

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ЦИСПЛАТИН "ЕБЕВЕ"
(CISPLATIN "EBEWE")

Склад:

діюча речовина: cisplatin;

1 флакон містить 10 мг, 25 мг або 50 мг цисплатину (0,5 мг/мл);

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева (розведена), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Сполуки платини.
L01XA01.

Код АТС

Клінічні характеристики.**Показання.**

Поширені або метастатичні злоякісні пухлини, зокрема рак яєчка (як паліативний засіб та у комплексі лікувальної поліхіміотерапії), рак яєчника (III і IV стадій), плоскоклітинна епітеліома голови та шиї (як паліативний засіб). У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими антинеопластичними засобами.

Рак легенів, рак уротелію, цервікальні пухлини.

Противоказання.

Підвищена чутливість до цисплатину або інших препаратів, які містять платину.

Порушення функції нирок.

Дегідратація організму (для запобігання розвитку серйозних порушень функції нирок необхідна перед- і постгідратація).

Пригнічення функції кісткового мозку.

Порушення слуху.

Нейропатія, спричинена лікуванням цисплатином.

Вагітність і період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.**Приготування розчину для інфузій**

Цисплатин "Ебеве" перед застосуванням необхідно розвести в асептичних умовах. При приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати інструменти з частинами, які містять алюміній, якщо вони можуть контактувати з препаратом (це стосується систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців тощо).

Необхідну кількість концентрату для розчину для інфузій, розраховану згідно з наведеними далі рекомендаціями, розводять 1-2 л 0,9% розчину натрію хлориду або сумішшю 0,9% розчину натрію хлориду і 5% розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1 (у такому розчині концентрація натрію хлориду становить 0,45%, а глюкози – 2,5%).

У разі неможливості гідратації перед введенням цисплатину концентрат також може бути розведений сумішшю 0,9% розчину натрію хлориду і 5% розчину манітолу в співвідношенні 1 : 1 (у такому розчині концентрація натрію хлориду становить 0,45%, а манітолу – 2,5%).

Розчини для інфузій з концентрацією цисплатину 0,1 мг/мл, приготовані шляхом розведення Цисплатину "Ебеве" 0,9% розчином натрію хлориду, сумішшю 0,9% розчину натрію хлориду і 5% розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1 або сумішшю 0,9% розчину натрію хлориду і 5% розчину манітолу у співвідношенні 1 : 1, є фізично і хімічно стабільними протягом 48 годин у разі зберігання в захищеному від світла місці при температурі 2-8°C. З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити відразу ж після приготування. Якщо розчин не використовується негайно, за

тривалістю й умовами його зберігання повинен стежити користувач. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8°C, якщо тільки розчин не готувався в контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Можна застосовувати лише прозорі та безбарвні розчини без видимих механічних включень. Розчин для інфузій повинен вводитися одноразово.

Дози для дорослих та дітей

Дози цисплатину визначають залежно від нозології, очікуваної реакції на терапію, а також з огляду на те, застосовується цисплатин у вигляді монотерапії чи як складова комбінованої хіміотерапії. Наведені нижче дози рекомендовані як для дорослих, так і для дітей.

При монотерапії рекомендуються такі схеми лікування:

одноразове введення дози 50-120 мг/м² поверхні тіла кожні 3-4 тижні;

щоденне введення доз 15-20 мг/м² поверхні тіла протягом 5 днів з повторенням курсів кожні 3-4 тижні.

При комбінованій хіміотерапії дози повинні бути нижчими. Зазвичай цисплатин призначають у дозі 20 мг/м² поверхні тіла або більше кожні 3-4 тижні.

Починати наступний курс лікування можна лише після комплексної оцінки стану пацієнта (див. розділ "Особливості застосування").

При розвитку порушень функції нирок або пригніченні функції кісткового мозку дози препарату необхідно відповідним чином знижувати.

Розчин для інфузій можна вводити лише шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії.

Розчин для інфузій вводять протягом 6-8 годин. Протягом 6-12 годин до введення препарату і не менше 6 годин після закінчення інфузії цисплатину повинна проводитися адекватна гідратація організму. Вона необхідна для підтримки достатнього діурезу в процесі та після введення цисплатину. Гідратація у дорослих здійснюється шляхом внутрішньовенного вливання 0,9% розчину натрію хлориду або суміші 0,9% розчину натрію хлориду і 5% розчину глюкози у співвідношенні 1 : 1.

Прегідратація: внутрішньовенна інфузія одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100-200 мл/год протягом 6-12 годин.

Постгідратація: внутрішньовенна інфузія ще 2 л одного із зазначених розчинів зі швидкістю 100-200 мл/год протягом 6-12 годин.

Якщо після гідратації сечовиділення менше за 100-200 мл/год, може бути необхідним форсований діурез. Для цього пацієнту внутрішньовенно вводять 37,5 г манітолу (375 мл 10% розчину) або застосовують діуретики (за умови нормальної функції нирок). Манітол або діуретики також необхідно призначати у випадках, коли доза цисплатину перевищує 60 мг/м² поверхні тіла.

Пацієнти повинні вживати велику кількість рідини протягом 24 годин після введення цисплатину для забезпечення достатнього сечовиділення.

Побічні реакції.

Небажані побічні ефекти залежать від доз цисплатину і можуть мати кумулятивний характер.

З боку нирок і сечовидільної системи. Незначні оборотні порушення функції нирок можуть спостерігатися після одноразового застосування цисплатину в середніх дозах (20-50 мг/м² поверхні тіла). При введенні цисплатину у високих дозах (50-120 мг/м² поверхні тіла) або щоденному застосуванні цисплатину може розвинути ниркова недостатність з некрозом каналців, що проявляється уремією або анурією. Ниркова недостатність може бути необоротною.

Нефротоксичність має кумулятивний характер. Вона може виявлятися як через 2-3 дні, так і через 2 тижні після введення першої дози цисплатину. Концентрації креатиніну і сечовини у сироватці крові можуть підвищуватися. Гідратація до і після введення цисплатину і форсований діурез зменшують ризик нефротоксичних уражень. Після одноразового введення цисплатину в дозі 50 мг/м² поверхні тіла без проведення достатньої гідратації симптоми нефротоксичності спостерігалися у 28-36% пацієнтів.

Можлива гіперурикемія (безсимптомна або із симптомами подагри). Гіперурикемія у поєднанні з

нефротоксичними ураженнями була відмічена у 25-30% пацієнтів.

З боку системи крові. Цисплатин спричиняє дозозалежну і переважно оборотну лейкопенію, тромбоцитопенію та анемію. Мієлосупресія має кумулятивний характер. Відмічені поодинокі випадки розвитку Кумбс-позитивної гемолітичної анемії (оборотної після закінчення терапії). Повідомлялося про гемоліз, який можливо був спричинений цисплатином. Після введення цисплатину у високих дозах можливе тяжке пригнічення функції кісткового мозку (включаючи агранулоцитоз та/або апластичну анемію). Приблизно через 14 днів після введення цисплатину кількість лейкоцитів у більшості пацієнтів значно знижується (у 5% пацієнтів – до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ і нижче). Мінімальна кількість тромбоцитів спостерігається приблизно через 21 добу (у 10% пацієнтів вона зменшується до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ і нижче). Показники нормалізуються приблизно через 39 днів.

З боку травного тракту. Часто відмічаються анорексія, нудота, блювання, біль у ділянці шлунка та діарея (зазвичай через 1-4 години після введення цисплатину). Зазначені симптоми у більшості пацієнтів минають протягом 24 годин. Менш виражені нудота і анорексія можуть тривати до 7 днів після введення препарату. В поодиноких випадках розвивається запалення слизових оболонок ротової порожнини.

З боку органів слуху. Порушення слуху були відмічені приблизно у 30% пацієнтів, яким цисплатин вводили у дозі $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла. Ототоксичність цисплатину є кумулятивною. Порушення слуху можуть бути необоротними, інколи вражається лише одне вухо. Зазвичай спостерігаються шум у вухах та/або порушення слуху в діапазоні високих частот (4000-8000 Гц). Порушення слуху в звичайному слуховому діапазоні (250-2000 Гц) відмічаються у 10-15% пацієнтів. Також можливі глухота і порушення роботи вестибулярного апарату в комбінації із системними запамороченнями (вертиго). Опромінювання зони черепа до терапії цисплатином або одночасно з нею збільшує ризик втрати слуху. Однак лише в поодиноких випадках пацієнти втрачають здатність до нормального спілкування після лікування цисплатином. У дітей ускладнення можуть бути серйознішими.

З боку органів зору. В поодиноких випадках після комбінованої хіміотерапії цисплатином та іншими препаратами спостерігалася втрата зору. Відмічені поодинокі випадки розвитку набряку диска зорового нерва з порушеннями зору, проте вони є оборотними і після закінчення лікування зір відновлюється. Зафіксований лише один випадок розвитку однобічного ретробульбарного невриту з втратою гостроти зору після поліхіміотерапії з подальшим лікуванням цисплатином.

З боку нервової системи. Лікування цисплатином може спричинити периферичну невропатію (зазвичай двобічну і сенсорну), в поодиноких випадках – втрату смакової або тактильної функції чи ретробульбарний неврит з втратою зору і порушеннями церебральних функцій (сплутаність свідомості, невиразним мовленням, в окремих випадках – кірковою сліпотою, втратою пам'яті, паралічем). Відмічені випадки розвитку симптому Лермітта, автономної нейропатії і мієлопатії спинного мозку. Повідомлялося про тяжкі ураження головного мозку (зокрема про один випадок гострих цереброваскулярних ускладнень, церебральний артеріт, оклюзію сонної артерії, енцефалопатію). Якщо у пацієнта відмічений один із зазначених вище церебральних симптомів, лікування цисплатином необхідно негайно припинити. Нейротоксична дія цисплатину може бути оборотною, однак у 30-50% пацієнтів порушені функції не відновлюються навіть після закінчення лікування цисплатином. Прояви нейротоксичної дії цисплатину можуть відмічатися як після тривалої терапії, так і після введення першої дози.

Електроліти сироватки. В поодиноких випадках розвиваються гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпофосфатемія та гіпокаліємія з м'язовими спазмами та/або змінами ЕКГ внаслідок ушкодження ниркової системи цисплатином (при цьому реабсорбція зазначених катіонів у ниркових каналцях зменшується).

Алергічні реакції. В поодиноких випадках розвиваються анафілактичні реакції (з такими проявами, як висипання, кропив'янка, еритема, свербіж). Були окремі повідомлення про артеріальну гіпотензію, тахікардію, задишку, бронхоспазм, набряк обличчя і пропасницю. У таких випадках може бути

необхідним лікування антигістамінними препаратами, епінефрином (адреналіном) і стероїдами.

З боку гепатобілярної системи. В поодиноких випадках розвиваються порушення функції печінки з підвищенням рівнів сироваткових трансаміназ, однак ці зміни є оборотними. Дуже рідко відмічається зниження рівня альбуміну, можливо пов'язане з лікуванням цисплатином.

З боку серцево-судинної системи. В поодиноких випадках розвиваються порушення серцевого ритму, зокрема брадикардія, тахікардія та інші аритмії. Іноді відмічаються зміни ЕКГ. Повідомлялося про зупинку серця при лікуванні цисплатином у комбінації з іншими цитостатиками, однак це трапляється надзвичайно рідко.

З боку імунної системи. Можлива імуносупресія.

Інші побічні ефекти. Після внутрішньовенного введення препарату можливий локальний набряк і біль, еритема, виразки на шкірі та флебіт у місці ін'єкції.

Спостерігалась поява металевих відкладень на яснах.

Можливі алопеція, порушення сперматогенезу та овуляції, а також болюча гінекомастія.

Повідомлялося про можливий зв'язок між застосуванням цисплатину і розвитком вторинного нелімфобластного лейкозу.

Згідно з інформацією з декількох незалежних джерел, можливий зв'язок між комбінованою хіміотерапією цисплатином у поєднанні з іншими препаратами і розвитком васкулярних порушень (церебральною або коронарною ішемією, порушеннями периферичної циркуляції крові, подібними до синдрому Рейно).

Теоретично цисплатин є канцерогенним (виходячи з механізму його дії), проте практичних доказів цього немає.

При лікуванні цисплатином в поодиноких випадках також відмічалися гіперхолестеринемія, неадекватна секреція антидіуретичного гормону, підвищення рівня амілази у сироватці крові, тромботична мікроангіопатія у поєднанні з гемолітичним уремичним синдромом.

Іноді спостерігається підвищення концентрації заліза у крові.

Передозування.

При передозуванні можуть спостерігатися зазначені раніше токсичні ефекти, однак їх інтенсивність вища. Ефективна гідратація і осмотичний діурез відразу ж після передозування можуть зменшити токсичний вплив цисплатину.

У разі значного передозування (> 200 мг/м² поверхні тіла) може спостерігатися безпосередній вплив на дихальний центр головного мозку з розвитком загрозливих для життя порушень дихальної функції і кислотно-лужної рівноваги, оскільки цисплатин проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Терапія – симптоматична.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вважається, що у разі застосування в період вагітності цисплатин може спричинити серйозні вади розвитку плода. Тому цисплатин протипоказаний вагітним.

Експерименти на тваринах показали, що цисплатин екскретується в молоко ссавців. Тому годування груддю під час терапії цисплатином необхідно припинити.

Діти.

У дітей перед початком наступного курсу лікування головні показники (креатинін сироватки, сечовина, лейкоцити, тромбоцити, аудіограма) повинні повертатися до відповідних вікових норм.

Особливі заходи безпеки.

Як і при роботі з будь-якими іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з Цисплатином "Ебеве" необхідно дотримуватися правил безпеки: обов'язково користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками), при можливості працювати

під витяжкою.

Слід запобігати потраплянню розчинів цисплатину на шкіру та/або слизові оболонки. Якщо це все ж сталося, уражене місце промивають великою кількістю води і змащують кремом при появі подразнення (у деяких осіб, чутливих до платини, можуть спостерігатися шкірні реакції).

Вагітні медичні працівники не повинні працювати з цисплатином.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, які використовувалися при маніпуляціях з цисплатином, повинні бути знищені згідно з визначеною процедурою.

Особливості застосування.

Лікування цисплатином має здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога.

Для цисплатину характерна кумулятивна ототоксична, нефротоксична та нейротоксична дія. Його токсичність може посилюватися при комбінованому застосуванні з іншими препаратами, які чинять токсичну дію на зазначені органи та системи.

Перед початком лікування цисплатином і перед початком кожного наступного курсу терапії необхідно знімати аудіограми.

Для зниження нефротоксичності необхідно проводити адекватну гідратацію хворих перед, під час і після внутрішньовенного введення цисплатину.

Перед лікуванням, в процесі терапії і після лікування цисплатином необхідно контролювати:

функцію нирок;

функцію печінки;

функцію системи кровотворення (кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів);

рівні електролітів сироватки (концентрації кальцію, натрію, калію, магнію).

Аналізи необхідно повторювати щотижня протягом усього періоду лікування цисплатином.

Наступний курс терапії не можна починати до нормалізації головних показників, а саме (у дорослих):

креатинін сироватки: ≤ 130 мкмоль/л (1,5 мг/дл);

сечовина: < 25 мг/дл;

кількість лейкоцитів: $> 4,0 \cdot 10^9$ /л;

кількість тромбоцитів: $> 100 \cdot 10^9$ /л;

аудіограма: результати в межах нормальних показників.

Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з периферичною невропатією, не спричиненою цисплатином, а також пацієнтів з гострими бактеріальними та вірусними інфекціями.

У разі паравенозного введення препарату необхідно:

негайно припинити інфузію цисплатину;

не рухаючи голку, виконати аспірацію екстравазату з тканин і промити їх 0,9% розчином натрію хлориду (особливо у разі застосування розчину для інфузій з концентрацією цисплатину вище за рекомендовану).

Після введення цисплатину часто спостерігаються нудота, блювання, діарея. Профілактичне застосування антиеметиків може допомогти запобігти нудоті та блюванню або ж знизити їх інтенсивність. Втрати рідини унаслідок блювання або діареї необхідно компенсувати.

І чоловіки, і жінки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами в період і щонайменше протягом 6 місяців після лікування препаратом. Якщо після закінчення терапії пацієнт бажає мати дітей, йому слід попередньо проконсультуватися у фахівця-генетика. Оскільки лікування цисплатином може спричинити необоротну безплідність, чоловікам, які в майбутньому бажають стати батьками, необхідно потурбуватися про кріоконсервацію їх сперми до початку терапії.

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

Залежно від індивідуальної чутливості цисплатин може негативно впливати на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Мієлосупресивна дія цисплатину посилюється при супутньому застосуванні інших препаратів, які пригнічують функцію кісткового мозку, або променевої терапії.

Нефротоксична дія цисплатину може посилюватися при супутньому лікуванні гіпотензивними засобами, які містять фуросемід, гідралазин, діазоксид і пропранолол.

При супутньому застосуванні алопуринолу, колхіцину, пробенециду або сульфінпіразону дози цих препаратів часом доводиться коригувати, оскільки цисплатин спричиняє підвищення концентрації сечової кислоти у крові.

За винятком пацієнтів, яким цисплатин вводять у дозах понад 60 мг/м² поверхні тіла і у яких сечовиділення не перевищує 1000 мл за 24 години, хворим не слід проводити форсований діурез з використанням канальцевих діуретиків, оскільки це може призвести до ушкодження нирок і посилення ототоксичності.

Симптоми ототоксичної дії цисплатину (наприклад, запаморочення, шум у вухах) можуть маскуватися при супутньому застосуванні антигістамінних препаратів, буклізину, циклізину, локсапіну, меклозину, фенотіазинів, тіоксантинів або триметобензамідів.

Нефротоксичні препарати (наприклад, цефалоспорины, аміноглікозиди) і ототоксичні лікарські засоби (наприклад, аміноглікозиди) потенціюють токсичну дію цисплатину на відповідні органи. Під час або після лікування цисплатином слід з обережністю призначати препарати, які виводяться переважно через нирки (наприклад, блеоміцин і метотрексат), оскільки цисплатин може знижувати ниркову елімінацію.

При комбінованому застосуванні іфосфаміду та цисплатину спостерігається посилена екскреція білка. Іфосфамід також потенціює ототоксичну дію цисплатину, хоча сам по собі іфосфамід не ототоксичний. Під час одного рандомізованого клінічного дослідження було відмічено, що відповідь на терапію цисплатином пацієнок з прогресуючим раком яєчника гірша при супутньому застосуванні піридоксину і гексаметилмеламіну.

Було встановлено, що при введенні паклітакселу після цисплатину кліренс паклітакселу може знижуватися на 70-75%.

При комбінованій терапії цисплатином, блеоміцином та етопозидом у декількох випадках було зафіксовано зниження концентрації літію у крові. Тому під час лікування рекомендується контролювати рівні літію.

Цисплатин може зменшувати абсорбцію фенітоїну і таким чином знижувати ефективність протиепілептичної терапії.

Хелатуючі сполуки, зокрема пеніциламін, можуть знижувати ефективність лікування цисплатином.

Під час і протягом трьох місяців після закінчення лікування цисплатином не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Фармакологічні властивості.***Фармакодинаміка.***

Цисплатин (цис-діаміндихлорплатина-II) є неорганічною сполукою, яка містить важкий метал – платину. Цисплатин зв'язується з усіма основами ДНК, особливо атомами N-7 гуаніну та аденіну, та інгібує синтез ДНК внаслідок формування перехресних зв'язків (зшивок) всередині ниток ДНК і між ними. Синтез білку та РНК також пригнічуються, проте меншою мірою.

Хоча протипухлинна дія цисплатину пов'язана переважно з інгібуванням синтезу ДНК, існують й інші механізми його антинеопластичної дії. Зокрема цисплатин підвищує імуногенність пухлин. Онколітична дія цисплатину порівнянна з дією алкілюючих речовин. Цисплатин також має імуносупресивні та антибактеріальні властивості й підвищує чутливість до опромінення.

Дія цисплатину на клітини не залежить від фази циклу.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення у дозах 20-120 мг/м² поверхні тіла цисплатин швидко

розподіляється в усіх тканинах. Найвища концентрація платини спостерігається у печінці, передміхуровій залозі та нирках, дещо нижча – у сечовому міхурі, м'язах, яєчках, підшлунковій залозі та селезінці і найнижча – у кишечнику, надниркових залозах, серці, легенях, головному мозку, в тому числі мозочку. Через 2 години після введення понад 90% від загальної кількості цисплатину у плазмі крові зв'язується з білками. Цей зв'язок, ймовірно, має необоротний характер. Зв'язаний з білками цисплатин не має протипухлинних властивостей. Фармакокінетика цисплатину має нелінійний характер. Без участі ферментів він трансформується в один або декілька метаболітів. Після струминного внутрішньовенного введення у дозі 50-100 мг/м² поверхні тіла процес елімінації цисплатину з плазми крові має двофазний характер. Тривалість періоду напіввиведення у першій фазі (розподілу) становить 10-60 хвилин, а у другій (термінальній) фазі – 2-5 діб. Період напіввиведення цисплатину з плазми крові триваліший у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Теоретично він також може бути більш тривалим у хворих з асцитом через інтенсивне зв'язування цисплатину з білками.

Внаслідок значного зв'язування платини з білками крові спостерігається тривале або неповне виведення цисплатину з організму. За період 84-120 годин із сечею виводиться 27-45% введеної дози. При тривалих інфузіях кількість екскретованого із сечею цисплатину більша. Екскреція з калом мінімальна, невелика кількість платини виявляється у жовчному міхурі та товстому кишечнику.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або майже безбарвний розчин.

Несумісність.

Цисплатин реагує з алюмінієм з утворенням чорного платиного осаду. Тому при приготуванні і введенні розчину для інфузій не можна використовувати інструменти з частинами, які містять алюміній, якщо вони можуть контактувати з препаратом (це стосується систем для внутрішньовенних інфузій, голок, катетерів, шприців тощо).

Цисплатин "Ебеве" не можна змішувати з будь-якими лікарськими препаратами, за винятком зазначених у розділі "Спосіб застосування та дози". Цисплатин "Ебеве" не можна розводити 5% розчином глюкози або 5% розчином манітолу, а лише їх сумішами з 0,9% розчином натрію хлориду.

Антиоксиданти (наприклад, натрію метабісульфіт), бікарбонати (натрію бікарбонат), сульфати, фторурацил і паклітаксел можуть інактивувати цисплатин в інфузійних системах.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Флакон з коричневого скла, закупорений пробкою з хлорбутилового каучуку з фторполімерним покриттям і алюмінієвим ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG.

Місцезнаходження.

А-4866 Унтерах, Австрія.

ЗАТВЕРДЖЕНО
A-4866 Unterach, Austria.

Сторінка 8 з 8. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України