

Состав

действующее вещество: валацикловир;

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

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон, магния стеарат; оболочка: Opadry White YS-1-7003 (титана диоксид (E 171), гипромеллоза, полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: капсулоподобные таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой с надписью «V» с одной стороны и «500» с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Код АТХ J05A B11.

Фармакодинамика

Валацикловир - противовирусный препарат, L-валиновый эфир ацикловира, что является аналогом пуринового (гуанин) 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 V и типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфатацикловиру.

На первой стадии фосфорилирования необходима активность вирусоспецифических ферментов. Для вируса простого герпеса, вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна - Барр 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-полимеразы и инкорпорируется в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полного) разрыва 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 уменьшена чувствительность к ацикловиру обусловлена появлением штаммов вируса с нарушенной структурой вирусной ТК или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

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

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема валацикловир хорошо всасывается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Это преобразование, очевидно, происходит с помощью фермента валацикловиригидролазы, выделенного из печени человека. Биодоступность ацикловира при приеме 1 г валацикловира составляет 54% и не уменьшается во время приема пищи. Фармакокинетика валацикловира не является дозозависимым. Скорость и степень абсорбции уменьшается с увеличением дозы, вызывая менее пропорциональное увеличение максимальной концентрации в пределах терапевтического увеличения доз и уменьшение биодоступности при применении доз, превышающих 500 мг.

Максимальная концентрация ацикловира составляет 10-37 мкмоль (2,2-8,3 мкг / мл) после применения единичной дозы 250-2000 мг валацикловира здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек, а медиана времени достижения этой концентрации - 1-2 часа. Максимальная концентрация валацикловира в плазме составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 минут, а через 3 часа уменьшается ниже измеряемой количества. Фармакокинетические параметры валацикловира и ацикловира после однократного и повторного введения подобные.

Распределение

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

Метаболизм

После приема внутрь валацикловир превращается в ацикловир и L-валин через метаболизм первого прохождения в кишечнике и / или печени. Небольшой степени ацикловир превращается в метаболиты 9-карбоксиметоксиметилгуанин с помощью алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и в 8-гидроксиацикловир с помощью альдегидоксидазы. Примерно 88% общей экспозиции препарата в плазме крови принадлежит ацикловира, 11% - 9-карбоксиметоксиметилгуанину и 1% - 8-гидроксиацикловиру. Ни валацикловир, ни ацикловир НЕ метаболизируется ферментами цитохрома P450.

Выведение

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

Особые группы пациентов

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

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

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

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

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

Показания

- Лечение опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*).
- Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес.
- Лечение лабиального герпеса (губной лихорадки).
- Превентивное лечение (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая генитальный герпес.
- Уменьшение передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении валацикловира как супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом.
- Профилактика цитомегаловирусной инфекции и заболевания после трансплантации органов.

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Никаких клинически значимых форм взаимодействия не выявлено.

Ацикловир выводится преимущественно в неизменном виде с мочой путем активной канальцевой секреции. Любые препараты, которые назначаются одновременно и влияют на этот механизм выведения, могут увеличивать концентрацию ацикловира в плазме крови после применения валацикловира. После приема валацикловира в дозе 1 г и циметидина и пробенецида, которые блокируют 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.

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

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

Особенности применения

Гидратация: следует поддерживать адекватный уровень вводимой жидкости у больных с повышенным риском дегидратации, особенно у больных пожилого возраста.

Применение при нарушении функции почек и у пациентов пожилого возраста

Ацикловир выводится почками, поэтому дозу валацикловира следует уменьшить для больных с нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Больные пожилого возраста имеют сниженную функцию почек и нуждаются в коррекции дозы. У пациентов с нарушениями функции почек и у больных пожилого возраста повышается риск развития неврологических осложнений, им необходимо тщательное наблюдение для выявления этих эффектов. По данным сообщений, такие реакции у большинства случаев обратимы после прекращения лечения (см. Раздел «Побочные реакции»)

Применение более высоких доз валацикловира при печеночной недостаточности и трансплантации печени

О применении более высоких доз валацикловира (4 мг и более в сутки) для лечения пациентов с заболеваниями печени данных нет, поэтому необходимо с осторожностью назначать более высокие дозы валацикловира таким больным. Специальные исследования по применению валацикловира при трансплантации печени не проводились; однако было установлено, что профилактика с помощью высоких доз ацикловира уменьшает частоту инфицирования и заболевания, вызванные 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. Пациентов с осложненным опоясывающим герпесом, например с поражением висцеральных органов, диссеминацией вируса, моторной нейропатии, энцефалитом и цереброваскулярными нарушениями следует лечить внутривенными противовирусными средствами.

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

Уменьшение риска передачи вируса генитального герпеса

Супрессивная терапия валацикловиrom уменьшает риск передачи генитального герпеса. Она не излечивает герпетической инфекции, а также полностью не исключает риск передачи вируса. Дополнительно к терапии валацикловиrom рекомендуется, чтобы больные соблюдали правила безопасного секса.

Применение при цитомегаловирусной инфекции

Информация о 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 причинам безопасности прекращено применение

валганцикловира или ганцикловира. Применение высоких доз валацикловира, необходимое для профилактики цитомегаловирусной инфекции, может вызвать частое возникновение побочных реакций, включая нарушения со стороны нервной системы, по сравнению с применением низких доз, применяемых при других показаниях. Необходимо внимательно следить за функцией почек пациентов и проводить соответствующую коррекцию доз препарата.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Фертильность

По данным опытов на животных, валацикловир не имел влияния на фертильность. Однако применение высоких парентеральных доз ацикловира вызывало тестикулярный эффект у животных.

Клинических исследований по изучению влияния валацикловира на фертильность человека не проводилось, 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 валацикловира в период беременности ограничены. Валацикловир при лечении беременных можно применять только тогда, когда потенциальная польза от лечения матери превышает возможный риск для плода. Существуют задокументированные данные из реестра наблюдения за беременными, получавшими валацикловир или любую форму ацикловира (активный метаболит валацикловира): 111 и 1246 женщин соответственно (29 и 756 беременных соответственно применяли валацикловир или любую форму ацикловира в I триместре беременности).

По результатам этого наблюдения не было замечено увеличения врожденных дефектов у новорожденных, матери которых принимали ацикловир по сравнению с общей популяцией таких пациентов. Любой врожденный дефект не имел уникального или стойкого характера, чтобы можно было определить единственную причину их возникновения. Учитывая малое количество беременных, по которым проводилось наблюдение, достоверного и окончательного вывода о безопасности применения валацикловира беременными сделать нельзя (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Кормление грудью

Ацикловир, главный метаболит валацикловира, проникает в грудное молоко. Было установлено, что после ежедневного применения 500 мг валацикловира средняя максимальная 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 составляла 2,24 мкг / мл (9,95 мкмоль). В случае приема валацикловира матерью в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок с грудным молоком получит дозу ацикловира приблизительно 0,61 мкг / кг в сутки. Период полувыведения ацикловира из грудного молока аналогичен периода полувыведения крови. Неизмененный валацикловир в плазме крови матери, грудном молоке или моче младенца не обнаруживается.

Назначать валацикловир 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 применять по 1000 мг (2 таблетки) препарата 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

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

Для рецидивов лечение должно длиться 3 или 5 дней. При первичном течении, который может быть более тяжелым, лечение необходимо продолжить с 5 до 10 дней. Лечение следует начинать как можно раньше. Рецидивов форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, идеальным было бы применение препарата в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов. Валацикловир может предупредить развитие поражений при рецидивах инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, при условии начала лечения сразу же после появления первых симптомов заболевания.

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

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

- больным с нормальным иммунитетом (взрослые) назначать 500 мг (1 таблетка) препарата 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, имеют 9 или меньше обострений в год, валацикловир назначается инфицированному партнеру в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Данных об уменьшении риска передачи вируса генитального герпеса в других популяциях больных нет.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции и болезни.

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

Дозирование при нарушении функции почек.

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

Режим дозирования зависит от клиренса креатинина и показаний, приведен в таблице.

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

взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и больше меньше 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes labialis</i> (лечение) взрослые больные с нормальным иммунитетом	50 и больше 30-49 10-29 меньше 10	2 г 2 раза в сутки 1 г 2 раза в сутки 500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
<i>Herpes simplex</i> (предотвращения)		
взрослые больные с нормальным иммунитетом	30 и больше меньше 30	500 мг 1 раз в сутки 250* мг 1 раз в сутки
взрослые больные с иммунодефицитом	30 и больше меньше 30	500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки
Профилактика цитомегаловирусной инфекции	75 и больше 50-75 25-50 10-25 Меньше 10 или диализ	2 г 4 раза в сутки 1,5 г 4 раза в сутки 1,5 г 3 раза в сутки 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 интермиттирующем гемодиализе, рекомендуется применять те же дозы валацикловира, что и пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл / мин. Дозы необходимо назначать после проведения гемодиализа.

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

Дозирование при нарушении функции печени

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

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

Пациенты пожилого возраста

Доза валацикловира нуждается в корректировке, чтобы избежать возможных нарушений функций почек (см. «Дозирование при нарушении функции почек»).

Необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации организма.

Дети

Применяется детям старше 12 лет для профилактики цитомегаловирусной инфекции и болезни.

Передозировка

Симптоматика

При передозировке валацикловира сообщалось о развитии острой почечной недостаточности и неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, агитации, снижение умственных способностей и кому. Могли наблюдаться тошнота и рвота. Для предотвращения непреднамеренного передозирования 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 было соответственно уменьшено дозу.

Лечение

Пациентам необходимо находиться под тщательным медицинским наблюдением 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 действиями, по данным клинических исследований, были головная боль и тошнота. Относительно более серьезных побочных действий были сообщения о тромботической/тромбоцитопенической пурпуре / гемолитическом уремическом синдроме, острой почечной недостаточности и неврологических нарушениях.

Побочные действия, сведения о которых приведены ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте возникновения. По частоте возникновения побочные действия разделены на следующие категории:

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

Со стороны нервной системы

Часто головная боль.

Со стороны пищеварительного тракта

Часто тошнота.

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 психические расстройства

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 риска (см. Раздел «Особенности применения»). У больных после трансплантации органов, получающих валацикловир для профилактики цитомегаловирусной инфекции в высоких дозах (8 г в сутки), неврологические реакции возникают чаще, чем у больных, получающих низкие дозы.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной полости

Нечасто одышка.

Со стороны пищеварительного тракта

Редко дискомфорт в животе, рвота, диарея.

Со стороны пищеварительной системы

Очень редко обратимое повышение уровня печеночных тестов.

Периодически это описывается как гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто сыпь, включая явления фотосенсибилизации.

Редко зуд.

Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Редко: нарушение функции почек.

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

Боль в почках может быть ассоциирован с почечной недостаточностью.

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

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

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 таблеток в блистере, по 2 блистера в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Гетеро Лабз Лимитед, Индия / Hetero Labs Limited, India.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Юнит III, Формулейшн Плот № 22 - 110 ИДА, Джидиметла, Хайдерабад, 500 055 Телангана, Индия / Unit III, Formulation Plot No 22 - 110 IDA, Jeedimetla, Hyderabad, 500 055 Telangana, India.

Источник инструкции

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