

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

НО-ШПАЛГІН[□]
(NO-SPALGIN[□])

Склад:

діючі речовини: парацетамол, дротаверину гідрохлорид, кодеїну фосфат;

1 таблетка містить: парацетамолу 500 мг, дротаверину гідрохлориду 40 мг та кодеїну фосфату (у формі гемігідрату) 8 мг;

допоміжні речовини: повідон, заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат, кислота аскорбінова, кросповідон, тальк, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Код АТС N02B E51.

Клінічні характеристики.

Показання.

Полегшення болю слабкої та помірної інтенсивності, включаючи головний біль напруження (як гострі, так і хронічні форми).

Головний біль, спричинений втомою або виснаженням внаслідок гострого стресу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів препарату.

Тяжка ниркова або печінкова недостатність.

Тяжка серцева недостатність (синдром малого серцевого викиду).

Дихальна недостатність, бронхіальна астма у періоді загострення, утруднене відхаркування мокротиння, особливо у пізніх стадіях бронхолегеневого захворювання.

Пов'язана з інтоксикацією діарея та діарея, обумовлена псевдомембранозним колітом.

Паралітична кишкова непрохідність.

Під час лікування інгібіторами MAO та протягом 14 днів після відміни інгібіторів MAO.

Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.

Хронічний алкоголізм, наркотична залежність.

Травми голови, підвищений внутрішньочерепний тиск.

Головний біль, спричинений застосуванням лікарських засобів (аналгетиків, ерготаміну).

Вроджена гіпербілірубінемія.

Захворювання крові, виражена анемія, лейкопенія.

Бронхіальна астма, обструктивні захворювання дихальних шляхів.

Порушення серцевої провідності, ішемічна хвороба серця.

Епілепсія.

Гіпертиреоз.

Період після операцій на жовчних шляхах.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим. При головному болю рекомендується одноразовий прийом 1-2 таблеток. У разі необхідності цю дозу можна прийняти повторно не раніше ніж через 8 годин.

Протягом коротких (□ 3 днів) або тривалих курсів лікування не можна перевищувати максимальні добові дози (6 або 4 таблетки на добу відповідно). Застосування препарату більш 3 днів рекомендується здійснювати лише під медичним контролем. Під час тривалого застосування рекомендується контролювати кількість лейкоцитів і тромбоцитів у крові, рівні креатиніну та ферментів печінки у сироватці крові.

Для швидкого зняття болю рекомендується приймати таблетки до їди або через 2 години після прийому їжі.

Дітям. Досвід застосування у дітей відсутній.

Хворим літнього віку. У разі відсутності тяжкої ниркової або печінкової недостатності рекомендується звичайна для дорослих доза.

Побічні реакції.

Якщо препарат застосовувати у рекомендованих терапевтичних дозах, то побічні ефекти спостерігаються рідко. Побічні ефекти, які спостерігалися під час клінічних досліджень і були спричинені застосуванням препарату Но-шпалгін[®], розподілені за органами та системами: дуже поширені ($\square 1/10$), поширені ($\square 1/100$, $\square 1/10$), непоширені ($\square 1/1000$, $\square 1/100$), поодинокі ($\square 1/10000$, $\square 1/1000$), вкрай поодинокі ($\square 1/10000$), частота не відома (не піддається оцінці на підставі наявних даних).

Ураження шкіри та підшкірних тканин. У деяких осіб з підвищеною чутливістю можуть спостерігатися шкірні реакції, наприклад, висипання та почервоніння, пітливість, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозний висип, еритема.

Невідомо: мультиформна ексудативна еритема.

З боку серцево-судинної системи. Поодинокі: зниження артеріального тиску, прискорене серцебиття, брадикардія.

З боку нервової системи. Поодинокі: головний біль, запаморочення, сонливість, депресія, безсоння, вертиго, седація, ейфорія, дисфорія, порушення слуху.

Невідомо: пропасниця, озноб, підвищення температури тіла, слабкість. У випадку тривалого застосування у високих дозах можлива залежність.

З боку шлунково-кишкового тракту. Поодинокі: сухість у роті, нудота, блювання, запор. Вкрай поодинокі: панкреатит.

Невідомо: біль в епігастрії, диспепсія.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи. Поодинокі: алергічні реакції, включаючи реакції з боку кісткового мозку (агранулоцитоз, тромбоцитопенія).

Невідомо: анемія, сульфгемоглобінемія та метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, болі в серці), гемолітична анемія.

З боку імунної системи. Поодинокі: алергічні реакції (ангіоневротичний набряк, кропив'янка, висипання, свербіж) (див. розділ «Протипоказання»). Вкрай поодинокі: системні реакції гіперчутливості – астма, сінна гарячка, анафілаксія, висип на слизових оболонках, набряк слизової оболонки носа, транзиторна метгемоглобінемія. Частота невідома: анафілактичний шок, припливи, бронхоспазм, пригнічення дихання.

Метаболічні та аліментарні розлади. Невідомо: гіпоглікемія, яка може прогресувати до гіпоглікемічної коми.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. У високих дозах, особливо у випадку тривалого застосування, препарат може спричинити токсичне ураження печінки, цитолітичний гепатит, який може призвести до гострої печінкової недостатності; у дуже високих дозах – ушкодження печінки з летальним наслідком (необоротний некроз тканини). Ранні симптоми печінкової недостатності – блідий колір шкіри, втрата апетиту, блювання, підвищене потовиділення, нездужання.

Повідомлялося про спазм жовчних шляхів.

Повідомлялося про випадки підвищення рівнів печінкових ферментів, як правило, без розвитку жовтяниці.

З боку нирок та сечовидільних шляхів. Тривале застосування високих доз препарату може призвести до затримки сечі, ниркової недостатності.

З боку органів зору: міоз, порушення зору.

У випадку тривалого застосування у високих дозах можлива залежність.

Діти більш уразливі до пригнічення дихальної функції.

Передозування.

Симптоми та лікування передозування. У разі передозування препаратом пацієнт повинен знаходитися під ретельним спостереженням лікаря та отримувати симптоматичне і підтримуюче лікування.

Основні симптоми передозування кодеїну: нудота, блювання, недостатність кровообігу та пригнічення дихання. Рекомендується промивання шлунка та очищення кишечника за допомогою проносних засобів. При тяжкому ушкодженні центральної нервової системи може знадобитися штучна вентиляція легень і кисневе лікування, а також введення налоксону або налорфіну. Гостре пригнічення дихального центру може спричинити ціаноз, сповільнене дихання, сонливість, атаксію, рідше – набряк легень. Можливе виникнення задишки, апное, артеріальної гіпотензії, тахікардії, міозу, судом, колапсу, затримки

сечовиділення. Можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну. Лікування, контроль за життєво важливими функціями організму. У випадку застосування більше 350 мг кодеїну дорослим або більше 5 мг/кг маси тіла дітям, прийом активованого вугілля доцільний протягом першої години. Важливою додатковою процедурою є катетеризація сечового міхура та, якщо потрібно, призначення антибіотиків. У пацієнта, який прийняв надмірно високу дозу парацетамолу можуть виникнути такі ознаки ушкодження печінки, як печінковий цитоліз котрий може прогресувати до гепатоцелюлярної недостатності, метаболічного ацидозу, енцефалопатії, коми та летального наслідку. Підвищення рівнів печінкових трансаміназ, лактат дегідрогенази та білірубіну з зменшенням протромбінового часу можуть проявлятися через 12-48 годин після передозування. Зміни, які відбуваються у клітинах печінки в результаті передозування, виникають внаслідок накопичення дуже токсичних проміжних продуктів метаболізму. При передозуванні призначення антидотів (наприклад, N-ацетилцистеїн або метіонін) чинить захисний вплив на печінку. Ранніми симптомами передозування є блідий колір шкіри, анорексія, нудота, блювання, абдомінальний біль, які проявляються лише впродовж перших 24 годин після передозування парацетамолом. При передозуванні можливе виникнення панкреатиту та гострої ниркової недостатності. Гостра ниркова недостатність з гострим некрозом каналців може розвинути навіть за відсутності тяжкого ураження нирок; на цей стан можуть вказувати біль у попереку, гематурія, протейнурія. Відзначали також серцеву аритмію та порушення метаболізму глюкози. Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли препарату більше ніж 150 мг /кг маси тіла. При значному передозуванні дротаверину спостерігалися порушення серцевого ритму та провідності, в тому числі повна блокада пучка Гіса та зупинка серця, які можуть бути летальними.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Доступна обмежена кількість даних про застосування препарату вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах не продемонстрували прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність і розвиток ембріона/плода. Незважаючи на це, слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам.

Незважаючи на те, що всі діючі речовини препарату Но-шпалгин[□] з клінічною метою застосовувалися протягом багатьох років, і при цьому будь-яких негативних впливів на плід не спостерігалось, необхідно уникати його застосування у період вагітності (особливо у I триместрі).

Застосування кодеїну може призвести до пригнічення дихального центру або до синдрому відміни у новонароджених чиї матері застосовували кодєн у III триместрі вагітності.

Як метод перестороги, застосування препарату Но-Шпалгин[□] потрібно уникати у третьому III вагітності та при пологах.

У більш схильних до алергічних реакцій пацієнток можлива поява реакцій гіперчутливості, наприклад, почервоніння шкіри, висипання.

Годування груддю. Досліджень на тваринах з вивчення екскреції дротаверину у грудне молоко не проводилося, тому препарат Но-Шпалгин[□] протипоказаний в період годування груддю.

Кодеїн під дією цитохрому P450 2D6 (CYP2D6) частково метаболізується до морфіну, який екскретується у грудне молоко. Якщо матері, які вигодовують дитину груддю, є ультрашвидкими метаболізаторами за ферментом CYP2D6, у їхньому грудному молоці можуть бути більш високі рівні морфіну. Це може призводити до симптомів опіоїдної токсичності як у матері, так і у немовляти, що вигодовується її молоком. Небезпечні для життя побічні ефекти або випадки смерті новонароджених дітей можуть траплятися навіть при застосуванні препарату в терапевтичних дозах.

Фертильність

Немає інформації щодо впливу на людську фертильність.

Діти. Досвід застосування у дітей відсутній.

Особливості застосування.

Парацетамол часто є аналгетиком вибору, особливо для хворих, яким протипоказані саліцилати, тому в таких випадках Но-шпалгин[□] можна застосовувати як аналгетик.

Якщо необхідно швидко зняти біль, не слід приймати препарат разом з їжею.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Не рекомендується одночасне застосування з іншим препаратом, який містить парацетамол.

Не застосовувати одночасно інші препарати, що містять кодеїн. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам при станах, які можуть бути погіршені застосуванням опіоїдів, зокрема при депресії, захворюваннях органів дихання; пацієнтам з гіпертрофією простати, із запальними або обструктивними захворюваннями шлунка.

Під час застосування препарату та протягом періоду його дії заборонене вживання алкоголю.

Можливе виникнення гепатотоксичності при застосуванні парацетамолу, навіть в терапевтичних дозах, впродовж короткого курсу лікування та у пацієнтів без існуючих порушень з боку печінки (див. розділ «Побічні реакції»). У разі ниркової чи печінкової недостатності дозу слід підбирати індивідуально залежно від ступеня недостатності.

Застосування протягом більше 3 днів рекомендується здійснювати лише під медичним контролем.

У випадку тривалого лікування (більше 3 днів) та/або застосування максимальних доз необхідно контролювати рівень ферментів печінки та лабораторні показники крові (можуть спостерігатися печінкова та ниркова недостатність, зміни у лабораторних показниках крові).

Клінічні та лабораторні ознаки гепатотоксичного ефекту з'являються між 48 та 72 годинами після прийому препарату.

Для хворих, які проходять довготривалий курс лікування пероральними антикоагулянтами, Но-шпалгин[®] рекомендується застосовувати лише у разі необхідності, для короткотривалого курсу знеболення. У хворих, які одночасно з антикоагулянтами регулярно приймали парацетамол, спостерігався підвищений ризик виникнення кровотеч.

Пацієнти з прискореним метаболізмом. Пацієнти з прискореним метаболізмом опіатів/кодеїну мають підвищений ризик виникнення опіоїдної токсичності, навіть при застосуванні найменших доз. Симптоми опіоїдної токсичності включають нудоту, блювання, запор, відсутність апетиту та пригнічення дихального центру.

Оскільки препарат містить дротаверин, необхідна особлива обережність при його застосуванні у разі наявності артеріальної гіпотензії.

Оскільки засіб містить кодеїн, його слід застосовувати під медичним контролем через можливість поодиноких випадків формування залежності.

Після припинення лікування, якщо препарат застосовували тривалий час, може спостерігатися синдром відміни (збудження, безсоння).

Під час довготривалого застосування існує ризик виникнення запору. Потрібно оцінювати співвідношення ризик/користь при хронічних бронхолегеневих захворюваннях, астмі у стадії загострення, запальних захворюваннях кишечника (ризик токсичного мегаколону).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат може спричиняти запаморочення, сонливість, порушення зору. Хворі повинні бути попереджені, що у разі виникнення у них цих побічних явищ їм не можна керувати автотранспортом або виконувати роботу, що потребує концентрації уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З особливою обережністю слід застосовувати препарат з переліченими нижче лікарськими засобами.

Через вміст у складі препарату дротаверину. Інгібітори ферменту фосфодіестерази, такі як папаверин, знижують ефективність дії леводопи (препарату для лікування хвороби Паркінсона). При одночасному застосуванні дротаверину з леводопою антипаркінсонічний ефект знижується, а прояви ригідності та тремору можуть посилюватися.

Через вміст у складі препарату парацетамолу. При одночасному застосуванні з речовинами, які є індукторами печінкових ферментів (саліциламідом, барбітуратами, протиепілептичними препаратами, трициклічними антидепресантами, алкоголем, рифампіцином) рівень токсичних метаболітів парацетамолу може збільшуватися.

При одночасному застосуванні разом з хлорамфеніколом період напіввиведення останнього подовжується та зростає його токсичність.

У разі одночасного застосування з пероральними антикоагулянтами протромбінний час подовжується та підвищується ризик виникнення кровотеч.

Одночасне застосування разом з доксорубіцином підвищує ризик токсичного ураження печінки.

Метоклопрамід та домперидон збільшують, а холестирамін знижує абсорбцію парацетамолу.

Високі дози парацетамолу можуть знижувати дію інсуліну.

Парацетамол може підвищувати абсорбцію іонів заліза Fe(II).

Через вміст у складі препарату кодеїну. Пригнічувальна дія кодеїну на центральну нервову систему може посилюватися іншими препаратами, які мають пригнічувальну дію на ЦНС, такими як *анестетики, анксиолітики, снодійні препарати, трициклічні антидепресанти та антипсихотичні препарати.*

Кодеїн може посилювати ефект *алкоголю* на центральну нервову систему.

Циклізин може перешкоджати прояву позитивного впливу опіодів на гемодинаміку.

Циметидин інгібує метаболізм деяких опіодів, тому *антагоністи H₂-рецепторів гістаміну* можуть посилювати ефект кодеїну.

Опіоїди можуть, у свою чергу, змінювати активність інших сполук, наприклад, через вплив на шлунково-кишковий тракт вони можуть затримувати абсорбцію, як у випадку з *мексилетином*, або перешкоджати прояву активності *цизаприду, метоклопраміду* чи *домперидону*.

Ритонавір та, можливо, інші інгібітори *VІІІ-протеази* можуть збільшувати площу під фармакокінетичною кривою (AUC) деяких опіодів.

Знеболювальний ефект препарату посилюються метаксалонам. Одночасне застосування еритроміцину та метаксалона з кодеїном може призводити до транзиторного екстрапірамідного синдрому. Знеболювальний ефект кодеїну посилюється тимолептиками групи інгібіторів MAO, фізостигміном і неостигміном.

Знеболювальний ефект кодеїну зменшується налоксоном, налорфіном (антидоти у випадку інтоксикації) та пентазоцином. Кодеїн посилює знеболювальний ефект анальгетиків-антипіретиків. Одночасне застосування кодеїну з депресантами ЦНС може потенціювати їхній ефект. Якщо кодеїн призначати разом із антихолінергетиками, існує ризик розвитку тяжкого запору та паралітичної непрохідності кишечника і затримки виведення сечі; при одночасному застосуванні кодеїну з лікарськими засобами для лікування діареї існує ризик персистуючого запору; у той час як при одночасному застосуванні кодеїну та антигіпертензивних засобів існує ймовірність потенціювання їхнього гіпотензивного ефекту. Призначення кодеїну разом із іншими наркотичними анальгетиками може посилювати пригнічення ЦНС та пригнічення дихального центру. Одночасне застосування із бупренорфіном може ослаблювати терапевтичний ефект кодеїну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Анальгетичний та жарознижувальний ефекти парацетамолу пов'язані переважно з інгібуванням синтезу простагландинів у центральній нервовій системі, та, меншою мірою, з його периферичною дією, що пов'язана з блокуванням синтезу або дії простагландинів та інших речовин, які стимулюють больові рецептори.

Дротаверин – похідний ізохіноліну, чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру шляхом пригнічення ферменту фосфодіестерази IV (ФДЕ IV), що спричиняє збільшення концентрації цАМФ, яка інактивує легкий ланцюг ферменту кінази міозину (ЛЛКМ), що призводить до розслаблення гладких м'язів незалежно від типу автономної іннервації.

Кодеїн – центрально діючий анальгетик, який діє через μ і κ рецептори, що беруть участь у передачі болю в центральній нервовій системі.

Ефективність та безпека комбінації. З метою порівняння ефективності застосування цієї комбінації з ефективністю парацетамолу окремо було здійснене багатоцентрове, рандомізоване, порівняльне, подвійне сліпе дослідження (фаза III) з подвійним контролем і з паралельними групами.

Проведений аналіз показав, що призначення комбінації було на 9,8 % ефективнішим, ніж призначення парацетамолу у якості монотерапії; комбінація протягом 2 годин достовірно знімала біль у 62,4 % випадків, тоді як парацетамол призводив до повного зникнення болю лише у 52,6 % випадків. Аналіз даних протоколу досліджень показав, що застосування препарату Но-шпалгин[®] було успішним у 64,5 % випадків, а для парацетамолу – у 55,9 % відповідно. Відмінності були суттєві.

Повідомлень про серйозні побічні ефекти не було. Що ж до незначних побічних ефектів, то між двома досліджуваними групами значних відмінностей не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Численними дослідженнями доведено, що парацетамол та кодеїн при одночасному застосуванні не впливають на фармакокінетику один одного. При повторному застосуванні фармакокінетика кожного з них не змінюється.

Парацетамол після перорального застосування швидко та повністю абсорбується у тонкій кишці; його максимальна концентрація у плазмі досягається через 30-90 хв, період напіввиведення з плазми становить

близько 2 годин. Він слабо зв'язується з білками плазми та еритроцитами; його розподіл є швидким та рівномірним. Парацетамол метаболізується у печінці; його метаболіти виводяться шляхом клубочкової фільтрації. Він екскретується із сечею у вигляді глюкуроніду та сульфату (приблизно 85 %) або у незміненому вигляді (2-3 %). Близько 10 % отриманої дози детоксифікується глютаціоном у печінці.

Кодеїну фосфат після перорального застосування швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті; його максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 1 годину, період напіввиведення з плазми становить близько 2,5-3,5 години. Він помірно зв'язується з білками плазми; його розподіл є швидким і він акумулюється у нирках, легенях, печінці та скелетних м'язах, але в головному мозку не акумулюється. Кодеїн проникає крізь плаценту та у грудне молоко. Він швидко метаболізується у печінці до морфіну та норкодеїну. Кодеїн та його метаболіти екскретуються здебільшого у формі глюкуронідів нирками; протягом 24 годин нирками виводиться 86 % застосованої дози.

Дротаверин після перорального застосування абсорбується швидко і повністю. Його максимальна концентрація у плазмі досягається через 45-60 хв після перорального застосування; 95-98 % дротаверину зв'язується з білками плазми крові, здебільшого з альбуміном, α_1 - та α_2 -глобулінами. Його період напіввиведення з плазми становить 2,4 години, а біологічний період напіввиведення – від 8 до 10 годин. Дротаверин акумулюється у центральній нервовій системі, жировій тканині, міокарді, нирках і легенях, а також проходить крізь плаценту. Він метаболізується у печінці, більше 50 % виводиться із сечею та близько 30 % – з калом. Парацетамол і дротаверин не взаємодіють на рівні зв'язування з білками. У дослідженні *in vitro* було показано, що парацетамол (у кількості, що відповідає терапевтичним дозам) не пригнічує метаболізм дротаверину специфічно, але у 2-7 разів збільшує період його існування у незміненої формі. Тому можливо, що він також пригнічує метаболізм дротаверину *in vivo*.

Дослідження взаємодії діючих речовин, що входять до складу препарату. Згідно з даними відкритого, з паралельними групами рандомізованого пілотного (фаза I) клінічного дослідження, застосування діючих речовин як окремо, так і в комбінації (8 мг кодеїну, 40 мг дротаверину і 500 мг парацетамолу) було безпечним та добре переносилося здоровими чоловіками-добровольцями. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося, спостерігалось 5 нетяжких побічних ефектів, але лише 2 з них, імовірно, були пов'язані із застосуванням цієї комбінації та зі взяттям крові на аналіз (тимчасово позитивний результат проби Ромберга та поверхневий флебіт передпліччя).

Фармакокінетичні дослідження показали, що стадія насичення досягається на шосту добу при застосуванні комбінації 1 раз на добу, а при застосуванні подвійної дози – на третю добу. Комбінація кодеїн-дротаверин-парацетамол збільшує значення площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та C_{max} для дротаверину, тобто застосування комбінації поліпшує відносну біодоступність дротаверину. Значення C_{max} становили від 132 до 171 нг/мл, AUC_{0-24} – від 463,4 до 830,2 нг/год/мл. Ці дані свідчать про те, що знеболювальна дія стає ефективнішою, а її тривалість – дещо більшою.

Те саме було виявлено і для парацетамолу. Комбінація збільшує значення AUC та значно зменшує кліренс. Згідно з результатами дослідження, значення C_{max} становили від 5495 до 6752 нг/мл, AUC_{0-24} – від 21760,8 до 26524,7 нг/год/мл, а показники кліренсу були у межах від 356 до 418 мл/хв.

Проведені попередні експерименти та кінетичні дослідження показали, що кодеїн не взаємодіє ні з дротаверином, ні з парацетамолом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: бежевого кольору, мармурові видовжені таблетки з лініями розлому з обох боків.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 30 °С.

Упаковка. № 12 (6x2): по 6 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ХІНОІН Завод Фармацевтичних та Хімічних Продуктів Прайвіт Ко. Лтд., Угорщина/CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd., Hungary.

Місцезнаходження. 2112 Верешедьхаз, Леваї у. 5, Угорщина/2112 Veresegyhaz, Levai u.5, Hungary.

Заявник. «Санофі-Авентіс Україна», Україна/Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.