

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЗЕФФІКС™

(ZEFFIX®)

Склад:

діюча речовина: ламівудин;

1 таблетка містить 100 мг ламівудину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, оболонка YS-1R-17307-A (гіпромелоза, титану діоксид Е 171, оксид заліза жовтий синтетичний Е 172, оксид заліза червоний синтетичний Е 172, макрогол 400, полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтувато-коричневого кольору, у формі капсули, двоопуклі, з одного боку таблетки гравіювання «GX CG5».

Фармакотерапевтична група. Антивірусні препарати для системного застосування.

Код АТХ J05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламівудин – антивірусний препарат із високою активністю проти вірусу гепатиту В. Активною формою ламівудину є трифосфат (ТФ) ламівудину, який діє як субстрат для вірусної полімерази вірусу гепатиту В. Подальше утворення вірусної ДНК блокується шляхом інкорпорації ТФ-ламівудину у її ланцюжок. Нормальний метаболізм ДНК клітини ламівудину трифосфат не порушує.

Фармакокінетика.

Абсорбція: ламівудин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, його біодоступність при пероральному застосуванні у дорослих становить 80-85 %. Максимум концентрації у сироватці крові досягається через 1 годину. При терапевтичному рівні доз, тобто 100 мг на добу, це становить приблизно 1,1-1,5 мкг/мл та мінімальний рівень – 0,015-0,020 мкг/мл. Застосування ламівудину під час їди сповільнює час появи піку концентрації у сироватці крові і його рівень (до 47 %). Однак це не впливає на загальний рівень абсорбованого ламівудину (розрахованого на підставі фармакокінетичної кривої «концентрація–час»), тому Зеффікс можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл: у терапевтичних дозах фармакокінетична крива ламівудину має лінійний характер, препарат дуже незначною мірою зв'язується з білками крові. Обмежені дані свідчать, що ламівудин проникає у центральну нервову систему та досягає цереброспінальної рідини. Середнє співвідношення рівнів ламівудину у цереброспінальній рідині та сироватці крові через 2-4 години після перорального застосування становить приблизно 0,12.

Метаболізм: вірогідність метаболічної взаємодії ламівудину є малою з огляду на низький рівень (5-10 %) печінкового метаболізму та низький рівень зв'язування з білками плазми крові.

Виведення: середній рівень системного кліренсу ламівудину становить у середньому 0,3 л/год/кг. Період напіввиведення – від 5 до 7 годин. Більша частина ламівудину виводиться у незмінному стані з сечею шляхом гломерулярної фільтрації та активної секреції. Нирковий кліренс становить приблизно 70 % від виведеного ламівудину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічний вірусний гепатит В у дорослих на тлі реплікації вірусу гепатиту В (ВГВ).

Протипоказання.

Зеффікс протипоказаний при підвищеній чутливості до ламівудину або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки у дорослих.

Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами незначна, оскільки ламівудин мало метаболізується, незначною мірою зв'язується з білками плазми крові та практично повністю виводиться нирками у незміненому стані.

Зеффікс виводиться головним чином шляхом активної ниркової секреції. Слід зважати на можливість взаємодії з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна ниркова секреція за допомогою системи транспортування органічних катіонів, наприклад, триметопримом. Інші препарати (ранітидин, циметидин) виводяться лише частково цим механізмом, тому у взаємодію з Зеффіксом не вступають. Препарати, що виділяються головним чином шляхом активного транспортування органічних аніонів або шляхом гломерулярної фільтрації, мають малу імовірність взаємодії з ламівудином.

Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу у дозі 160 мг/800 мг збільшує концентрацію ламівудину у плазмі крові приблизно на 40 %. Зеффікс не змінює фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу. Однак при відсутності ознак порушення функцій нирок змінювати дозу Зеффіксу не потрібно.

При одночасному застосуванні Зеффіксу та зидовудину фіксується помірне збільшення пікових плазматичних концентрацій C_{max} (28 %) у зидовудину, однак площа під кривою «концентрація-час» суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику Зеффіксу.

При одночасному застосуванні з альфа-інтерфероном Зеффікс не вступає з ним у фармакокінетичну взаємодію. Не спостерігалось клінічно значущих побічних взаємодій при одночасному застосуванні Зеффіксу із загальноживаними імуносупресантами (наприклад, циклоспорином А), хоча спеціальних досліджень не проводилось.

Зеффікс може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилювання залцитабіну при одночасному застосуванні цих двох препаратів, тому Зеффікс не рекомендується призначати у поєднанні із залцитабіном. Зеффікс може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилювання емтрицитабіну при одночасному застосуванні цих двох препаратів. Тому Зеффікс не рекомендується призначати у поєднанні з емтрицитабіном.

Ламівудин *in vitro* пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилювання кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі поєданого клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном. Тому поєдане застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують.

Особливості застосування.

На початку та під час підтримуючого лікування Зеффіксом стан пацієнтів має регулярно контролювати лікар з досвідом лікування хронічного гепатиту В.

У разі припинення лікування Зеффіксом або втрати ефективності цього лікування у деяких хворих із хронічним гепатитом В можливі клінічні або лабораторні ознаки рецидиву гепатиту. Загострення гепатиту проявлялося у першу чергу підвищенням рівня АЛТ в сироватці крові, а також повторною появою вірусної ДНК. У більшості випадків ці явища минають без лікування. Летальні випадки спостерігаються рідко; причинний зв'язок із припиненням лікування ламівудином невідомий.

Після припинення лікування Зеффіксом пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря щонайменше 4 місяці для виявлення ознак рецидиву гепатиту шляхом клінічного обстеження та оцінки рівня печінкових функціональних тестів (АЛТ та білірубину) з подальшим динамічним наглядом згідно з клінічним станом. Даних щодо повторного призначення Зеффіксу хворим, у яких розвинувся рецидив гепатиту В, недостатньо.

У пацієнтів з помірною та тяжкою патологією нирок концентрації ламівудину у плазмі крові зростають внаслідок зниження ниркового кліренсу, тому для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв дозу необхідно зменшити (див. «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти, які перенесли трансплантацію, та хворі з пізніми стадіями захворювання печінки більш схильні до

активної реплікації вірусу. Враховуючи вкрай низьку функцію печінки у таких пацієнтів, реактивація гепатиту після відміни ламівудину або втрати ефективності лікування може призвести до тяжкої або навіть летальної декомпенсації. Для таких хворих рекомендується моніторинг показників гепатиту В, функції печінки та нирок і протівірусної ефективності лікування. Якщо лікування з будь-якої причини припинили, рекомендується спостерігати пацієнтів протягом принаймні 6 місяців після відміни терапії. Хворих з ознаками печінкової недостатності під час або після лікування при необхідності слід обстежувати частіше. Дані про застосування ламівудину пацієнтами, які одночасно отримують імуносупресивну терапію, включаючи хіміотерапію онкологічних захворювань, обмежені.

Встановлено, що у результаті тривалої терапії з'являються субпопуляції вірусу гепатиту В (різновид YMDD) зі зниженою чутливістю до ламівудину. У деяких випадках цей різновид може спричинити рецидив гепатиту.

При лікуванні пацієнтів із сумісною інфекцією ВІЛ та ВГВ, які отримують або отримуватимуть антиретровірусну терапію, до складу якої входить ламівудин, необхідно підтримувати дозу ламівудину, призначену для лікування ВІЛ-інфекції.

На даний час інформації про вплив ламівудину на трансплацентарну передачу ВГВ немає. Рекомендується проводити стандартну процедуру імунізації новонароджених проти гепатиту В.

Пацієнтів слід попередити, що лікування ламівудином не зменшує ризик передачі вірусу гепатиту В іншим людям, тому слід дотримуватись відповідних запобіжних заходів.

Лактоацидоз та важка гепатомегалія зі стеатозом.

При застосуванні нуклеазидних аналогів є повідомлення про випадки лактоацидозу (за відсутності гіпоксемії), іноді з летальним наслідком, зазвичай пов'язані з важкою гепатомегалією та стеатозом печінки. Так як ламівудин є нуклеозидним аналогом цей ризик не може бути виключений. Лікування аналогами нуклеозидів слід припинити, коли рівні амінотрансфераз швидко зростають, виникають прогресивна гепатомегалія або метаболічний лактоацидоз невідомої етіології. Доброякісні симптоми ураження травлення, такі як нудота, блювота і болі в животі, можуть свідчити про розвиток лактоацидозу. Важкі випадки, іноді з летальним наслідком, були пов'язані з панкреатитом, печінковою недостатністю / стеатозом печінки, нирковою недостатністю і більш високим рівнем сироваткового лактату. Слід проявляти обережність при призначенні аналогів нуклеозидів будь-якому пацієнтові з гепатомегалією (особливо жінкам з ожирінням), гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювання печінки та жирової дистрофії печінки (у тому числі деякими лікарськими засобами і алкоголем). Пацієнти з ко-інфекцією гепатиту С, які застосовують альфа-інтерферон та рибавірин, можуть бути в групі особливого ризику. Цим пацієнтам слід приділяти особливу увагу.

Загострення гепатиту.

Загострення під час лікування.

Спонтанні загострення при хронічному гепатиті є досить поширеним явищем і характеризуються короткочасним підвищенням рівня АЛТ сироватки. Після початку протівірусної терапії, рівень АЛТ сироватки може збільшитися у деяких пацієнтів, тоді як рівні ДНК вірусу гепатиту В сироватки - знижуватися. У пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки підвищення рівня АЛТ сироватки як правило не супроводжується збільшенням концентрації в сироватці крові білірубіну або ознаками печінкової недостатності.

Субпопуляцію ВГВ зі зниженою чутливістю до ламівудину (різновид YMDD ВГВ) було визначено впродовж розширеної терапії. У деяких пацієнтів розвиток різновиду YMDD ВГВ може привести до загострення гепатиту, що в першу чергу виявляється високими рівнями АЛТ і повторної появи ДНК ВГВ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів, які мають різновид YMDD ВГВ, слід розглядати додавання другого агента, який не має перехресної резистентності до ламівудину.

Загострення після припинення лікування.

Загострення гепатиту спостерігається у пацієнтів, які припинили терапію гепатиту і зазвичай проявляються підвищенням рівня АЛТ в сироватці крові та повторної появи ДНК ВГВ. У контрольованій фазі III досліджень з спостереженням за пацієнтами без лікування, частота випадків з підвищеним рівнем АЛТ після лікування (більш ніж у 3 рази ніж базовий) була вище у пацієнтів, що застосовували ламівудин (21%) порівняно з тими, хто отримував плацебо (8%). Тим не менш, частка хворих, у яких після лікування були підвищені рівні АЛТ, пов'язані зі підвищеними рівнями білірубіну, була низькою і однаковою в обох групах лікування. Для пацієнтів, що застосовували ламівудин, більшість випадків підвищення рівнів АЛТ

після лікування відбулася між 8 і 12 тижнями після лікування. У більшості випадків показники з часом повернулися до норми, проте деякі закінчилися летально. Якщо лікування Зеффіксом припинено, пацієнтів слід періодично обстежувати клінічно, та визначати рівні сироваткових функціональних тестів печінки (рівнів АЛТ і білірубину), не менше ніж впродовж чотирьох місяців, а потім у відповідності до клінічної картини.

Загострення у пацієнтів з декомпенсованим цирозом.

Пацієнти після трансплантації печінки, і пацієнти з декомпенсованим цирозом мають більший ризик активної реплікації вірусу. Через порушену функцію печінки у цих пацієнтів, реактивація гепатиту внаслідок припинення прийому ламівудину або втрати його ефективності під час лікування може викликати серйозну і навіть смертельну декомпенсацію. Цих пацієнтів потрібно контролювати за клінічними, вірусологічними та серологічними параметрами, пов'язаними з гепатитом В, функцією печінки і нирок, та противірусною відповіддю під час лікування (принаймні кожен місяць), і, якщо лікування припинено по будь-якій причині, впродовж щонайменше 6 місяців після лікування. Лабораторні показники для моніторингу повинні включати (як мінімум) АЛТ сироватки, білірубін, альбумін, азот сечовини крові, креатинін та вірусологічний статус: антиген/антитіло ВГВ, і за можливості, концентрації ДНК ВГВ у сироватці. Пацієнтів, які відчувають ознаки порушень функцій печінки під час або після лікування, слід контролювати відповідним чином частіше.

Для пацієнтів, у яких після лікування гепатиту розвинувся рецидив хвороби, немає достатньої кількості даних щодо переваг повторного початку лікування ламівудином.

Мітохондріальні дисфункції.

Було продемонстровано, що нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальному періоді. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпідемія). Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Неврологічні порушення можуть бути транзиторними або постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, має знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та бути повністю обстежена на можливість виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів.

Діти.

Ламівудин застосовували дітям (віком від 2 років) та підліткам з компенсованим хронічним гепатитом В. Однак, в зв'язку з обмеженістю даних, застосування ламівудину пацієнтам цієї вікової групи зараз не рекомендується.

Пацієнти ко-інфіковані ВІЛ.

Для лікування пацієнтів, які одночасно інфіковані ВІЛ та зараз отримують або планують отримувати лікування ламівудином або комбіновану дозу ламівудин-зидовудин, доза ламівудину, що призначена для лікування ВІЛ-інфекції (як правило, 150 мг / два рази на день в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами) повинна бути збережена. Для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ, які не вимагають антиретровірусної терапії, існує ризик мутації ВІЛ при використанні тільки ламівудину для лікування хронічного гепатиту В.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Велика кількість даних щодо вагітних (більше ніж 1000 випадків експозиції) вказує на відсутність токсичності, що призводить до вад розвитку. Зеффікс можна застосовувати у період вагітності за клінічними показаннями.

Якщо вагітність настала під час лікування Зеффіксом, слід мати на увазі, що після відміни препарату може розвинути загострення гепатиту В.

Лактація. На підставі даних щодо лікування ВІЛ у більше ніж 200 пар матір/дитина концентрації ламівудину в сироватці у немовлят, які вигодовувалися грудним молоком, були дуже низькими (менше ніж 4 % концентрації у сироватці матерів) та прогресуючим зменшенням до невизначаних кількостей, коли діти, яких годують груддю, досягають 24-тижневого віку. Загальна кількість ламівудину, яка потрапляє до організму немовляти на грудному годуванні, є дуже низькою і тому може призводити до експозицій

субоптимального протівірусного ефекту. Гепатит В у матері не є протипоказанням до годування груддю, якщо немовляті буде адекватно проведено профілактику гепатиту В при народженні. Немає свідчень, що низькі концентрації ламівудину у молоці матерів призводять до побічних реакцій у немовлят при годуванні груддю. Тому, для жінок, які застосовують ламівудин проти ВГВ, допускається грудне вигодовування, беручи до уваги перевагу годування груддю для дитини та перевагу лікування для жінки. Там, де є передача ВГВ від матері до дитини, незважаючи на адекватну профілактику, слід прийняти до уваги, що краще припинити годування груддю задля зниження ризику появи ламівудин-резистентних штамів ВГВ у немовлят.

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

Пацієнтів потрібно проінформувати, що нездужання і підвищена втомлюваність були зареєстровані під час лікування ламівудином. Клінічний стан пацієнта і побічні реакції ламівудину слід мати на увазі при розгляді здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза Зеффіксу 100 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам, які не можуть вживати таблетки, рекомендується застосовувати Зеффіксу формі розчину орального.

Препарат приймати незалежно від вживання їжі. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою.

Під час лікування слід обов'язково контролювати дотримання пацієнтами режиму терапії.

Припинення лікування Зеффіксом можливе для пацієнтів з нормальними показниками імунітету після досягнення сероконверсії HbeAg та HbsAg. Питання про відміну лікування слід розглянути також у випадку неефективності лікування, яке проявляється рецидивом гепатиту.

Після припинення терапії Зеффіксом рекомендується динамічне спостереження за пацієнтами з метою своєчасного виявлення можливого рецидиву захворювання.

Пацієнтам з декомпенсованою стадією захворювання печінки припиняти лікування не рекомендується. На даний час існують обмежені дані про підтримання сероконверсії протягом тривалого часу після припинення терапії Зеффіксом.

Порушення функцій нирок.

У пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функцій нирок рівень ламівудину в сироватці крові зростає через зниження ниркового кліренсу. У зв'язку з цим хворим з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв дозу слід зменшити.

При необхідності застосування дози менше 100 мг слід застосовувати Зеффікс у вигляді розчину орального (ламівудин 5 мг/мл).

Дозування для дорослих

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза Зеффіксу	Підтримуюча доза Зеффіксу
Від 30 до 50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
Від 15 до 30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
Від 5 до 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів, які знаходились на переривчастому гемодіалізі (не більше 4 годин 2-3 рази на тиждень), після початкового зменшення дози ламівудину відповідно до кліренсу креатиніну далі зменшувати дозу препарату на період гемодіалізу немає потреби.

Порушення функцій печінки.

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів з порушенням функцій печінки, включаючи термінальні стадії у хворих перед трансплантацією печінки, порушення функцій печінки суттєво не впливає на фармакокінетику ламівудину, тому зменшувати дозу цій групі хворих потреби немає, якщо тільки порушення функцій печінки не супроводжується порушенням функцій нирок.

Діти.

Безпечність та ефективність препарату для лікування дітей віком молодше 18 років не встановлено, тому немає рекомендацій щодо призначення препарату цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

При вивченні гострої токсичності у ході дослідів на тваринах застосування ламівудину у дуже високих дозах не мало токсичного впливу на жоден орган. Відомості про наслідки гострого передозування людей обмежені. Летальних випадків не зафіксовано, стан усіх пацієнтів нормалізовувався. Специфічних ознак та симптомів передозування не виявлено.

У разі передозування рекомендується контролювати стан хворого та проводити стандартну підтримуючу терапію. З огляду на те, що ламівудин діалізується, можна застосовувати безперервний гемодіаліз, однак спеціальних досліджень не проводили.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень хворі на хронічний гепатит В ламівудин переносили добре. Частота побічних ефектів і змін лабораторних показників (за винятком підвищення рівня аланіламінотрансферази (АЛТ) та креатинінфосфокінази (КФК) при прийомі Зеффіксу була подібна до такої при прийомі плацебо.

Найпоширеніші: нездужання та швидка стомлюваність, інфекції дихальних шляхів неприємні відчуття у горлі та мигдаликах, головний біль, дискомфорт та біль у черевній порожнині, нудота, блювання та діарея.

Побічна дія	Дані інтегрованих клінічних досліджень, III фаза	
	Плацебо (n=200)	Зеффікс 100 мг (n=416)
Нездужання та підвищена втомлюваність	28 %	26 %
Інфекції дихальних шляхів	17 %	19 %
Головний біль	21 %	22 %
Дискомфорт та біль у черевній порожнині	17 %	15 %
Нудота та блювання	17 %	16 %
Діарея	12 %	14 %
Підвищення рівня АЛТ під час лікування*	13 %	13 %
Підвищення рівня АЛТ після лікування**	8 %	19 %
Підвищення рівня КФК*	5 %	9 %

* Відсоток пацієнтів із показниками лабораторних порушень III та IV ступеня під час лікування.

** Відсоток пацієнтів із показниками збільшення рівня АЛТ III та IV ступеня після лікування.

Побічні реакції, описані нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення стосується лише тих побічних дій, які можливо, щонайменше, пов'язані із застосуванням Зеффіксу. Застосовується така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже часто: підвищення рівня АЛТ, яке частіше виникало після лікування Зеффіксом, ніж після прийому плацебо. Загострення гепатиту, що первинно діагностоване за підвищенням рівня АЛТ і виникало впродовж лікування, а також після відміни ламівудину. У більшості випадків показники з часом знижуються, дуже рідко трапляються летальні наслідки.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: підвищення рівня КФК, м'язові розлади, включаючи міалгії, судоми.

Дуже рідко: рабдоміоліз.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи - реакції гіперчутливості:

рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання, свербіж.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів були зафіксовані випадки панкреатиту та периферичної нейропатії (або парестезії), але чіткого взаємозв'язку з лікуванням ламівудином встановлено не було. У хворих на хронічний гепатит В не спостерігалось відмінностей у частоті вищезазначених ефектів порівняно з плацебо-групою.

Щодо пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які отримували комбіновану терапію аналогами нуклеозидів, повідомлялося про випадки лактатацидозу, що зазвичай супроводжувалися тяжкою гепатомегалією та жировою дистрофією печінки. Є окремі повідомлення про випадки таких побічних ефектів у пацієнтів з хронічним гепатитом В у стадії декомпенсації, однак взаємозв'язку цих проявів із застосуванням Зеффіксу не встановлено.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги, по 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз С.А., Польща/
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця
провадження його діяльності**

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз С.А., 189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща/

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. 189, Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.

Виробник. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/
Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom

**Місцезнаходження виробника та адреса місця
провадження його діяльності**

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom