

Состав

действующее вещество: валацикловир;

1 таблетка содержит валацикловира 500 мг в форме валацикловира гидрохлорида;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат, оболочка опадри голубая;

состав оболочки: индиго (Е 132), титана диоксид (Е 171), макрогол, полисорбат, гидроксипропилметилцеллюлоза.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: синего цвета продолговатые таблетки, покрытые оболочкой, с одной стороны отпечаток «VC» и «500», с другой - гладкие или гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Код АТХ J05A B11.

Фармакодинамика

Валацикловир - противовирусный препарат, L-валиновый эфир ацикловира, что является аналогом пуринового нуклеозида гуанина. В организме человека валацикловир быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин с помощью валацикловиригидролазы. Ацикловир является специфическим ингибитором вирусов герпеса с активностью *in vitro* против вирусов простого герпеса I и II типа, вируса *Varicella zoster*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна - Барра и вируса герпеса человека V и типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира. На первой стадии фосфорилирования необходима активность вирус-специфического фермента.

Для вируса простого герпеса, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна - Барра это вирусная тимидинкиназа (ТК), которая присутствует только в клетках, инфицированных вирусом. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется при цитомегаловирусной инфекции и опосредуется через продукт гена фосфаттрансферазы UL 97. Активация ацикловира специфическим вирусным

ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) осуществляется клеточными киназами. Ацикловира трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и инкорпорируется в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полного) разрыва цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

Резистентность к ацикловиру обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме. Иногда уменьшена чувствительность к ацикловиру обусловлена появлением штаммов вируса с нарушенной структурой вирусной ТК или ДНК-полимеразы.

Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

Широкое мониторирование клинических изолятов вируса простого герпеса и вируса *Varicella zoster* у пациентов, лечившихся ацикловиrom, позволило выяснить, что у пациентов с нормальным иммунитетом вирус с уменьшенной чувствительностью к ацикловиру встречается исключительно редко и не часто проявляется только у больных с тяжелым нарушением иммунитета, например, после трансплантации органов или у реципиентов костного мозга, при проведении химиотерапии злокачественных новообразований и ВИЧ-инфицированных.

Валацикловир ускоряет прекращение боли при лечении опоясывающего герпеса, уменьшает продолжительность болевого синдрома, а также количество больных с зостерасоцированным болю, в том числе с острой и постгерпетической невралгией.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с помощью валацикловира уменьшает риск острого отторжения трансплантата (больные после пересадки почек), частоту возникновения оппортунистических инфекций и других инфекций, вызванных вирусом герпеса (вирусом простого герпеса и вирусом *Herpes zoster*).

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема валацикловир хорошо всасывается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это преобразование, очевидно, происходит с помощью фермента валацикловиригидролазы, выделенным из печени человека. Биодоступность ацикловира при приеме 1 г валацикловира составляет 54% и не уменьшается во время приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не является дозозависимым. Скорость и степень абсорбции

уменьшается с увеличением дозы, вызывая к менее пропорциональному увеличению максимальной концентрации в пределах терапевтического увеличения доз и уменьшение биодоступности при применении доз, превышающих 500 мг. Максимальная концентрация ацикловира составляет 10-37 мкмоль (2,2-8,3 мкг/мл) после приема однократной дозы 250-2000 мг валацикловира здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, а медиана времени достижения этой концентрации составляет 1-2 часа. Максимальная концентрация валацикловира в плазме крови составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 минут и через 3 часа уменьшается ниже измеряемой количества. Фармакокинетические параметры валацикловира и ацикловира после однократного и повторного введения подобные.

Распределение. Связывание валацикловира с белками плазмы крови очень низкое - 15%. Проникновение в СМЖ (ЦСР), что определяется соотношением ЦСР/AUC плазмы крови - около 25% для ацикловира и метаболита 8-гидроксиацикловира и 2,5% для метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина.

Метаболизм

После приема внутрь валацикловир конвертируется в ацикловир и L-валин через метаболизм первого прохождения в кишечнике и/или печени. Небольшой степени ацикловир конвертируется в метаболиты 9-карбоксиметоксиметилгуанина с помощью алкоголь- и альдегид-дегидрогеназы и в 8-гидроксиацикловир с помощью альдегид оксидазы. Примерно 88% общей экспозиции препарата в плазме крови принадлежит ацикловира, 11% - 9-карбокси-метоксиметилгуанину и 1% - 8-гидроксиацикловиру. Ни валацикловир, ни ацикловир НЕ метаболизируются ферментами цитохрома P450.

Вывод. Период полувыведения ацикловира после однократного и многократного введения валацикловира пациентам с нормальной функцией почек составляет примерно 3 часа. Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина.

Особые группы пациентов.

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности период полувыведения ацикловира составляет примерно 14 часов.

Вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса существенно не меняют фармакокинетику ацикловира и валацикловира после перорального применения Валцику.

В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира во время поздних стадий беременности площадь под кривой «концентрация-время» ацикловира в фазе плато после применения валацикловира в дозе 1000 мг была примерно в 2 раза выше, чем после применения ацикловира перорально в дозе 1200 мг в сутки.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией фармакокинетические характеристики ацикловира после приема разовой или многократной дозы 1000 мг или 2000 мг валацикловира не изменялись по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, максимальная концентрация ацикловира равна или превышала таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели площади под кривой «концентрация-время» были значительно больше.

Показания

Лечение опоясывающего герпеса (*herpes zoster*).

Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес.

Лечение лабиального герпеса (губной лихорадки).

Превентивное лечение (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая генитальный герпес.

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении Валцику в качестве супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру или к любому компоненту, входящих в состав лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Каких-либо клинически значимых форм взаимодействия не выявлено.

Регулировать дозу валацикловира при назначении с дигоксином, антацидами, диуретиками группы тиазидов, циметидином или пробенецидом при нормальной функции почек не рекомендуется.

Ацикловир выводится преимущественно в неизмененном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые назначают одновременно и которые влияют на этот механизм выведения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме крови после применения валацикловира. При приеме циметидина или пробенецида, которые блокируют канальцевую секрецию, после приема валацикловира в дозе 1 г увеличивается площадь под кривой «концентрация-время» ацикловира и уменьшается его почечный клиренс, однако необходимость в изменении дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

По пациентов, получающих более высокие дозы валацикловира (4 г и более в сутки), следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с препаратами, которые конкурируют с ацикловиром за пути выведения, поскольку это может привести к повышению уровня в плазме крови одного или обоих препаратов и их метаболитов. При одновременном применении с мофетила микофенолатом (иммуносупрессорной препаратом, который применяется после пересадки органов) в плазме крови повышается уровень ацикловира и неактивного метаболита мофетила микофенолата.

Следует быть также осторожными (с мониторингом изменений функции почек) при одновременном назначении высоких доз валацикловира (4 г и больше) и других препаратов, влияющих на функцию почек (например циклоспорина, такролимуса).

Особенности применения

Гидратация.

Следует поддерживать адекватный уровень вводимой жидкости у пациентов с повышенным риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста.

Нарушение функции печени.

Нет необходимости в коррекции дозы больным с циррозом печени легкой или умеренной степени (синтезирующая функция печени сохранена).

Фармакокинетические данные при поздних стадиях цирроза (с нарушением синтезирующей функции печени и наличием признаков портальной гипертензии) свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозировки, однако клинический опыт ограничен.

Данных о применении более высоких доз препарата (4 мг и более в сутки) для лечения пациентов с заболеваниями печени нет. Поэтому необходимо с осторожностью назначать более высокие дозы таким больным. Специальных исследований по применению валацикловира при трансплантации печени не проводили, однако было установлено, что профилактика с помощью высоких доз ацикловира уменьшает частоту инфицирования и заболевания, вызванные цитомегаловирусом.

Нарушение функции почек.

Ацикловир, активный метаболит валацикловира, выводится почками, поэтому дозу валацикловира для пациентов с почечной недостаточностью следует уменьшить с учетом клиренса креатинина.

Пациенты с почечной недостаточностью находятся в повышенной группе риска развития неврологических осложнений и, с целью своевременного выявления, подлежат пристальному наблюдению. Как правило, эти осложнения обратные и исчезают после отмены препарата. Следует проявлять осторожность при назначении валацикловира пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, принимающим нефротоксические средства, поскольку это может увеличить риск развития нарушений функции почек и / или риск обратных побочных реакций со стороны нервной системы.

При лечении лабиального герпеса валацикловиrom особое внимание следует уделять пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью. Лечение не должно превышать 1 сутки (2 дозы по 2000 мг в течение 24 часов). Терапия более 1 дня не будет дополнительного клинического эффекта.

Пациенты пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста имеют сниженную функцию почек и нуждаются в коррекции дозы.

Для пациентов пожилого возраста дозу следует устанавливать по данным клиренса креатинина и поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

У пациентов с нарушениями функции почек и у пациентов пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, им необходимо тщательное наблюдение для выявления этих эффектов. По данным сообщений, такие реакции у большинства случаев обратимы после прекращения лечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса

Супрессивная терапия валацикловиром уменьшает риск передачи генитального герпеса. Она не излечивает герпетической инфекции, а также полностью не исключает риск передачи вируса. Дополнительно к терапии валацикловиром рекомендуется пациентам пользоваться барьерными средствами контрацепции.

Применение при лечении опоясывающего герпеса

При лечении больных, особенно с ослабленным иммунитетом, необходимо внимательно следить за клиническим ответом. Если ответ на лечение недостаточно, рекомендуется применение внутривенной противовирусной терапии. Пациентов с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением висцеральных органов, диссеминацией вируса, моторной нейропатии, энцефалитом и цереброваскулярными нарушениями следует лечить внутривенными противовирусными средствами.

Кроме того, пациентам с ослабленным иммунитетом, у которых герпетические поражения глаз или имеют высокий риск диссеминации болезни и поражения висцеральных органов, необходимо лечиться внутривенными противовирусными средствами.

Применение при цитомегаловирусной инфекции

Информация о эффективности препарата, полученная при лечении пациентов с высоким риском цитомегаловирусной инфекции с целью профилактики после трансплантации органов, показала, что валацикловир следует применять этим пациентам, если по причинам безопасности прекращено применение валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира, которое необходимо для профилактики цитомегаловирусной инфекции, может вызвать частое возникновение побочных реакций, включая нарушения со стороны нервной системы, по сравнению с применением низких доз, применяемых при других показаниях. Необходимо внимательно следить за функцией почек пациентов и проводить соответствующую коррекцию доз препарата.

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

Данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют, фармакология валацикловира не дает оснований ожидать каких негативное влияние. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем и другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных

эффектов препарата.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Данные о применении валацикловира в период беременности ограничены. Валацикловир для лечения беременных следует применять только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью

Ацикловир, главный метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. Во время применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Валацикловир применять внутрь независимо от приема пищи.

Лечение опоясывающего герпеса взрослым назначать по 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: пациенты с нормальным иммунитетом (взрослые): 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки при первичном течении, которое может быть тяжелым, в течение 5-10 дней при рецидивных случаях - в течение 3 или 5 дней.

Лечение следует начинать как можно раньше. Рецидивов форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, идеальным было бы применение препарата в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов. Валцик может предупредить развитие поражений при рецидивах инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, при условии начала лечения сразу же после появления первых симптомов заболевания.

Лечение лабиального герпеса (губной лихорадки): альтернативно, для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективной дозой является 2000 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки в течение 1 дня. Вторую дозу следует принять приблизительно через 12 часов (не ранее чем через 6 часов) после первой дозы. При таком режиме дозирования продолжительность лечения не более 1 дня, поскольку доказано, что длительное применение не увеличивает клиническую эффективность лечения. Лечение следует начинать при появлении первых ранних симптомов лабиального герпеса (ощущение пощипывания, зуд или жжение в области губ).

Превентивное лечение (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса:

- пациентам с нормальным иммунитетом (взрослые) назначать 500 мг (1 таблетка) препарата 1 раз в сутки;
- пациентам с иммунодефицитом (взрослые) назначать дозу 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки.

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса здоровому половому партнеру.

Взрослым гетеросексуалам с нормальным иммунитетом, имеют 9 или меньше обострений в год, назначать 500 мг 1 раз в сутки.

Данных об уменьшении передачи вируса генитального герпеса в других группах пациентов нет.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Взрослые и дети старше 12 лет препарат назначать в дозе 2000 мг (4 таблетки) 4 раза в сутки как можно раньше после трансплантации. При почечной недостаточности дозы уменьшаются (см. «Дозирование при нарушении функции почек»). Продолжительность лечения составляет обычно 90 дней, но может быть продлена для пациентов с высокой степенью риска.

Дозирование при нарушении функции почек.

Необходимо с осторожностью назначать валацикловир больным с нарушением функции почек и обязательно следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма. Режим дозирования зависит от клиренса креатинина и показаний и приведен в таблице.

Терапевтическое показания	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза
<i>Herpes zoster</i> (лечение) взрослых пациентов с нормальным иммунитетом и больных с иммунодефицитом	50 и больше	1 г 3 раза в сутки
	30-49	1 г 2 раза в сутки
	10-29	1 г 1 раз в сутки
	меньше 10	500 мг 1 раз в сутки

<i>Herpes simplex</i> (лечение) взрослых пациентов с нормальным иммунитетом	30 и больше	500 мг 2 раза в сутки
	меньше 30	500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes labialis</i> (лечение) дорослих пацієнтів із нормальним імунітетом	50 и больше	2 г 2 раза в сутки
	30-49	1 г 2 раза в сутки
	10-29	500 мг 2 раза в сутки
	меньше 10	500 мг 1 раз
<i>Herpes simplex</i> (предотвращения)		
взрослым пациентам с нормальным иммунитетом	30 и больше	500 мг 1 раз в сутки
	меньше 30	250* мг 1 раз в сутки
взрослым пациентам с иммунодефицитом	30 и больше	500 мг 2 раза в сутки
	меньше 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика цитомегаловирусной инфекции	75 и больше	2 г 4 раза в сутки
	50-75	1,5 г 4 раза в сутки
	25-50	1,5 г 3 раза в сутки
	10-25	1,5 г 2 раза в сутки
	меньше 10 або діаліз	1,5 г 1 раз в сутки

* Валацикловир применять в других лекарственных формах с возможностью такого дозирования (таблетки в дозе 250 мг).

Пациентам, находящимся на интермиттирующем гемодиализе, рекомендуется применять те же дозы, что и пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. Дозы следует назначать после проведения гемодиализа.

КК следует постоянно контролировать, особенно в периоды, когда функция почек может быстро изменяться, например сразу после трансплантации. Соответственно, следует менять дозу препарата.

Дозирование при нарушении функции печени

Необходимости в коррекции дозы больным с легкой или умеренной степенью цирроза нет необходимости (синтезирующая функция печени сохранена). Показатели фармакокинетики при поздних стадиях цирроза (с нарушением синтезирующей функции печени и наличием признаков портальной гипертензии) свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозировки, однако клинический опыт ограничен.

О применении высоких доз (4000 мг) в сутки см. в разделе «Особенности применения».

Дети

Данные по безопасности и эффективности применения препарата у детей в возрасте до 12 лет отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Доза препарата требует корректировки, чтобы избежать возможных нарушений функции почек (см. «Дозирование при нарушении функции почек»).

Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Пропущена доза.

В случае пропуска дозы ее следует принять сразу, если есть возможность. Однако, когда приближается время приема следующей дозы, необходимо перейти к регулярной схеме приема, а не компенсировать пропущенную дозу.

Дети

Применять детям старше 12 лет для профилактики цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Передозировка

Симптомы. При передозировке валацикловира сообщали о развитии острой почечной недостаточности и неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитации, потерю сознания и кому. Также наблюдались тошнота и рвота. Для предотвращения непреднамеренного передозирования следует быть осторожным при применении больших доз. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения пациентов с почечной недостаточностью и пациентов пожилого возраста,

которым не было соответственно уменьшено дозу.

Лечение. Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления проявлений токсичности. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из крови и поэтому может считаться оптимальным способом лечения в случае симптоматического передозировки валацикловира.

В случаях острой почечной недостаточности и анурии гемодиализ может быть эффективен.

Побочные реакции

При приеме валацикловира частыми побочными эффектами являются головная боль и тошнота. Среди более серьезных побочных действий были сообщения о тромботической тромбоцитопенической пурпуре/гемолитический уремический синдром, острая почечная недостаточность и неврологические нарушения.

В редких случаях сообщали о развитии неврологических осложнений. Пациенты пожилого возраста и больные с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития неврологических побочных реакций.

Побочные реакции, сведения о которых приведены ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте их возникновения. По частоте возникновения разделены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

По данным клинических исследований

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота.

По данным постлицензионные надзора

Со стороны крови: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения. Лейкопения главным образом наблюдается у пациентов с иммунодефицитом.

Со стороны иммунной системы: очень редко - острые аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Со стороны нервной системы: редко - головная боль, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей; очень редко - тремор, атаксия, дизартрия, судороги, энцефалопатия, кома, психотические симптомы.

Со стороны психики: редко - возбуждение, агрессивное поведение.

Вышеприведенные симптомы являются в большинстве случаев обратимыми и наблюдаются главным образом у пациентов с почечной недостаточностью или другими факторами риска. У больных после трансплантации органов, получающих препарат для профилактики цитомегаловирусной инфекции в высоких дозах (8 г в сутки), неврологические реакции возникают чаще, чем у пациентов, получающих низкие дозы.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота, дискомфорт в животе
нечасто - рвота, диарея.

Со стороны кожи: нечасто - сыпь, явления фотосенсибилизации; редко - зуд, крапивница, ангионевротический отек очень редко - экссудативная мультиформная эритема.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - нарушение функции почек, повышение креатинина очень редко - острая почечная недостаточность, боль в области проекции почек, гематурия (часто ассоциирована с другими нарушениями функции почек).

Боль в почках может быть ассоциирован с почечной недостаточностью.

Сообщалось об образовании преципитатов ацикловира в канальцах почек. Во время лечения следует обеспечить адекватный уровень приема жидкости (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны пищеварительной системы: очень редко - обратимое повышение уровня печеночных функциональных проб.

Периодически это описывается как гепатит.

Другие: есть сообщение о почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации) у тяжелых больных с иммунодефицитом, особенно у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, которые получали высокие дозы (8000 мг в сутки) валацикловира в течение длительного времени в клинических исследованиях. Эти же явления были замечены у пациентов с такими же заболеваниями, но которые не лечившихся валацикловиrom.

Показатели лабораторных исследований.

Влияние на показатели лабораторных исследований не установлен.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фармасайнс Инк./Pharmascience Inc.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.

Источник инструкции

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