профиль безопасности не менялся.

Постмаркетинговый период

Побочные реакции, о которых сообщалось в постмаркетинговый период, указано согласно классам систем органов и с использованием специальных терминов в таблице 2. Частота установлена по данным соответствующих клинических исследований.

Таблица 2

Класс систем органов	Побочные реакции	Частота*
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей †	очень часто
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Тенденция к усилению кровоточивости	редко
	Тромбоцитопения	очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	нечасто
	Эозинофильная инфильтрация печени	очень редко

Со стороны психики	Нарушение сна, в том числе ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, включая агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор§)	нечасто
	Нарушение внимания, ухудшение памяти, тик	редко
	Галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивное расстройство, дисфемия	очень редко
Со стороны нервной системы	Головокружение, вялость, парестезии / гипоэстезия, судороги	нечасто
Со стороны сердца	Пальпитация	редко
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	нечасто
	Синдром Чарга - Стросс (см. Раздел «Особенности применения»), легочная эозинофилия	очень редко
Со стороны ЖКТ	Диарея †, тошнота †, рвота †	часто
	Сухость во рту, диспепсия	нечасто
Со стороны пищеварительной системы	Повышение уровня трансаминаз сыворотки (АЛТ, АСТ)	часто

Гепатит (включая холестатическое, гепатоцеллюлярной и смешанное поражение печени)	очень редко	
Со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь†	часто
	Гематома, крапивница, зуд	нечасто
	Ангионевротический отек	редко
	Узловатая эритема, мультиформная эритема	очень редко
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	нечасто
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Энурез у детей	нечасто
Общие нарушения и побочные реакции, вызванные приемом лекарственного средства	Пирексия‡	часто
	Астения/усталость, недомогание, отек	нечасто
<p>Частота определена по частоте сообщений в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).</p> <p>† Об этом побочную реакцию сообщалось с частотой «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо, во время клинических исследований.</p> <p>‡ Об этом побочную реакцию сообщалось с частотой «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо, во время клинических исследований.</p> <p>§ Редко.</p>		

Срок годности

3 года.

Не применять лекарственное средство после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере. По 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Мерк Шарп и Доум Лимитед, Великобритания.

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шоттон Лейн, Крамлигтон, Нортумберленд NE23 3JU, Великобритания.

Ваардервег 39, 2031 БН Харлем, Нидерланды.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).