

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
РЕТРОВИР (RETROVIR)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ретровир®

Международное непатентованное название: Зидовудин

Химическое название: 3'-азидо-3'-дезокситимидин

Лекарственная форма: Капсулы. Раствор для приема внутрь

Описание

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы №3, непрозрачные, белого цвета, со знаком единорога, надписью "Wellcome" на крышечке капсулы и кодом "Y9C 100" на корпусе капсулы на обеих сторонах (надписи и знак нанесены черными чернилами перпендикулярно продольной оси капсулы). Крышечка и корпус капсулы скреплены прозрачной синей желатиновой лентой. Содержимое капсулы представляет собой белый или почти белый порошок.

Раствор для приёма внутрь

Прозрачный светло-желтый раствор с характерным клубничным запахом.

СОСТАВ

Капсулы

Активное вещество: зидовудин 100 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

Компоненты твердой желатиновой капсулы: титана диоксид Е 171, желатин, индигокармин Е132, полисорбат 80, чёрные чернила Opacode, S-1R-8100 HV (шеллак этерифицированный на 22%, железа оксид чёрный, лецитин, антипенообразователь DC1510 пищевой).

Раствор для приёма внутрь

Действующее вещество: зидовудин 50 мг/5 мл.

Вспомогательные вещества: сироп глюкозы гидрогенизированный, глицерин, кислота лимонная безводная, натрия бензоат, сахарин натрия, ароматизатор клубничный, ароматизатор белый сахар, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство.

Код АТС J05A F01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Зидовудин-противовирусный препарат, высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудина трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование вирусной ДНК блокируется внедрением зидовудина-ТФ в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина-ТФ за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за α полимеразу клеточной ДНК человека.

Фармакокинетика у взрослых

Зидовудин фосфорилируется в пораженных и непораженных вирусом клетках до монофосфатных (МФ) производных при помощи клеточной тимидинкиназы. Дальнейшее фосфорилирование зидовудина-МФ до зидовудина ди- и трифосфата (ТФ) катализируется клеточной тимидинкиназой и неспецифическими киназами соответственно.

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-70%. Средняя равновесная максимальная (C_{ssmax}) и минимальная (C_{ssmin}) концентрации после приема внутрь раствора Ретровир в дозе 5 мг/ кг каждые 4 часа составляют 7,1 и 0,4 мкМ (или 1,9 и 0,1 мкг/мл) соответственно. C_{ssmax} и C_{ssmin} после приема Ретровира в капсулах в дозе 200 мг каждые 4 часа составляют 4,5 мкМ (или 1,2 мкг/мл) и 0,4 мкМ (или 0,1 мкг/ мл) соответственно. Средний период полувыведения, средний общий клиренс и объем распределения составляют 1,1 часа, 27,1 мл/мин/кг и 1,6 л/кг соответственно. Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его преимущественное выведение с помощью канальцевой секреции. 5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом зидовудина, определяется и в плазме и в моче и составляет примерно 50-80% от дозы препарата, которая выводится через почки.

Фармакокинетика у детей

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-74% со средним значением

65%.

После приема внутрь раствора зидовудина в дозе 120 мг /м² поверхности тела и 180 мг/ м² уровень C_{ss}max соответственно составляет 1,19 мкг/ мл (4,45 мкМ) и 2,06 мкг/мл (7,7мкМ). При внутривенном введении средний период полувыведения и общий клиренс составляют 1,5 ч и 30,9 мл/мин/кг соответственно. Основным метаболитом является 5'-глюкуронид. После внутривенного введения 29% от дозы препарата выделяется в неизменном виде с мочой и 45% от дозы - в виде глюкуронида. Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его значительное выведение с помощью канальцевой секреции. У новорожденных в возрасте младше 14 дней наблюдается снижение глюкуронизации зидовудина с последующим повышением его биодоступности, снижением клиренса и удлинением периода полувыведения. У детей старше 14 дней фармакокинетика зидовудина сходна с таковой у взрослых.

Распределение

Через 2-4 ч после перорального приема у взрослых среднее соотношение концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и в плазме составляет 0,5, а у детей через 0,5-4 часа оно равняется 0,52-0,85. Зидовудин проникает через плаценту и определяется в амниотической жидкости и в крови плода. Зидовудин также был обнаружен в сперме и в грудном молоке. Так, после однократного приема 200 мг зидовудина средняя концентрация препарата в молоке соответствует концентрации в сыворотке. Связывание препарата с белками плазмы 34 - 38%.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме повышена на 50% по сравнению с его концентрацией у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция препарата (определяется как площадь под кривой соотношения «концентрация-время») повышена на 100%; период полувыведения значительно не нарушается. При почечной недостаточности наблюдается существенная кумуляция основного метаболита глюкуронида, но признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуронида усиливается.

Нарушение функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что требует корректировки дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина не изучена у пациентов старше 65 лет.

Беременность

У беременных женщин не наблюдается признаков кумуляции зидовудина, а его фармакокинетика сходна с таковой у небеременных.

Концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у их матерей во время родов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у детей и взрослых.
- Снижение частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата
- Нейтропения (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$)
- Снижение содержания гемоглобина (менее 75 г/л или 4,65 ммоль/ л).
- Возраст до 3 месяцев

С осторожностью следует применять при угнетении костномозгового кроветворения, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, печеночной недостаточности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение Ретровиром должен проводить врач, имеющий опыт ведения ВИЧ- инфицированных пациентов.

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая доза 500-600 мг/сутки в 2 или 3 приема в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. В настоящее время неизвестна эффективность Ретровира в дозе менее 1000 мг в сутки для лечения и профилактики ВИЧ-ассоциированных неврологических осложнений.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет

Суточная доза от 360 мг/м² до 480 мг/м² в 3-4 приема в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Эффективность суточной дозы менее 720 мг/м² (180 мг/м² каждые 6 часов) для лечения и профилактики неврологических осложнений ВИЧ-инфекции не установлена. Максимальная доза не должна превышать 200 мг каждые 6 часов.

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду

Эффективны 2 схемы профилактики.

- Беременным женщинам, начиная с 14 недель беременности, рекомендуется назначать Ретровир внутрь до начала родов в дозе 500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки). Во время родов Ретровир назначается внутривенно, пока на пуповину не будет наложен зажим.

Новорожденным назначается Ретровир внутрь в первые 12 часов после рождения вплоть до 6 недели из расчета 2 мг/кг каждые 6 часов. Если новорожденные не могут получать Ретровир внутрь, им необходимо назначить Ретровир внутривенно.

- С 36 недель беременности рекомендуется доза Ретровира 300 мг 2 раза в сутки до начала родов, а затем 300 мг каждые 3 часа до окончания родов.

Профилактика при случайном заражении

При случайном заражении через ВИЧ-инфицированную кровь, необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию Ретровиром и Эпивиром. В случае высокого риска заражения в схему лечения должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеаз. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, сероконверсия все же может произойти.

Почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется доза 300-400 мг в сутки. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая корректировка дозы.

Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуется доза зидовудина 100 мг каждые 6-8 часов.

Печеночная недостаточность

Определенные рекомендации в настоящее время даны быть не могут из-за недостаточного опыта применения Ретровира при печеночной недостаточности. Если мониторинг уровня зидовудина в плазме невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести корректировку дозы и/или увеличить интервал между введением доз.

Гематологические неблагоприятные реакции

Изменение в дозировке или отмена Ретровира может потребоваться у пациентов с гематологическими неблагоприятными реакциями, у которых содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) или количество лейкоцитов снижается до $0,75-1,0 \times 10^9/л$.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась. Однако, учитывая возрастное снижение функции почек и возможные изменения в показателях периферической крови, у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность при назначении Ретровира и осуществлять соответствующее наблюдение перед и во время лечения Ретровиром.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, возникающие при лечении Ретровиром, одинаковые у детей и взрослых. Побочные реакции указаны с учетом частоты их развития: наиболее распространенные ($>1/10$), распространенные ($>1/100$, $<1/10$), нетипичные ($>1/1000$, $<1/100$), редкие ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редкие ($<1/10000$).

Со стороны кроветворения

Распространенные: Анемия (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения. Развиваются при применении высоких доз Ретровира (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с тяжелой ВИЧ-инфекцией (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения), преимущественно при снижении числа CD₄ клеток ниже $100/мм^3$. В этих случаях может потребоваться снижение дозы Ретровира или его отмена. Частота развития нейтропии возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина В₁₂ в сыворотке в начале лечения.

Нетипичные: Тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга).

Очень редкие: Апластическая анемия.

Метаболические изменения

Редкие: Молочнокислый ацидоз при отсутствии гипоксемии и анорексии.

Со стороны центральной и периферической нервной системы

Очень распространенные: Головная боль

Распространенные: Головокружение

Редкие: Бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги, тревога, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Редкие: Кардиомиопатия

Со стороны органов дыхания

Нетипичные: Одышка

Редкие: Кашель

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень распространенные: Тошнота

Распространенные: Рвота, боли в верхних отделах живота, диарея.

Нетипичные: Метеоризм.

Редкие: Пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия. Панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы

Распространенные: Повышение уровня билирубина и активности ферментов печени.

Редкие: Выраженная гепатомегалия со стеатозом

Со стороны кожи и ее придатков

Нетипичные: Кожная сыпь (кроме крапивницы) и кожный зуд

Редкие: Пигментация ногтей и кожи, крапивница и повышенное потоотделение

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Распространенные: Миалгии

Нетипичные: Миопатия

Со стороны мочевыводящей системы

Редкие: Учащенное мочеиспускание

Со стороны эндокринной системы

Редкие: Гинекомастия

Прочие

Распространенные: Недомогание

Нетипичные: Лихорадка, болевой синдром различной локализации, астения

Редкие: Озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром

После нескольких недель терапии частота возникновения тошноты и других наиболее распространенных побочных реакций на Ретровир уменьшается.

Побочные реакции, возникающие при применении Ретровира для профилактики передачи ВИЧ инфекции от матери к плоду.

Беременные женщины хорошо переносят Ретровир в рекомендованных дозах. У детей наблюдается снижение содержания гемоглобина, которое, однако, не требует проведения гемотрансфузий. Анемия исчезает через 6 недель после завершения терапии Ретровиром.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Усталость, головная боль, рвота и очень редко изменения со стороны показателей крови.

Лечение

Симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуроонида.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Зидовудин действует аддитивно или синергидно с большим количеством анти-ВИЧ препаратов, таких, как ламивудин, диданозин, α -интерферон, подавляя репликацию ВИЧ в культуре клеток. Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин - один из них) происходит в результате постепенного появления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ.

Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим нуклеозидам, что позволяет применять для лечения ВИЧ-инфекции другие ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности.

В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 кодонах обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой в положение 6-ой пары азотистых оснований, соответствующих этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции. Снижение чувствительности к зидовудину наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции Ретровиром. В настоящее время еще не изучена связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии. Применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса в том случае, если пациентам ранее не проводилась антиретровирусная терапия.

Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и препаратами из других групп (ингибиторами протез, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы)

Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

Ламивудин: Наблюдается умеренное повышение C_{max} (28%) для зидовудина при назначении вместе с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не нарушается. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин: Снижает концентрацию фенитоина в крови, что требует наблюдения за уровнем фенитоина в крови при одновременном его назначении с Ретровиром.

Пробеницид: Снижает глюкуронизацию и повышает средний период полувыведения и AUC зидовудина.

Почечная экскреция глюкуроонида и самого зидовудина снижается в присутствии пробеницида.

Рибавирин: Аналог нуклеозидов рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинации следует избегать.

Рифампицин: Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на

48%±34%, однако, клиническое значение этого изменения не известно.

Ставудин: Зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина.

Другие: Такие лекарственные средства, как: парацетамол, аспирин, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин, могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления микросомального метаболизма в печени. К возможности применения этих препаратов в комбинации с Ретровиром, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация Ретровира, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксическими и миелотоксическими препаратами (например, пентамидином; дапсоном, пириметамином, котримоксазолом, амфотерицином, флюцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином) повышает риск развития побочных реакций на Ретровир. Необходимо наблюдение за функцией почек и показателями крови и снижение дозы препаратов, если потребуется. Лучевая терапия усиливает миелосупрессивное действие зидовудина. Применение котримоксазола, пентамидина, пириметамин и ацикловира не сопровождается повышением частоты побочных реакций на Ретровир.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения Ретровира с препаратами безрецептурного отпуска и о том, что применение Ретровира не предотвращает заражение ВИЧ через сексуальный контакт или зараженную им кровь. Необходимы соответствующие меры безопасности.

Симптомы, которые принимают за побочные реакции на Ретровир, могут быть проявлением основного заболевания или реакцией на прием других препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Взаимосвязь между развившимися симптомами и действием Ретровира часто очень трудно установить, особенно при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. В таких случаях возможно снижение дозы препарата или его отмена.

Ретровир не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития развернутой картины болезни с подавлением иммунитета и возникновением оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. При СПИДе Ретровир снижает риск развития оппортунистических инфекций, но не снижает риск развития лимфом. Беременные женщины, предполагающие применение Ретровира во время беременности для профилактики передачи ВИЧ плоду, должны быть информированы о риске заражения плода, несмотря на проводимую терапию.

Побочные реакции со стороны крови

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения Ретровира, но иногда может развиваться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения Ретровиром, но иногда возникает раньше), лейкопения может встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ инфекции, получающих Ретровир, особенно в высоких дозах (1200 мг-1500 мг/сутки), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения.

Во время приема Ретровира у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) побочные реакции со стороны крови развиваются редко, поэтому анализы крови выполняются реже в зависимости от общего состояния пациента один раз в 1-3 месяца.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л), количество нейтрофилов снижается до $0,75-1,0 \times 10^9$ /л, суточная доза Ретровира должна быть уменьшена до восстановления показателей крови; или Ретровир отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего Ретровир в сниженной дозировке может быть назначен повторно. У детей, несмотря на снижение дозы Ретровира, при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.

Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при моно-, так и при многокомпонентной терапии Ретровиром. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Ретровир следует отменить во всех случаях появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза или токсического, поражения печени.

Влияние на способность управлять автомобилем/механизмами

Влияние Ретровира на способность управлять автомобилем/механизмами не изучалось. Однако, неблагоприятное влияние на эти способности маловероятно, исходя из фармакокинетики препарата. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять автомобилем/механизмами, следует иметь ввиду состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги) на Ретровир.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Зидовудин поникает через плаценту. Ретровир можно применять ранее 14 недель беременности только, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Профилактика передачи ВИЧ от матери к плоду

Применение Ретровира. после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных приводит к снижению частоты передачи ВИЧ от матери к плоду.

Отдаленные последствия применения Ретровира у детей, получивших его во внутриутробном или неонатальном периодах, не известны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния. Беременные женщины должны быть об этом информированы.

Лактация

Во время приема Ретровира женщины не должны кормить грудью.

Влияние на детородную функцию

Нет данных о влиянии Ретровира на детородную функцию женщин. У мужчин прием Ретровира не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 100мг. По 10 капсул в блистере из ПВХ/Al. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Раствор для приема внутрь 50 мг/5 мл. Флакон из желтого стекла, закрытый полиэтиленовым колпачком, оснащенным устройством контроля вскрытия, содержащий 200 мл препарата. Один флакон вместе с пластмассовым дозирующим шприцем, адаптером и инструкцией по применению помещен в картонную коробку.

СРОК ГОДНОСТИ

Капсулы 5 лет

Раствор для приема внутрь 2 года

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б. Капсулы хранить при температуре не выше 30°C в сухом, защищенном от света месте.

Раствор для приема внутрь хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Капсулы: СмитКляйнБичем ПиЭлСи, Великобритания / SmithKline Beecham PLC UK

СмитКляйн Бичем ПиЭлСи, Великобритания, Мейнор Ройял, Кроули, Западный Суссекс, RH10 9QJ Великобритания. / Manor Royal, Crawley, West Sussex, RH10 9 QJ, United Kingdom.

Раствор для приема внутрь:

ГлаксоСмитКляйн Инк. / GlaxoSmithKline Ink.

Канада, L5N 6L4, Онтарио, г. Миссисога, Миссисога Роад Норт, 7333 / 7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп.3, 5 эт.

Тел: (495) 777 89 00

Факс: (495) 777 89 04