Состав

действующее вещество: ацетилсалициловая кислота;

1 таблетка содержит 80 мг ацетилсалициловой кислоты;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия сахарин, крахмал кукурузный, стеариновая кислота, ароматизатор апельсиновый, краситель FD & C красный № 40 лаковый 14% (Е 129), краситель хинолин желтый (Е 104).

Лекарственная форма

Таблетки жевательные.

Основные физико-химические свойства: оранжево-розовые, круглые, двояковыпуклые с оттиском «ASA 80» с одной стороны и риской - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Анальгетики и антипиретики. Код АТХ N02B A01.

Фармакодинамика

Ацетилсалициловая кислота оказывает антиагрегантное действие, уменьшает активность тромбоцитов через подавление образования тромбоксана А2 путем ацетилирования циклооксигеназы тромбоцитов.

Указанный ингибирующий эффект особенно выражен для тромбоцитов, поскольку они не способны к ресинтеза указанного фермента. Ацетилсалициловая кислота также оказывает другие ингибирующие эффекты на тромбоциты. В связи с указанными эффектами ее применяют при многих васкулярных заболеваниях.

Ацетилсалициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие, что связано с угнетением ней синтеза простагландинов. Жаропонижающее действие связано с влиянием на гипоталамические центры терморегуляции. Анальгезирующий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности.

Фармакокинетика

После приема внутрь ацетилсалициловая кислота быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Во время и после абсорбции она превращается в основной активный метаболит - кислоту салициловую. Максимальный уровень ацетилсалициловой кислоты в плазме крови достигается через 10-20 мин, а салициловой кислоты - через 0,3-2 часа.

Ацетилсалициловая и салициловая кислоты полностью связываются с белками плазмы крови и быстро распределяются в организме. Метаболизм препарата проходит в печени. Время полураспада - 14-20 мин для ацетилсалициловой кислоты и 3-6 часов для салицилатов при применении низких доз препарата. Выводится в виде метаболитов, преимущественно почками.

Период полувыведения салициловой кислоты увеличивается в зависимости от принятой дозы и составляет 2 часа, 4 часа и 20 ч при дозе 0,5 г, 1 г и 5 г соответственно. Препарат проникает через плаценту, а также попадает в грудное молоко, спинномозговую жидкость и проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания

Профилактика нарушений мозгового кровообращения, вторичная профилактика инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии у взрослых.

Болевой синдром различного генеза, лихорадка.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоты, других салицилатов, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков, антипиретиков или к любому компоненту препарата.

Астма, вызванная приемом салицилатов или веществ с подобным действием, особенно НПВП в анамнезе.

Острые пептические язвы.

Пептические язвы в анамнезе.

Геморрагический диатез.

Почечная недостаточность тяжелой степени.

Печеночная недостаточность тяжелой степени.

Сердечная недостаточность тяжелой степени.

Комбинация с метотрексатом в дозе 15 мг/неделю или больше. (См. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Последний триместр беременности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказаны комбинации

Метотрексат в дозах 15 мг/неделю и больше: повышение гематологической токсичности метотрексата (за счет снижения почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с белками плазмы).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Метотрексат в дозах менее 15 мг/неделю: повышение гематологической токсичности метотрексата (за счет замедления выведения почками метотрексата и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с белками плазмы).

Усиление действия антикоагулянтов, пероральных противодиабетических средств, барбитуратов, лития, сульфаниламидам и трийодтиронина.

Антикоагулянты, тромболитиков/другие ингибиторы агрегации тромбоцитов/гемостаза: например варфарин, гепарин - при одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой повышается риск кровотечения.

При одновременном применении пероральных противодиабетических препаратов (производные сульфонилмочевины) с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты усиливается гипогликемический эффект за счет вытеснения сульфонилмочевины из связи с белками плазмы. За такими пациентами необходимо наблюдать, может потребоваться снижение дозы противодиабетических препаратов.

Повышение уровня фенитоина и вальпроата в плазме крови. Ацетилсалициловая кислота может вытеснять вальпроевой кислоты из связи с белками плазмы, снижая метаболизм последней. В результате этого плазменные уровни вальпроата повышаются, что приводит к увеличению частоты развития побочных реакций признакам интоксикации, таких как тремор, нистагм, атаксия и изменения личности. Необходимо соблюдать осторожность при их совместном применении.

Усиление действия и побочных реакций всех нестероидных протиревматоидных средств.

Ибупрофен препятствует антитромбоцитарному эффекту ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (80-320 мг). Для минимизации этого взаимодействия пациенты, которые регулярно принимают ибупрофен, должны принимать его не менее чем через час после и за 11 часов до приема суточной дозы ацетилсалициловой кислоты в форме немедленного высвобождения. Сочетание приема препаратов ацетилсалициловой кислоты с замедленным высвобождением (т.е. в энтеросолюбильной оболочке) с постоянным приемом ибупрофена не рекомендуется. Лечение ибупрофеном пациентов с риском кардиоваскулярных заболеваний может ограничивать кардиопротекторное действие ацетилсалициловой кислоты (см. Раздел «Особенности применения»). Специалистам здравоохранения необходимо объяснять пациентам схему правильного совместного применения ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты.

Могут развиться фармакодинамические взаимодействия между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина с ацетилсалициловой кислотой может привести к повышению риска развития желудочно-кишечного кровотечения.

В результате снижения почечной экскреции дигоксина, его концентрация в плазме крови повышается.

Снижение действия антагонистов альдостерона (например спиронолактона), петлевых диуретиков, урикозурических средств (например пробенецида, сульфинпиразона), антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ и β-блокаторов). Пациентам, которые одновременно применяют ацетилсалициловую кислоту и указанные лекарственные средства, рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление и корректировать дозу при необходимости. Диуретики (например фуросемид, спиронолактон) в сочетании с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты снижают клубочковую фильтрацию из-за снижения синтеза простагландинов, что может привести к снижению экскреции натрия.

Снижение действия урикозурических средств (бензобромарон, пробенецид). Ацетилсалициловая кислота снижает выведение мочевой кислоты даже при применении низких доз. Это может провоцировать развитие подагры у пациентов, с пониженной экскрецией мочевой кислоты.

Ингибиторы АПФ (АПФ): гипонатриемическое и гипотензивное действие ингибиторов АПФ может уменьшаться в сочетании с высокими дозами

ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сут) вследствие ее косвенного воздействия на ренин-ангиотензиновую систему (то есть ингибирования вазодилататорных простагландинов приводит к снижению фильтрации в клубочках).

Удлинение периода полувыведения крови пенициллина.

Системные глюкокортикостероиды (за исключением гидрокортизона, который применяют для заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают уровень салицилатов в крови и снижают риск передозировки салицилатов за счет их усиленной экскреции, повышают риск желудочно-кишечных кровотечений.

Алкоголь способствует повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, повышает риск желудочно-кишечных кровотечений и пролонгирует время кровотечения вследствие синергизма ацетилсалициловой кислоты и алкоголя. Пациенты, употребляющие более 3 доз алкоголя в сутки, должны проконсультироваться с врачом перед применением лекарственного средства.

Другие НПВП: из-за взаимоусиления эффекта при одновременном применении с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сут) повышается риск возникновение язв и желудочно-кишечных кровотечений.

Взаимодействия с пищевыми продуктами и растительными препаратами не выявлено.

Особенности применения

Ацетилсалициловую кислоту применяют с осторожностью в следующих ситуациях:

- неконтролируемая гипертензия;
- склонность к кровотечениям в анамнезе, выраженная анемия и/или гипопротромбинемия;
- нарушение функции печени, почек или нарушение сердечно-сосудистого кровообращения (например патология сосудов почки, застойная сердечная недостаточность, гиповолемия, большие операции, сепсис или сильные кровотечения) - ацетилсалициловая кислота увеличивает риск нарушения функции почек и острой почечной недостаточности;
- одновременное применение антикоагулянтов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (80 320 мг/сут), поскольку ибупрофен может уменьшить ингибиторный влияние ацетилсалициловой кислоты по агрегации

тромбоцитов. В случае применения ацетилсалициловой кислоты перед началом приема ибупрофена как обезболивающего средства пациент должен проконсультироваться с врачом (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- наличие симптомов хронической желудочной или дуоденальной диспепсии или их рецидив;
- наличие бронхиальной астмы или общей тенденции к гиперчувствительности. Ацетилсалициловая кислота может обусловливать развитие бронхоспазма или приступа бронхиальной астмы или другие реакции повышенной чувствительности. Факторы риска включают астмой в анамнезе, сенной лихорадкой, полипоз носа или хроническое респираторное заболевание, аллергические реакции (например кожные реакции, зуд, крапивница) на другие вещества в анамнезе;
- полипы носовой полости;
- язвы желудочно-кишечного тракта, включая хронические и рекуррентные язвенные болезни или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- гиперчувствительность к анальгетических, противовоспалительных, противоревматических средств, а также аллергия на другие вещества.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ацетилсалициловая кислота может вызвать гемолиз или гемолитической анемии, особенно при наличии факторов риска, таких как высокие дозы препарата, лихорадка или острый инфекционный процесс.

Совместное применение с антикоагулянтами

Из-за влияния на агрегацию тромбоцитов ацетилсалициловая кислота повышает риск кровотечений. Необходимо с осторожностью назначать салицилаты в сочетании с антикоагулянтами, поскольку салицилаты могут снижать содержание протромбина в плазме.

Пациенты, требующие оперативного вмешательства

Из-за способности ацетилсалициловой кислоты подавлять агрегацию тромбоцитов, которая сохраняется на протяжении нескольких дней после приема, ее применение повышает вероятность кровотечения при хирургических операциях (включая незначительные хирургические вмешательства, например удаление зуба).

Пониженный уровень экскреции мочевой кислоты

При применении малых доз ацетилсалициловой кислоты может снижаться выведение мочевой кислоты. Это может привести к приступу подагры у предрасположенных пациентов.

Дети

Может существовать связь между синдромом Рея и применением салицилатов, но он не был доказан.

Синдром Рея наблюдался у многих пациентов, не принимавших салицилаты.

Без консультации с врачом не следует применять препараты ацетилсалициловой кислоты детям старше 16 лет с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), которая сопровождается или не сопровождается повышением температуры тела. Применение ацетилсалициловой кислоты детям и подросткам с лихорадкой и/или вирусными заболеваниями возможно только по назначению врача как терапии второй линии (из-за риска развития синдрома Рея, угрожающей жизни энцефалопатии, главными симптомами которой является тяжелая рвота, потеря сознания, печеночная дисфункция).

При некоторых вирусных заболеваниях, особенно при гриппе А, гриппе В и ветряной оспе, существует риск развития синдрома Рея, который является очень редким, но опасным для жизни заболеванием, требует неотложного медицинского вмешательства. Этот риск может быть повышенным, если применяется ацетилсалициловая кислота, однако причинно-следственная связь в этом случае не доказан. Если указанные состояния сопровождаются постоянной рвотой, это может быть проявлением синдрома Рея.

Применение у пациентов пожилого возраста

В целом ацетилсалициловую кислоту следует применять с осторожностью лицам пожилого возраста, поскольку эта группа пациентов более подвержена побочных реакций.

Мониторинг и лабораторный контроль

Салицилаты могут изменять показатели функции щитовидной железы.

Описаны отдельные случаи нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз).

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

Исследований не проводилось.

Применение в период беременности или кормления грудью

Следует с осторожностью применять салицилаты во время первого и второго триместров беременности. Применение салицилатов противопоказано во время третьего триместра беременности.

Подавление синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или эмбриональное/внутриутробное развитие. Имеющиеся данные эпидемиологических исследований указывают на риск выкидыша и мальформаций сердца и гастрошизис после применения ингибиторов синтеза простагландинов в начале беременности. Риск повышается в зависимости от увеличения дозы и продолжительности терапии.

Имеющиеся эпидемиологические данные не подтверждают связи между применением ацетилсалициловой кислоты и повышенным риском выкидыша. Имеющиеся эпидемиологические данные по выкидышу не является последовательными, однако повышенный риск гастрошизис не может быть исключен при применении ацетилсалициловой кислоты. Результаты проспективного исследования влияния препарата на ранних сроках беременности (1-4-й месяцы) с участием примерно 14 800 пар женщина-ребенок не указывают на какую-либо связь с повышенным риском развития мальформаций.

Во время первого и второго триместров беременности препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, не следует назначать без четкой клинической необходимости. Для женщин, которые вероятно могут быть беременными и для беременных в первом и втором триместрах доза препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, должна быть как можно ниже, а продолжительность лечения - как можно короче.

Сообщалось о случаях нарушений имплантации, эмбриотоксические и фетотоксические влияния и влияние на способность к обучению ребенка после пренатальной экспозиции салицилатами.

Согласно данным исследований на животных, применение салицилатов вызывает побочные реакции у плода (такие как повышение смертности, расстройства роста, интоксикация салицилатами), однако контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Согласно предыдущему опыту, риск низкий при применении лекарственного средства в терапевтических дозах.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод следующим образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией) и/или нарушения функции почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности с олигогидрамнион;
- удлинение времени кровотечения, антиагрегационное воздействие, которое может возникнуть у женщины и плода в конце беременности;
- удлинение времени кровотечения возможно также при применении очень низких доз;
- торможение сокращений матки и кровотечения у беременной и увеличение продолжительности родов.

Несмотря на это, ацетилсалициловая кислота противопоказана во время третьего триместра беременности.

Салицилаты попадают в грудное молоко. Концентрация в грудном молоке эквивалентны или даже выше, чем концентрации в плазме крови матери.

Во время вынужденного применения по показаниям в период лактации следует прекратить кормление грудью в случае регулярного применения высоких доз (> 300 мг/день).

Способ применения и дозы

Лекарственное средство принимают внутрь после еды, таблетку следует разжевать и запить достаточным количеством воды или другой жидкости.

Профилактика нарушений мозгового кровообращения, вторичная профилактика инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии: 80-320 мг в сутки в 1-3 приема.

Ацетилсалициловая кислота предназначена для длительного применения, продолжительность терапии определяет врач индивидуально. Самолечение рискованно, назначение препарата имеет особенности.

Болевой синдром различного генеза, лихорадка.

Продолжительность применения в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства - не более 3-5 дней.

Взрослые: по 320-640 мг 4-6 раз в сутки в зависимости от потребности.

Максимальная суточная доза - 3-4 г.

Дети в возрасте от 16 лет: по 10-15 мг на 1 кг массы тела в сутки каждые 4 часа в зависимости от потребности. Максимальная суточная доза - 65 мг/кг массы тела, но не более максимальной дозы для взрослых.

В связи с тем, что таблетки не имеют кишечнорастворимой оболочки, для предотвращения возникновения реакции гиперчувствительности и эрозивно-язвенных повреждений необходимо за час до приема Асафена принять препараты, снижающие секрецию (омепразол, антациды) или имеют гастропротекторное действие (кверцетин).

Дети

Противопоказано детям до 16 лет. Применение ацетилсалициловой кислоты детям в возрасте до 16 лет может вызвать тяжелые побочные эффекты, в том числе синдром Рея, одним из признаков которого является постоянное рвота (см. Раздел «Особенности применения»).

Передозировка

Симптомы тяжелого отравления могут развиваться медленно, например, в течение 12-24 часов после применения. После приема внутрь дозы ацетилсалициловой кислоты до 150 мг/кг массы тела возможно развитие интоксикации средней степени, а при применении дозы> 300 мг/кг массы тела - тяжелой степени.

Токсическое действие салицилатов возможна вследствие хронической интоксикации, в случае длительной терапии (применение более 100 мг/кг/сут более 2 дней может вызвать токсические эффекты) и в результате острой интоксикации, причиной которого может быть случайное применение, например, детьми или непредвиденное передозировки.

Хроническое отравление салицилатами может иметь скрытый характер, поскольку симптомы его неспецифические. Умеренная хроническая интоксикация наблюдается после повторных приемов больших доз.

Об острой интоксикации свидетельствует выраженное изменение кислотно-щелочного баланса, который может отличаться в зависимости от возраста и тяжести интоксикации. Частым проявлением интоксикации у детей является метаболический ацидоз.

Тяжесть состояния нельзя оценивать только на основании концентрации салицилатов в плазме крови. Абсорбция ацетилсалициловой кислоты может замедляться в связи с задержкой высвобождения желудка и формированием

конкрементов в желудке.

Симптомы.

Головная боль, тошнота, гипокальциемия или гипогликемия, кожная сыпь, головокружение, желудочно-кишечные кровотечения, угнетение тромбообразования в коагулопатии, сердечно-сосудистые расстройства (от аритмии, артериальной гипотензии к остановке сердца), тинит, нарушения зрения и слуха, тремор, спутанность сознания, гипертермия, усиленное потоотделение, гипервентиляция, нарушение кислотно-щелочного равновесия и электролитный дисбаланс, обезвоживание, кома и дыхательная недостаточность, вертиго, звон в ушах, глухота, лихорадка, рвота, учащенное дыхание, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, вялость.

Указанные симптомы можно контролировать снижением дозы.

Звон в ушах возможен при концентрации салицилатов в плазме крови выше 150-300 мкг/мл. Серьезные побочные реакции встречаются при концентрации салицилатов в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Симптомы тяжелого и острого отравления (вследствие передозировки): гипогликемия (преимущественно у детей), энцефалопатия, кома, гипотензия, отек легких, судороги, коагулопатия, отек головного мозга, нарушения сердечного ритма.

Лечение.

Через угрожающие жизни состояния вследствие тяжелой интоксикации следует немедленно принять все необходимые меры предосторожности: профилактика или снижение ресорбции, промывание желудка на ранних стадиях (до одного часа после приема), активированный уголь, контроль и соответствующая коррекция электролитов. Применение глюкозы. Бикарбонат натрия для коррекции ацидоза и для ускорения вывода (pH мочи> 8). Глицин: начальная доза - 8 г перорально, затем - 4 г каждые 2 часа в течение 16 часов. Возможна гемоперфузия или гемодиализ (необходимость применения может быть установлена в токсикологическом центре).

Побочные реакции

Много побочных реакций ацетилсалициловой кислоты дозозависимы. Ниже приведен перечень побочных реакций, о которых сообщалось как во время клинических испытаний так и в постмаркетинговый период.

Со стороны крови и кроветворения: удлинение времени кровотечения редко лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, пурпура, постгеморрагическая железодефицитная анемия, эозинофилия.

У пациентов с тяжелыми формами недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наблюдались гемолиз и гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто астма; редко: реакции гиперчувствительности, такие как эритематозные/экзематозные кожные реакции, крапивница, ринит, заложенность носа, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение артериального давления до состояния шока, зуд очень редко кожные реакции тяжелой степени, включая экссудативную мультиформную эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактический шок.

Со стороны метаболизма и питания: редкие: гипогликемия, железодефицитная анемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия.

Со стороны нервной системы: редко: головная боль, головокружение, тинит, нарушение зрения, сонливость, спутанность сознания.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые: микрокровотечения (70%), желудочные симптомы; нечасто диспепсия, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, изжога, неприятные ощущения и боль в животе редко - воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта редкие: желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы, в очень редких случаях могут привести к перфорации, с соответствующими клиническими симптомами и изменениями лабораторных параметров.

Гепатобилиарной системы: редкие: транзиторная печеночная недостаточность, печеночная дисфункция (например повышение уровня трансаминаз).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: сообщалось о нарушении функции почек и развитие острой почечной недостаточности.

Со стороны органов слуха: при применении препарата в больших дозах или при длительном применении возможны шум в ушах, преходящая потеря слуха.

Другие: потливость, жажда редкие: синдром Рея (см. раздел «Особенности применения»).

В редких случаях возможно возникновение гепатотоксичности у больных ревматоидным артритом и красная волчанка.

Угнетением агрегации тромбоцитов ацетилсалициловая кислота может вызвать кровотечения, такие как переоперационный геморрагии, гематомы, кровотечения из органов мочеполовой системы, носовые кровотечения, кровотечения из десен. Серьезные кровотечения, такие как церебральные геморрагии и кровотечение желудочно-кишечного тракта, - редкое явление. Имеются единичные сообщения о случаях, когда возникала угроза жизни (особенно у пациентов с неконтролируемой гипертензией и/или при одновременном применении антигемостатичних средств).

Геморрагии могут привести к острой и хронической постгеморрагической анемии/железодефицитной анемии (вследствие так называемой скрытой микрокровотечения) с соответствующими лабораторными проявлениями и клиническими симптомами, такими как астения, бледность кожи, гипоперфурия.

Желудочно-кишечные расстройства, такие как общие проявления и симптомы диспепсии, боли в эпигастральной области и абдоминальная боль в отдельных случаях - воспаление желудочно-кишечного тракта, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, которые могут в редких случаях вызвать желудочно-кишечные геморрагии и перфорации с соответствующими лабораторными показателями и клиническими проявлениями.

Реакции повышенной чувствительности с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями включают астматический состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как сыпь, отек, зуд, сердечно дыхательная недостаточность и очень редко - тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

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

Упаковка

По 90 таблеток во флаконе.

Категория отпуска

Без рецепта.

Производитель

Фармасайнс Инк.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.