

Состав

действующее вещество: валацикловир;

1 таблетка содержит 500 мг валацикловира (в виде гидрохлорида валацикловира);

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, воск карнаубский, концентрат белого красителя (YS-1-18043): гипромелоза, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белого цвета, покрытые оболочкой, удлиненные двояковыпуклые таблетки с белой или почти белой сердцевинкой, без риска, с гравировкой GX CF1.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Код АТХ J05A B11.

Фармакодинамика

Валацикловир – противовирусный препарат, L-валиновый эфир ацикловира, являющийся аналогом пуринового (гуанина) нуклеозида. В организме человека валацикловир быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин с помощью валацикловиргидролазы. 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 VI типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфата ацикловира. На первой стадии фосфорилирования необходима активность вирусоспецифического 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 фосфотрансферазы UL97. 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 (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК, и следовательно к блокированию репликации вируса.

Резистентность обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда уменьшенная 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 больных, лечившихся ацикловиrom, позволило выяснить, что у больных с нормальным иммунитетом вирус с уменьшенной чувствительностью к ацикловиру встречается исключительно редко и нечасто 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.

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь валацикловир хорошо всасывается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение, очевидно, происходит с помощью фермента валацикловиргидролазы, выделенного из печени человека. Биодоступность ацикловира при приеме 1 г валацикловира составляет 54% и не уменьшается во время еды. Фармакокинетика Вальтрекса не является дозозависимой. Скорость и степень абсорбции уменьшаются с

увеличением дозы, что приводит к менее пропорциональному увеличению C_{max} в пределах терапевтического увеличения доз и уменьшению биодоступности при применении доз более 500 мг. Средняя пиковая концентрация ацикловира составляет 10-37 мкмоль (2,2-8,3 мкг/мл) после применения единичной дозы 250-2000 мг валацикловира здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек, а медиана времени достижения этой концентрации 1-2 часа. Пиковая концентрация валацикловира в плазме составляет всего 4% от концентрации ацикловира и наступает в среднем через 30-100 минут и через 3 часа уменьшается ниже измеряемого количества. Фармакокинетические параметры валацикловира и ацикловира после разового и повторного введения схожи.

Распределение

Связывание валацикловира с белками плазмы очень низкое – 15%. Проникновение в цереброспинальную жидкость (ЦСР), определяемую соотношением ЦСР/AUC плазмы крови – примерно 25% для ацикловира и метаболита 8-гидроксиацикловир и 2,5% для метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанин.

Метаболизм

После перорального применения Вальтрекс конвертируется в ацикловир и L-валин через метаболизм первого прохождения в кишечнике и/или печени. В небольшой степени ацикловир превращается в метаболиты 9-карбоксиметоксиметилгуанин с помощью алкоголь- и альдегид-дегидрогеназы и в 8-гидроксиацикловир с помощью альдегид оксидазы. Приблизительно 88% общей экспозиции препарата в плазме крови принадлежит ацикловиру, 11% - 9-карбоксиметоксиметилгуанина и 1% - 8-гидроксиацикловиру. Ни Вальтрекс, ни ацикловир не метаболизируются ферментами цитохрома P450.

Вывод

Период полувыведения ацикловира после однократного и многократного введения валацикловира больным с нормальной функцией почек составляет около 3 часов. 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 около 14 часов.

Вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса не изменяют фармакокинетику ацикловира и валацикловира после перорального применения

Вальтрекса.

В исследовании фармакокинетики валацикловира и ацикловира во время поздних сроков 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 120 мг.

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

У реципиентов трансплантатов органов, получавших валациклоvir в дозе 2000 мг 4 раза/сут, максимальная концентрация ацикловира равнялась 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, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес.

Лечение лабиального герпеса (губной лихорадки).

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

Уменьшение риска передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении Вальтрекса в качестве супрессивной терапии в комбинации с соблюдением правил безопасного секса.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Противопоказания

Вальтрекс противопоказан больным с повышенной чувствительностью к валацикловиру, ацикловиру или к любому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Каких-либо клинически значимых форм взаимодействия обнаружено не было.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном состоянии с мочой активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые назначаются одновременно и оказывают влияние на этот механизм выведения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме крови после применения Вальтрекса. После приема Вальтрекса в дозе 1 г циметидина и пробенецида, блокирующих канальцевую секрецию, увеличивается площадь под кривой «концентрация/время» ацикловира и уменьшается его почечный клиренс, однако необходимость в изменении дозы отсутствует ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира.

Относительно больных, получающих более высокие дозы Вальтрекса (4 г и более в сутки), следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с лекарствами, конкурирующими с ацикловиром за пути выведения, поскольку это может приводить к увеличению уровня в плазме крови одного или обоих препаратов и их метаболитов. При одновременном применении с микофенолата мофетилем (иммунопрессорным препаратом, применяемым после пересадки органов) повышается уровень в плазме крови ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

Осторожны также (с мониторингом изменений функции почек) при одновременном назначении высоких доз Вальтрекса (4 г и более) и других препаратов, влияющих на функцию почек (например циклоспорина, такролимуса).

Особенности применения

Гидратация. Следует поддерживать адекватный уровень потребляемой жидкости у больных с повышенным риском дегидратации, особенно у больных пожилого возраста.

Применение пациентам с нарушением функции почек и больным пожилого возраста

Ацикловир выводится почками, поэтому дозу ацикловира следует уменьшить для больных с нарушениями функции почек (см. «Способ применения и дозы»). Больные пожилого возраста имеют пониженную функцию почек и нуждаются в коррекции дозы. У пациентов с нарушениями функции почек и у больных пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, им необходим тщательный надзор для выявления этих эффектов. По данным сообщений, такие реакции в большинстве случаев обратимы после прекращения лечения (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение более высоких доз Вальтрекса при печеночной недостаточности и трансплантации печени

Относительно применения более высоких доз Вальтрекса (4 мг и более в сутки) для лечения пациентов с заболеваниями печени нет данных, поэтому необходимо с осторожностью назначать более высокие дозы Вальтрекса таким больным. Специальные исследования применения Вальтрекса при трансплантации печени не проводились; однако было установлено, что профилактика с помощью высоких доз ацикловира уменьшает частоту инфицирования и заболевания, вызванных цитомегаловирусом.

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. Пациентам с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением висцеральных органов, диссеминацией вируса, моторной нейропатией, энцефалитом и цереброваскулярными нарушениями следует лечить внутривенными противовирусными средствами.

Кроме того, больным с ослабленным иммунитетом, обладающими герпетическими поражениями глаз или имеющими высокий риск диссеминации болезни и поражением висцеральных органов, необходимо лечиться внутривенными противовирусными средствами.

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса

Супрессивная терапия Вальтрексом уменьшает риск передачи генитального герпеса. Она не излечивает герпетическую инфекцию, а также полностью не исключает риска передачи вируса. Дополнительно к терапии Вальтрексом рекомендуется, чтобы больные соблюдали правила безопасного секса.

Применение при цитомегаловирусной инфекции

Информация об эффективности препарата, полученная при лечении больных с высоким риском цитомегаловирусной инфекции с целью профилактики после трансплантации органов, показала, что валацикловир следует применять этим пациентам, если по причине безопасности прекращено применение валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира, необходимое для профилактики цитомегаловирусной инфекции, может вызывать чаще возникновение побочных реакций, включая нарушения нервной системы, по сравнению с применением низших доз, применяемых при других показаниях.

Следует 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 какого-либо негативного воздействия. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем и другими механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль побочных эффектов Вальтрекса.

Применение в период беременности или кормления грудью

Фертильность

По данным опытов на животных Вальтрекс не оказывал влияния на фертильность. Однако применение высоких парентеральных доз ацикловира вызывало тестикулярный эффект у крыс и собак.

Клинические исследования по изучению влияния Вальтрекса на фертильность человека не проводились, однако после 6 месяцев ежедневного применения ацикловира в дозе от 400 мг до 1 г изменений в количестве, морфологии и подвижности сперматозоидов не наблюдалось.

Беременность

Данные о применении Вальтрекса в период беременности ограничены. Вальтрекс для лечения беременных может применяться только тогда, когда потенциальная польза от лечения матери превышает возможный риск для плода. Существуют задокументированные данные из реестра наблюдения за беременными, которые применяли валацикловир или любую форму ацикловира (активный метаболит валацикловира): 111 и 1 246 женщин соответственно (29 и 756 беременных соответственно применяли валацикловир или любую форму ацикловира). По результатам этого наблюдения не было замечено увеличение врожденных дефектов у новорожденных среди беременных, принимавших ацикловир по сравнению с общей популяцией таких пациентов. Любой врожденный дефект не имел уникального или устойчивого характера, чтобы определить единственную причину их возникновения. Учитывая малое количество беременных, за которыми проводилось наблюдение, достоверного и окончательного вывода по безопасности применения валацикловира беременными сделать нельзя (см. раздел «Фармакодинамика»).

Кормление грудью

Ацикловир, главный метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. Было установлено, что после ежедневного применения 500 мг валацикловира средняя пиковая концентрация ацикловира в грудном молоке в 0,5-2,3 (в среднем в 1,4) раза превышала концентрацию ацикловира в плазме крови матери. Соотношение между концентрацией ацикловира в грудном молоке и плазме крови матери составляет от 1,4 до 2,6 (в среднем 2,2). Средняя концентрация ацикловира в грудном молоке составила 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль). При приеме валацикловира матерью в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок с грудным молоком получит дозу ацикловира примерно 0,61 мкг/кг в сутки. Период полувыведения ацикловира из грудного молока аналогичен такому из плазмы крови. Неизмененный валацикловир в плазме крови матери, грудном молоке или моче грудного ребенка не обнаруживается.

Назначать Вальтрекс женщинам в период грудного вскармливания с осторожностью только в случаях клинической необходимости. Однако ацикловир применяют для лечения новорожденных с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, путем введения в дозах 30 мг/кг в сутки.

Способ применения и дозы

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

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Больные с нормальным иммунитетом (взрослые): 500 мг (1 таблетка) 2 раза в день.

Для рецидивирующих случаев лечение должно длиться 3 или 5 дней. При первичном течении, которое может быть более тяжелым, лечение следует продлить с 5 до 10 дней. Лечение следует начинать как можно раньше. Для рецидивирующих форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, идеальным было бы применение препарата в продромальном периоде или сразу после появления первых симптомов. Вальтрекс может предупредить развитие поражений при рецидивах инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, при начале лечения сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы, для лечения лабиального герпеса (губной лихорадки) эффективной дозой Вальтрекса является 2000 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки в течение 1 дня. Вторую дозу следует применять примерно через 12 ч (не ранее чем через 6 ч) после первой дозы. При таком режиме дозирования срок лечения

должен длиться не более 1 дня, поскольку доказано, что более 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:

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

Уменьшение передачи вируса генитального герпеса.

Взрослым гетеросексуалам с нормальным иммунитетом, имеющим 9 или менее обострений в год, Вальтрекс назначать инфицированному партнеру в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Данных об уменьшении передачи вируса генитального герпеса у других популяций больных нет.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

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

Дозировка при нарушенной функции почек.

Необходимо осторожно назначать валацикловир больным с нарушением функции почек. Обязательно следует поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Режим дозирования зависит от клиренса креатинина и показаний (см. таблицу ниже).

Терапевтическое показание	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза Вальтрекса

Herpes zoster (лечение) взрослых больных с нормальным иммунитетом и больных с иммунодефицитом	50 и больше 30-49 10-29 менее 10	1 г 3 раза в сутки 1 г 2 раза в сутки 1 г 1 раз в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Herpes simplex (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и больше менее 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Herpes labialis (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	50 и больше 30-49 10-29 менее 10	2 г 2 раза в сутки 1 г 2 раза в сутки 500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз
Herpes simplex (предотвращение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и больше менее 30	500 мг 1 раз в сутки 250 мг 1 раз в сутки

взрослые больные с иммунодефицитом	30 и больше	500 мг 2 раза в сутки
	менее 30	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика цитомегаловирусной инфекции		2 г 4 раза в сутки
	75 и более	1,5 г 4 раза в сутки
	50-75	
	25-50	1,5 г 3 раза в сутки
	10 -25	
	Меньше 10 или диализ	1,5 г 2 раза в сутки
		1,5 г 1 раз в сутки

* - применять при наличии таблеток препарата в дозе 250 мг.

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

Клиренс креатинина необходимо постоянно контролировать, особенно в периоды, когда функция почек может быстро изменяться, например, сразу после трансплантации. Соответственно следует изменять дозу Вальтрекса.

Дозировка при нарушенной функции печени

Изменять дозу 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 портального блока) свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозировку, однако клинический опыт ограничен.

О применении более высоких доз (4000 мг и более) в сутки см. См. раздел «Особенности применения».

Пациенты пожилого возраста

Доза Вальтрекса требует корректировки, чтобы избежать возможных нарушений функции почек (см. Дозировка при нарушении функции почек).

Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Дети

Применяется детям от 12 лет для профилактики цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Передозировка

Симптоматика

При передозировке валацикловира сообщалось о развитии ОПН и неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, снижение умственных способностей и ком. Возможны тошнота и рвота. Для предотвращения непреднамеренной передозировки следует быть осторожным при применении. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения больных с почечной недостаточностью и больных пожилого возраста, которым не была соответственно уменьшена доза.

Лечение

Пациентам необходимо находиться под тщательным контролем для выявления проявлений токсичности. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из крови и поэтому его можно считать оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

Побочные реакции

Наиболее распространенными побочными реакциями, по данным клинических исследований, были головные боли и тошнота. Среди более серьезных побочных реакций были сообщения о тромботической тромбоцитопенической

пурпуре/гемолитическом уремическом синдроме, острой почечной недостаточности и неврологических нарушениях.

Побочные реакции, сведения о которых приведены ниже, классифицированы по органам и системам и частоте их возникновения. По частоте возникновения распределены по следующим категориям:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), редко ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

По данным клинических исследований

Со стороны нервной системы

Часто: головные боли.

Со стороны пищеварительного тракта

Часто: тошнота.

По данным постлицензионного надзора

Со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Лейкопения главным образом наблюдается у больных с иммунодефицитом.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилаксия.

Со стороны нервной системы и психики

Редко: головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей.

Очень редко: возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома.

Вышеприведенные симптомы являются в большинстве случаев обратимыми и наблюдаются главным образом у больных с почечной недостаточностью или другими факторами предрасположенности (см. раздел «Особенности применения»). У больных после трансплантации органов, получающих Вальтрекс для профилактики цитомегаловирусной инфекции в высоких дозах (8 г/сут), неврологические реакции возникают чаще, чем у больных, получающих меньшие дозы.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки

Нечасто: одышка.

Со стороны пищеварительного тракта

Редко: дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень редко: обратимое увеличение уровня печеночных функциональных тестов.

Периодически это описывается как гепатит

Со стороны кожи и подкожной ткани

Нечасто: сыпь, включая явления фотосенсибилизации.

Редко: зуд.

Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Редко: нарушение функции почек.

Очень редко: ОПН, боль в почках, гематурия (часто ассоциирована с другими нарушениями функции почек).

Боль в почках может быть ассоциирована с почечной недостаточностью.

Сообщалось об образовании преципитатов ацикловира в канальцах почек. Во время лечения следует обеспечить адекватный уровень гидратации пациента (см. раздел «Особенности применения»).

Другие: есть сообщения о почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации) у тяжелых больных с иммунодефицитом, особенно у больных с поздними стадиями ВИЧ-болезни, получавших высокие дозы (8000 мг в сутки). исследованиях. Эти же явления были замечены у пациентов с такими же заболеваниями, но не лечившимися валацикловиром.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 6 таблеток в блистере, по 7 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Глаксо Уэллком С.А., Испания.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Глаксо Веллком С.А., Авенида де Экстремадура 3, Пол. И все. Аллендедуэро, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания.

Адрес

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., 189, ул. Грюнвальдская, 60-322
Познань, Польша

Источник инструкции

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