

ВРiС  
ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
19.04.2016 № 430  
Реєстраційне посвідчення  
№ УА/5860/01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИД**  
(AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE)

**Склад:**

діюча речовина: амітриптиліну гідрохлорид;

1 таблетка містить амітриптиліну гідрохлориду 25 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого кольору з плоскою поверхнею та фаскою.

**Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код ATX N06A A09.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка**

Амітриптилін являє собою трициклічний антидепресант. Амітриптилін є третинним аміном, посідає центральне місце серед трициклічних антидепресантів, оскільки він приблизно рівною мірою активний *in vivo* як інгібітор захоплення серотоніну і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями. Основний метаболіт сполуки нортріптилін є відносно сильнішим інгібітором захоплення норадреналіну, однак також блокує і захоплення серотоніну. Амітриптилін має досить сильні антихолінергічні, антигістамінергічні і седативні властивості і потенціює також ефекти катехоламінів. Пригнічення фази сну із швидким рухом очей (ШРО) вважається ознакою антидепресантної активності. Трициклічні антидепресанти, так само як і селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну та інгібіторів моноамінооксидази, пригнічують фазу ШРО та посилюють глибокий повільнохвильовий сон.

Амітриптилін підвищує патологічно знижений рівень настрою.

Завдяки своїй седативній дії амітриптилін має особливе значення у терапії при депресіях, що супроводжуються тривогою, збудженням, занепокоєнням і порушеннями сну. Антидепресивний ефект розвивається через 2-4 тижні терапії, седативний ефект при цьому не знижується.

Аналгетичний ефект препарату не пов'язаний з антидепресантним, оскільки аналгезія настає значно раніше, ніж будь-які зміни настрою, і нерідко в результаті прийому значно меншої дози, ніж це потрібно для забезпечення зміни настрою. Можливо ефективно лікувати нічний енурез.

**Фармакокінетика**

**Абсорбція.** Пероральний прийом препарату у таблетках зумовлює досягнення максимального рівня у сироватці крові приблизно через 4 години.

**Розподіл.** Зв'язування з протеїнами плазми крові становить приблизно 95 %. Амітриптилін і його основний метаболіт нортріптилін проникають крізь плацентарний бар'єр.

**Біотрансформація.** Метаболізм амітриптиліну відбувається переважно шляхом диметилювання (CYP2C19, CYP3A) та гідроксилювання (CYP2D6) з наступною

кон'югацією з глюкуроновою кислотою. При цьому метаболізм характеризується генетично зумовленим поліморфізмом. Основним активним метаболітом є вторинний амін нортриптилін. Нортриптилін являє собою більш потужний інгібітор захоплення норадреналіну, ніж серотоніну, тоді як амітриптилін однаковою мірою успішно пригнічує захоплення обох нейромедіаторів.

Елімінація. Період напіввиведення становить приблизно 25 годин.

Екскреція відбувається переважно із сечою. Виведення амітриптиліну у незміненому стані нирками є незначним (приблизно 2 %).

У матерів, які годують немовлят грудю, амітриптилін і нортриптилін проникають у невеликих кількостях у грудне молоко. Співвідношення концентрації у молоці і сироватці крові у жінок становить 1:2.

Стабільні сумарні рівні вмісту амітриптиліну і нортриптиліну у плазмі досягаються в більшості пацієнтів протягом 1 тижня. У такому стані рівень у плазмі представлений протягом доби приблизно однаково амітриптиліном і нортриптиліном під час лікування з використанням звичайних таблеток препарату 3 рази на добу.

У пацієнтів літнього віку встановлений тривалиший період напіввиведення внаслідок менш інтенсивного метаболізму.

Ураження печінки певного ступеня тяжкості здатне обмежити печінковий метаболізм, що зумовлює більший вміст препарату у плазмі крові.

Ниркова недостатність не впливає на кінетику препарату.

Поліморфізм. Метаболізм препарату залежить від генетичного поліморфізму (ізоензимів CYP2D6 і CYP2C19).

### Клінічні характеристики.

#### Показання.

Тяжка депресія, особливо з характерними рисами тривожності, збудження та розладів сну. Депресивні стани у хворих на шизофренію препарат застосовують у комбінації з нейролептиком для попередження загострення галюцинацій і параноїдної манії. Хронічний бальсовий синдром. Нічний енурез за умови відсутності органічної патології.

#### Протипоказання.

Гіперчутливість до амітриптиліну або до будь-якого зі складових препарату. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Будь-якого роду блокади або порушення ритму серця, а також недостатність коронарних артерій. Одночасне лікування із застосуванням IMAO (інгібіторів моноаміноксидази) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне призначення амітриптиліну та інгібіторів МАО може зумовити розвиток серотонінового синдрому (посedнання симптомів, таких як тривожне збудження, сплутаність свідомості, тремор, міоклонус і гіпертермія). Лікування із застосуванням амітриптиліну можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому необоротних неселективних IMAO, а також не менш ніж через 1 добу після припинення застосування препаратів оборотної дії моклобеміду і селегіліну. Лікування із застосуванням IMAO можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому амітриптиліну.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

##### Фармакодинамічні властивості

##### Протипоказані комбінації

Інгібітори МАО (неселективні, а також селективні А [моклобемід] і В [селегілін]) – ризик серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

##### Небажані комбінації

Симпатоміметичні засоби: амітриптилін здатен потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину і фенілпропаноламіну.

Блокатори адренергічних нейронів: трициклічні антидепресанти можуть перешкоджати антигіпертензивним ефектам гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину і метилдопи. Рекомендується переглянути усю схему антигіпертензивної терапії під час лікування з використанням трициклічних антидепресантів.

Антихолінергічні засоби: трициклічні антидепресанти здатні потенціювати ефекти таких лікарських засобів стосовно очей, центральної нервової системи, кишечнику і сечового міхура; слід уникати одночасного з ними застосування через підвищений ризик паралітичної кишкової непрохідності, гіперпрексії тощо.

Лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT електрокардіограми, в тому числі протиаритмічні препарати (хінідин), антигістамінні (астемізол та терфенадин), деякі антипсихотичні ліки (зокрема пімозид та сертіндол), цизаприд, галофантрин та сotalол збільшують імовірність шлуночкових аритмій у разі прийому разом з трициклічними антидепресантами.

Протигрибкові засоби, такі як флуконазол і тербінафін, зумовлюють збільшення концентрації в сироватці крові трициклічних антидепресантів і вираженості супутньої токсичності. Бувають випадки втрати свідомості та виникнення хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії.

Депресанти центральної нервової системи: амітриптилін здатний посилювати ефекти алкоголю, барбітуратів та інших засобів пригнічення центральної нервової системи.

#### Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших медикаментозних засобів на фармакокінетику трициклічних антидепресантів

Трициклічні антидепресанти, включаючи амітриптилін, метаболізуються ізоензимом CYP2D6 цитохрому P450 печінки. CYP2D6 характеризується поліморфізмом у популяції, і його активність може пригнічуватися багатьма психотропними, а також іншими лікарськими засобами, наприклад нейролептиками, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, за винятком циталопраму (який є дуже слабким інгібітором ізоензиму), блокаторами β-адренорецепторів, а також протиаритмічними засобами. Також беруть участь у метаболізмі амітриптиліну ізоензимами CYP2C19 і CYP3A.

Барбітурати, так само як і інші стимулятори ензимів, наприклад рифампіцин та карбамазепін, можуть посилювати метаболізм і тим самим зумовлювати зниження вмісту трициклічних антидепресантів у плазмі крові і зменшення антидепресантного ефекту.

Циметидин і метилфенідат, а також препарати блокаторів кальцієвих каналів підвищують рівні трициклічних сполук у плазмі і відповідну токсичність.

Трициклічні антидепресанти і нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного; це може привести до зниження судомного порога і появи судом. Може бути необхідною корекція доз зазначених лікарських засобів.

Такі протигрибкові засоби, як флуконазол і тербінафін, збільшували сироваткові рівні амітриптиліну і нортріптиліну. У присутності етанолу вільні плазмові концентрації амітриптиліну і концентрації нортріптиліну були збільшені.

#### Особливості застосування.

Амітриптилін не слід призначати одночасно з IMAO (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При застосуванні високих доз препарату зростає імовірність розвитку порушень ритму серця і тяжкої артеріальної гіпотензії. Розвиток таких станів можливий також при застосуванні звичайних доз у хворих з уже наявними захворюваннями серця.

Амітриптилін слід призначати з обережністю хворим із судомними розладами, затримкою сечі, гіпертрофією передміхурової залози, гіпертиреозом, при наявності параноїдних симптомів, а також пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки або серцево-судинної системи.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїциду. Такий ризик може існувати аж до

8/1

досягнення стійкої ремісії і виникати спонтанно протягом курсу терапії. Оскільки поліпшення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або довше, пацієнти повинні бути під пильним контролем, поки таке поліпшення не відбувається. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик самогубства посилюється на початкових етапах одужання. Пацієнти в анамнезі яких є суїциdalні події, суїциdalні думки, як відомо, мають більший ризик суїциду і потребують ретельного моніторингу стану під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик суїциdalної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Уважний нагляд за пацієнтами, зокрема за тими, які мають високий ризик, повинен супроводжувати лікарську терапію, особливо на початку лікування та після зміни дози. Пацієнти (і їхні піклувальники) повинні бути попереджені про необхідність моніторингу щодо будь-якого клінічного погіршення, суїциdalної поведінки, думок і незвичайних змін у поведінці та звернення за медичною допомогою, якщо ці симптоми присутні. Хворі зі склонністю до суїциду не повинні мати доступ до великої кількості лікарських засобів.

Особлива увага потрібна у разі призначення амітріптиліну хворим на гіпертиреоз або ж тим, хто приймає препарати тиреоїдних гормонів, оскільки можливий розвиток аритмій серця.

Хворі літнього віку особливо склонні до розвитку постуральної гіпотензії під час лікування амітріптиліном.

У хворих, які страждають на маніакально-депресивні розлади, можливий перехід захворювання до маніакальної фази; з моменту початку маніакальної фази захворювання пацієнта необхідно припинити терапію амітріптиліном.

При застосуванні амітріптиліну з приводу депресивного компонента шизофренії можливе посилення психотичних симптомів. Амітріптилін слід призначати у комбінації з нейролептиками.

У пацієнтів з рідкісним станом малої глибини і вузького кута передньої камери ока можливе провокування нападів гострої глаукоми внаслідок дилатації зіниці.

Застосування анестетиків на тлі терапії три-/тетрациклічними антидепресантами збільшує ризик аритмій і артеріальної гіпотензії. По можливості необхідно припинити застосування амітріптиліну за кілька діб до хірургічного втручання. При неминучості невідкладного оперативного втручання обов'язковим є інформування анестезіолога про лікування амітріптиліном.

Як і інші психотропні засоби, амітріптилін здатний змінювати чутливість організму до інсулуїн і глукози, що потребує корекції протидіабетичної терапії у хворих на цукровий діабет; крім того, депресивне захворювання може проявлятися змінами балансу глукози в організмі пацієнта.

Повідомляється про випадки гіперпрексії на фоні застосування трициклічних антидепресантів у разі призначення одночасно з антихолінергічними або нейролептичними лікарськими засобами, особливо при спекотній погоді.

Раптове припинення терапії після тривалого лікування здатне спричинити симптоми відміни у вигляді головного болю, нездужання, безсоння і дратівливості. Такі симптоми не є ознаками медикаментозної залежності.

**Допоміжні речовини:** таблетки препарату містять лактозу, моногідрат. Хворим з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глукозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

#### *Застосування у період вагітності або годування грудю.*

Амітріптилін не призначати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода. Призначення високих доз трициклічних антидепресантів протягом III триместру вагітності може спричинити

нейроповедінкові порушення у новонароджених. У новонароджених, матері яких приймали препарат під час вагітності, встановлено лише випадки сонливості, як результат впливу амітриптиліну, та затримки сечі, як результат впливу нортриптиліну (метаболіт амітриптиліну).

Препарат виявляється у грудному молоці в низьких концентраціях, тому його вплив на немовля при вживанні терапевтичних доз є маломовірним. Отримувана дитиною доза становить приблизно 2 % від дози матері у співвідношенні до маси дитини (у мг/кг). За умови клінічної необхідності протягом терапії амітриптиліном годування груддю можна продовжувати, але рекомендується спостереження за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Амітриптилін є седативним лікарським засобом. У пацієнта, який отримує психотропний препарат, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що обумовлює небезпеку та заборону керувати автомобілем і працювати з механічним устаткуванням.

#### *Спосіб застосування та дози.*

*Депресія.* Лікування слід розпочинати з низьких доз із поступовим їх підвищеннем при ретельному спостереженні клінічного ефекту і ознак чутливості до лікарського засобу. Дози понад 150 мг/добу (до 225 мг/добу, а інколи – до 300 мг/добу) слід застосовувати в умовах стаціонару.

*Дорослі:* спочатку 25 мг 3 рази на добу з поступовим підвищеннем при необхідності на 25 мг кожного другого дня до 150 мг на добу (зрідка – до 225-300 мг/добу в умовах стаціонару).

Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

*Пацієнти віком від 65 років:* спочатку 10 мг тричі на добу з поступовим підвищеннем при необхідності кожного другого дня до 100-150 мг на добу. Додаткову дозу зазвичай застосовують ввечері. Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

*Тривалість терапії.* Антидепресантний ефект зазвичай розвивається протягом 2-4 тижнів. Лікування антидепресантами має симптоматичний характер і тому має проводитися протягом відповідного проміжку часу, зазвичай до 6 місяців після одужання з метою профілактики рецидиву. Для хворих на рецидивуючу (уніполярну) депресію підтримуюча терапія може бути необхідною протягом кількох років для запобігання нових епізодів.

#### *Хронічний бальзамічний синдром.*

*Дорослі.* Спочатку 25 мг увечері. Дозу можна поступово збільшити відповідно до ефекту терапії до 100 мг увечері.

*Лікування хворих літнього віку* слід розпочинати приблизно з половини рекомендованої дози.

#### *Нічний енурез.*

Діти віком 7-12 років – 25 мг; діти віком від 12 років – 50 мг за 0,5-1 годину до сну.

Тривалість терапії – не більше 3 місяців.

*Зниження функції нирок:* пацієнтам зі зниженою функцією нирок амітриптилін можна призначати у звичайних дозах.

*Зниження функції печінки:* рекомендується обережний підбір дози і, якщо можливо, визначення вмісту препарату у сироватці крові.

*Метод застосування:* збільшення дози зазвичай здійснюють за рахунок прийому препарату у вечірній час або перед відходом до сну. При підтримуючій терапії загальну добову дозу можна приймати одноразово, переважно перед сном. Таблетки слід проковтувати, запиваючи водою.

*Протипоказання лікування:* у разі припинення лікування слід протягом кількох тижнів

поступово зменшувати дозу препарату.

### *Діти.*

Амітріптилін не рекомендується для лікування депресії у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності. Лікування амітріптиліном пов'язують з ризиком кардіоваскулярних побічних явищ у всіх вікових групах.

Амітріптилін застосовують дітям віком від 7 років для лікування нічного енурезу за умови відсутності органічної патології.

### *Передозування.*

#### *Симптоми*

Симптоми можуть з'явитися поволі і замасковано, однак часом різко та раптово. Спочатку спостерігається сонливість або збудження та галюцинації. Антихолінергічні симптоми представлені мідріазом, тахікардією, затримкою сечі, сухістю слизових оболонок та пригніченням моторики кишечнику. Можливі судоми, пропасиння, раптовий розвиток пригнічення центральної нервої системи. Пригнічення свідомості прогресує у кому з пригніченням дихальної функції.

Кардіальні симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, тріпотіння-мерехтіння, фібриляція шлуночків). На ЕКГ виявляється подовжений інтервал PR, розширення комплексу QRS, подовження QT, розширення або інверсія зубця Т, депресія сегмента ST, а також різного ступеня серцеві блокади аж до зупинки серця. Розширення комплексу QRS зазвичай чітко корелює із тяжкістю токсичності після гострого перевищення дози. Розвивається серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок. Наростає метаболічний ацидоз, гіпокаліємія. Після пробудження знову можливі сплутаність свідомості, тривожне збудження, галюцинації та атаксія.

#### *Лікування*

Госпіталізація (у відділення інтенсивної терапії). Лікування носить симптоматичний і підтримуючий характер. Показані зондове спорожнення шлунка і лаваж, навіть у пізній термін після перорального прийому, а також препарати активованого вугілля. Обов'язковим є ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно нетяжкого випадку. Оцінюють стан свідомості, характер пульсу, артеріальний тиск та функцію дихання; через невеликі проміжки часу проводять визначення вмісту електролітів і газів крові. Прохідність дихальних шляхів забезпечують при необхідності шляхом інтубації. Загалом рекомендується проведення лікування із застосуванням примусової вентиляції легенів для запобігання можливій зумніці дихання. Безперервний ЕКГ-моніторинг слід проводити протягом 3-5 діб. При розширенні інтервалу QRS, серцевій недостатності та шлуночкових аритміях може бути ефективним зсув pH крові у лужний бік (призначення розчину бікарбонату або проведення гіпервентиляції) зі швидким введенням гіпертонічного розчину натрію хлориду (100-200 ммоль Na<sup>+</sup>).

При необхідності застосовують кардіоверсію та дефібриляцію. Циркуляторну недостатність коригують за допомогою плазмозамінників, а у тяжких випадках – шляхом інфузії добутаміну (спочатку зі швидкістю 2-3 мкг/кг на хвилину) зі збільшенням дози залежно від ефекту. Збудження та судоми можуть бути припинені за допомогою діазепаму.

Чутливість до перевищення дози є переважно індивідуальною. Діти при цьому особливо склонні до розвитку явищ кардіотоксичності та судом.

У дорослих дози понад 500 мг можуть спричинити інтоксикації середнього і тяжкого ступеня, дози ж трохи менінє 1000 мг бути летальними.

### *Побічні реакції.*

Амітріптилін здатен спричинити побічні ефекти, аналогічні до тих, що виникають при прийомі інших трицикліческих антидепресантів. Деякі з побічних ефектів (головний біль,

тремор, порушення концентрації уваги, запор і зниження лібідо) можуть також бути симптомами депресії і, звичайно, слабшають у міру поліпшення стану.

Побічні реакції наведені нижче, класифікуються за частотою: дуже часті ( $>1/10$ ); часті ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасті ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ); рідкісні ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ); поодинокі ( $<1/10000$ ).

Класи систем органів за MedDRA	Частота	Прояви
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія
Розлади харчування та обміну речовин	Рідкісні	Знижений апетит
Психічні розлади	Часті	Стан спутаності свідомості, зниження лібідо
	Нечасті	Гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, нічні жахіття.
	Рідкісні	Делірій (у хворих літнього віку), галюцинації (у хворих на шизофренію), суїциdalні думки або поведінка*.
Розлади нервової системи	Дуже часті	Сонливість, тремор, запаморочення, головний біль
	Часті	Розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія
	Нечасті	Судоми
Зорові порушення	Дуже часті	Розлади акомодації
	Часті	Мідріаз
	Нечасті	Збільшення внутрішньоочного тиску
Слухові і вестибулярні порушення	Нечасті	Шум у вухах
Кардіологічні порушення	Дуже часті	Посилене серцебиття, тахікардія
	Часті	Атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок провідної системи, порушення показників електрокардіографії (подовження інтервалу QT та комплексу QRS)
	Рідкісні	Аритмія
Судинні розлади	Дуже часті	Ортостатична гіпотензія
	Нечасті	Гіпертензія
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часті	Сухість у роті, запор, нудота
	Нечасті	Діарея, блювання, набряк язика
	Рідкісні	Збільшення слінних залоз, паралітична кишкова непрохідність
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Рідкісні	Жовтяниця, відхилення показників функціонального стану печінки від норми, підвищення активності фосфатази крові і трансаміназ
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часті	Гіпергідроз
	Нечасті	Висипання, уртикарії, набряк обличчя
	Рідкісні	Алопеція, реакції фотосенсибілізації
Розлади з боку нирок	Нечасті	Затримка сечі

та сечовивідних шляхів		
Порушення репродуктивної системи та молочних залоз	Часті Рідкісні	Еректильна дисфункція Гінекомастія
Загальні розлади	Часті Рідкісні	Втома Пірексія
Інші прояви	Дуже часті Рідкісні	Збільшення маси тіла Зменшення маси тіла

\* Про випадки суїциdalьних думок або поведінки повідомлялося протягом лікування або одразу після припинення лікування амітриптиліном (див. розділ «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дослідження, в основному проведенні у пацієнтів віком від 50 років, показали підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і трициклічні антидепресанти. Механізм розвитку цього явища невідомий.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 25 таблеток у блістері; по 1 блістеру у коробці.  
По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептром.

**Виробник.**

ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Мельникова, будинок 41.

**Дата останнього перегляду.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

*Желєм  
установлено  
24.02.16  
Ковалеву*