

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ГЕНОТРОПІН**  
**(GENOTROPIN)**

**Загальна характеристика:**

*міжнародна назва:* somatropin;

*основні фізико-хімічні властивості:* білий стерильний ліофілізований порошок у передній камері та прозорий розчин у задній камері двокамерного катриджа;

*склад:* 1 мл розчину після відновлення містить 16 МО (5,3 мг) соматропіну рекомбінантного;

*допоміжні речовини:* гліцин, маніт, натрію дигідрофосфат безводний, динатрію фосфат безводний;

*розчинник:* м-крезол, маніт, вода для ін'єкцій.

**Форма випуску.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони передньої частки гіпофіза та їх аналоги. Код АТС Н01А С01.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Генотропін містить соматропін, людський гормон росту, синтезований за допомогою технології рекомбінантних ДНК. Соматропін – метаболічний гормон, що впливає на обмін ліпідів, вуглеводів та протеїнів. У дітей з недостатністю ендogenousного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета і швидкість росту. Як у дорослих, так і у дітей, соматропін підтримує нормальну структуру тіла шляхом покращання засвоєння азоту, прискорення росту скелетних м'язів і вивільнення ліпідів із жирових депо. Особливо чутливою до соматропіну є вісцеральна жирова тканина. Крім стимуляції ліполізу, соматропін зменшує надходження тригліцеридів у жирові депо. Соматропін підвищує сироваткову концентрацію інсуліноподібного ростового фактора ІРФ-І та ІРФ-зв'язуючого білка ІРФЗБ-3.

Крім вищезазначених властивостей, були показані такі ефекти соматропіну:

*Обмін ліпідів.* Соматропін стимулює рецептори печінки до холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (ХЛПНЦ) та впливає на профіль ліпідів та ліпопротеїдів у сироватці крові. В цілому, призначення соматропіну пацієнтам з дефіцитом гормону росту призводить до зниження сироваткової концентрації ЛПНЦ та аполіпопротеїну Б. Також може спостерігатись зниження рівня загального холестерину.

*Обмін вуглеводів.* Соматропін збільшує рівень інсуліну, однак рівень глюкози натще звичайно не змінюється. У дітей з гіпопітуїтаризмом може спостерігатись гіпоглікемія натще. Соматропін корегує цей стан.

*Водно-сольовий обмін.* Недостатність гормону росту асоціюється зі зниженням об'єму плазми та тканинної рідини. Обидва ці показники швидко зростають після лікування соматропіном. Соматропін сприяє затримці натрію, калію та фосфору.

*Кістковий метаболізм.* Соматропін стимулює кістковий метаболізм. У хворих з дефіцитом гормону росту та остеопорозом тривале лікування соматропіном призводить до відновлення мінерального складу та щільності кісток.

*Фізична працездатність.* Лікування соматропіном підвищує силу м'язів та фізичну витривалість. Соматропін також збільшує серцевий викид, хоча механізм цього ефекту ще не з'ясовано. Певну роль у цьому може відігравати зменшення периферичного судинного опору.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Як у здорових осіб так і у пацієнтів з недостатністю гормону росту всмоктується приблизно 80% соматропіну, введеного підшкірно. Після підшкірного введення препарату у дозі 0,1 МО/кг (0,035 мг/кг) максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) та час її досягнення ( $t_{max}$ ) становлять 13–35 нг/мл та 3–6 годин відповідно.

*Виведення.* Середній час напіввиведення після внутрішньовенної ін'єкції соматропіну у дорослих хворих із недостатністю гормону росту становить приблизно 0,4 години. Однак при підшкірному

введенні препарату час напіввиведення досягає 2–3 годин. Така різниця, ймовірно, пов'язана із більш повільним всмоктуванням при підшкірній ін'єкції.

*Субпопуляції.* Абсолютна біодоступність соматропіну при підшкірному введенні є однаковою в осіб чоловічої та жіночої статі.

### **Показання для застосування.**

#### *Діти*

Порушення росту при недостатній секреції гормону росту (дефіцит гормону росту, ДГР).

Порушення росту при синдромі Тернера.

Порушення росту у пубертатному періоді при хронічній нирковій недостатності.

Порушення росту (величина стандартного відхилення (СВ) поточного росту  $< -2,5$  і величина стандартного відхилення генетично зумовленого росту  $< -1$ ) у низьких від народження дітей з ростом нижчим за вікову норму, які народилися з масою і/або довжиною тіла менше  $-2$  стандартних відхилення, і не змогли досягти вікової норми росту (величина стандартного відхилення швидкості росту  $< 0$  протягом останнього року) до досягнення ними 4 років і більше.

Порушення росту при синдромі Прадера-Віллі з метою покращення росту і будови тіла.

Діагноз синдрому Прадера-Віллі слід підтвердити відповідними генетичними тестами.

#### *Дорослі*

Генотропін показаний як замісна терапія дорослим із вираженим дефіцитом гормону росту, асоційованим з множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, а також тим пацієнтам, які мають дефіцит хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. Таким пацієнтам слід провести відповідний динамічний тест для встановлення наявності чи відсутності дефіциту гормону росту.

Для пацієнтів, у яких дефіцит фактора росту виник ще в дитинстві (як результат природжених, генетичних, набутих або ідіопатичних причин), слід повторно оцінити можливість продукувати гормон росту після закінчення подовжнього росту. Для пацієнтів з високою ймовірністю постійного ДГР, наприклад при природженому або вторинному ДГР внаслідок гіпоталамо-гіпофізарного захворювання або інсульту, СВ ІФР-I  $< -2$  без лікування гормоном росту протягом щонайменше 4 тижнів, повинно вважатися достатньою підставою для діагностики ДГР. Для всіх інших пацієнтів достатньо проведення аналізу ІФР-I та одного тесту стимуляції гормону росту.

**Спосіб застосування та дози.** Доза підбирається індивідуально, залежно від маси та площі поверхні тіла.

*Порушення росту при недостатній секреції гормону росту у дітей.* Звичайно рекомендується доза 0,07–0,10 МО/кг маси тіла (0,025–0,035 мг/кг) на добу або 0,7–1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (2,1–3,0 МО/м<sup>2</sup>) на добу. Повідомлялось також про застосування вищих доз.

У випадку, коли ДГР зберігається в юності, необхідно продовжити лікування до досягнення повного соматичного розвитку (побудова тіла, маса кісток). Для контролю, досягнення нормального піку маси кісток визначається як  $T > -1$  (стандартизація до середнього піку маси кісток дорослого, виміряного за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії з урахуванням статі та етнічної приналежності), що є однією з терапевтичних цілей протягом перехідного періоду. Дози для дорослих описані нижче.

*Порушення росту при синдромі Шерешевського-Тернера.* Рекомендована доза становить 0,14 МО/кг маси тіла (0,045–0,050 мг/кг) на добу або 4,3 МО/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (1,4 мг/м<sup>2</sup>) на добу.

*Порушення росту при хронічній нирковій недостатності.* Рекомендована доза – 4,3 МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла (1,4 мг/м<sup>2</sup>) на добу (приблизно 0,14 МО/кг маси тіла або 0,045–0,050 мг/кг на добу). Недостатня швидкість росту може вимагати призначення вищої дози. Корекція дози може бути необхідною через 6 місяців лікування.

*Порушення росту у низьких від народження дітей з ростом нижчим за вікову норму.* Звичайно рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного росту. Після першого року лікування слід припинити, якщо СВ швидкості росту менше +1.

Лікування слід припинити, якщо швидкість росту менше 2 см/рік і кістковий вік старше 14 років для дівчаток або 16 років для хлопчиків (визначають при необхідності), що відповідає віку закриття росткових зон в епіфізах кісток.

*Порушення росту при синдромі Прадера-Віллі з метою покращання росту і будови тіла.* Звичайно призначають по 0,035 мг/кг маси тіла на добу або 1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Добову дозу 2,7 мг не слід перевищувати. Генотропін не слід застосовувати у дітей зі швидкістю росту менше 1 см на рік і у віці, коли починається закриття росткових зон в епіфізах кісток.

*Дорослі із дефіцитом гормону росту.* У пацієнтів, які подовжують терапію гормоном росту після ДГР у дитинстві, рекомендована доза становить 0,2 – 0,5 мг/добу. Доза повинна поступово збільшуватися або зменшуватися залежно від потреб пацієнта, що визначається концентрацією ІФР-I.

Якщо ДГР виник у дорослого, лікування рекомендується починати з низької дози 0,15–0,03 мг на добу, поступово підвищуючи дозу з врахуванням клінічного ефекту, що визначається концентрацією ІФР-I. В обох випадках метою лікування є досягнення концентрації ІФР-I в межах 2 СВ від вікової норми. Пацієнтам з концентрацією ІФР-I в межах норми на початку курсу лікування слід добирати таку дозу Генотропіну, щоб досягти збільшення концентрації ІФР-I до верхніх меж норми, але не більше 2 СВ. При підборі дози також слід брати до уваги клінічний ефект і небажані реакції. Доведено, що деякі пацієнти з ДГР, не дивлячись на гарну клінічну відповідь, не нормалізують рівні ІФР-I, таким пацієнтам підвищення дози не потрібне. Щоденна підтримуюча доза лише зрідка може перевищувати 1,0 мг на добу. Для жінок може бути необхідним застосування вищих доз, ніж для чоловіків, оскільки у чоловіків з часом відзначається вища чутливість до ІФР-I. Це означає, що для жінок, особливо тих, які отримують пероральну естроген-замісну терапію, існує ризик розвитку недостатнього клінічного ефекту, а для чоловіків – надлишкового. Корекцію дози Генотропіну слід проводити кожні 6 місяців. Оскільки з віком відбувається фізіологічне зменшення продукування гормону росту, може бути необхідним зменшення дози Генотропіну. При цьому слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. У пацієнтів старше 60 років терапія повинна розпочинатися з дози 0,1 – 0,2 мг на добу, дозу слід повільно підвищувати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Потрібно застосовувати мінімально ефективні дози. Добова підтримуюча доза у цих пацієнтів рідко перевищує 0,5 мг.

#### *Введення препарату*

Генотропін 16 МО слід вводити підшкірно за допомогою ін'єктора Генотропін Пен 16. Після того, як картридж вставлено в ін'єктор, розведення препарату відбувається автоматично. При розведенні препарату розчин не можна струшувати, це може призвести до денатурації активних компонентів. Щоб запобігти ліпоатрофії, слід міняти місця введення препарату.

**Побічна дія.** Для пацієнтів із недостатністю гормону росту є характерним дефіцит позаклітинної рідини. Після початку лікування Генотропіном цей дефіцит швидко відновлюється. У дорослих пацієнтів характерні побічні ефекти, що обумовлені затримкою рідини, а саме периферичні набряки, пастозність нижніх кінцівок, артралгії, міалгії та парестезії ( 1/100 та 1/10). Ці явища, звичайно, слабо чи помірно виражені, проявляються протягом перших місяців лікування та зникають самі або після зменшення дози препарату. Частота цих побічних ефектів залежить від дози Генотропіну, віку пацієнтів та, можливо, обернено пропорційна віку, в якому виникла недостатність гормону росту. У дітей дані побічні ефекти виникають рідко ( 1/1000 та 1/100).

У дітей можуть спостерігатись транзиторні локальні реакції шкіри у місці ін'єкції ( 1/100 та 1/10). Повідомлялося про поодинокі випадки цукрового діабету II типу ( 1/10 000 та

1/1 000). Зрідка розвивається доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія ( 1/10 000 та 1/1 000). У дорослих інколи може спостерігатись кистьовий тунельний синдром.

У деяких хворих, що лікувались Генотропіном, спостерігалось утворення антитіл до нього. Їх зв'язуюча активність була низькою та загалом не була клінічно значущою.

Були виявлені випадки зниження рівня кортизолу в сироватці, що можливо пов'язано з дією соматропіну на транспортні білки. Зміни рівня вільного кортизолу в сироватці не спостерігалось. Клінічна значущість цього явища обмежена. Незважаючи на це, заміщу- вальна кортикостероїдна терапія повинна бути відкоригована до початку лікування Генотропіном.

Поодиноким побічним ефектом є міозит, що може бути спричинений дією консерванту m-крезолу, що входить до складу Генотропіну. У разі міалгії чи підвищеної болісності у місці ін'єкції слід припускати виникнення міозиту. У разі його підтвердження слід використовувати форму Генотропіну, що не містить m-крезолу.

Дуже рідко зустрічаються випадки ( $1/10000$ ) лейкемії у дітей з дефіцитом гормону росту, що лікувались соматропіном, однак частота виникнення лейкемії не відрізняється від такої у дітей без дефіциту гормону росту.

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про поодинокі випадки раптової смерті пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі, які лікувались соматропіном, але причинний зв'язок з лікуванням був відсутній.

**Протипоказання.** Генотропін не слід призначати при наявності ознак пухлинного росту. Протипухлинна терапія має бути завершена до початку лікування Генотропіном.

Генотропін не призначається як стимулятор росту дітям із закритими зонами росту епіфізів трубчастих кісток.

Лікування Генотропіном протипоказано пацієнтам, що перебувають у критичному стані, що гостро розвинувся як наслідок операції на відкритому серці або черевній порожнині, множинної травми та гострої дихальної недостатності.

Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до активної субстанції або інших компонентів, що входять до його складу.

**Передозування.** Передозування та інтоксикація не описані. Гостре передозування може призвести до гіпоглікемії з подальшим розвитком гіперглікемії. Терапія симптоматична. Довготривале передозування може призвести до симптомів, що відповідають відомим ефектам надлишку гормону росту людини.

**Особливості застосування.** Діагностику захворювань і застосування Генотропіну слід починати і проводити під наглядом лікаря, який має відповідну підготовку і практичний досвід діагностики і лікування хворих з патологією, яка вказана в розділі “Показання для застосування”.

До початку терапії Генотропіном необхідно ретельно верифікувати недостатність гормону росту.

Соматропін у деяких пацієнтів може спричинити резистентність до інсуліну та гіперглікемію, у зв'язку з чим пацієнти мають бути обстежені щодо зниження толерантності до глюкози. Інколи поява ознак цукрового діабету II типу може бути наслідком застосування соматропіну, тому слід враховувати, що при діабеті в більшості випадків існують такі фактори ризику як ожиріння (у тому числі ожиріння у хворих із синдромом Прадера-Віллі), сімейний анамнез, застосування стероїдів або вже існуюче зменшення толерантності до глюкози. У хворих на цукровий діабет після призначення Генотропіну може виникнути необхідність у корекції протидіабетичної терапії.

Унаслідок лікування Генотропіном активізується перехід гормону  $T_4$  у  $T_3$ , що призводить до зниження сироваткової концентрації  $T_4$  та до підвищення  $T_3$ . Звичайно рівень цих гормонів у периферичній крові лишається в нормі. Однак даний ефект соматропіну може спричинити маніфестацію гіпотиреозу у пацієнтів з прихованою субклінічною формою центрального гіпотиреозу. Навпаки, у пацієнтів, що отримують тироксин як замісну терапію, може розвинути помірний гіпертиреоз. У зв'язку з цим рекомендовано провести дослідження функції щитовидної залози після початку лікування соматропіном та після зміни його дози.

При вторинному дефіциті гормону росту, що зумовлений лікуванням злоякісних новоутворень, слід звертати увагу на симптоми рецидиву пухлини.

У хворих з ендокринними розладами, у тому числі з дефіцитом гормону росту, можуть часто відзначатись вивихи голівки стегна. Діти, що отримують гормон росту, у яких відзначається кульгавість, мають бути ретельно обстежені.

У разі важкого та частого головного болю, порушень зору, нудоти/блювання, рекомендовано обстеження очного дна на предмет виявлення набряку диску зорового нерва. У разі підтвердження

набряку диску зорового нерва слід припускати наявність доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії. При необхідності терапію гормоном росту слід припинити. На даний час вагомі аргументи щодо продовження застосування гормону росту у пацієнтів з проявами внутрішньочерепної гіпертензії відсутні. Однак клінічний досвід свідчить, що поновлення терапії в більшості випадків не спричиняло поновлення ознак внутрішньочерепної гіпертензії. При поновленні терапії необхідний ретельний контроль ознак внутрішньочерепної гіпертензії.

Досвід застосування Генотропіну в осіб старше 80 років обмежений. Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до дії Генотропіну і тому можуть бути більш схильними до розвитку побічних реакцій.

У пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі застосування препарату завжди слід поєднувати з малокалорійною дієтою.

Існують повідомлення про летальні наслідки, пов'язані із застосуванням гормону росту в дітей із синдромом Прадера-Віллі, які мали один або більше наступних факторів ризику: тяжке ожиріння (пацієнти з перевищенням індексу вага/ріст 200 %), дихальна недостатність або апное під час сну в анамнезі або неідентифіковані респіраторні інфекції. Пацієнти з одним або більше із наведених факторів можуть належати до групи підвищеного ризику.

До початку лікування соматропіном у пацієнтів з синдромом Прадера-Віллі необхідно виявити симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів, апное під час сну або наявність респіраторних інфекцій. Якщо під час оцінки прохідності верхніх дихальних шляхів одержані дані про наявність патології, дитина повинна бути направлена до отоларинголога для лікування та усунення респіраторних розладів до початку лікування гормоном росту. Апное під час сну також повинно бути виявлено до початку терапії гормоном росту за допомогою методів полісомнографії або нічної оксиметрії та контролюватися при можливості його розвитку. Якщо протягом лікування пацієнтів соматропіном виникають симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів (включно поява та збільшення хрипіння), лікування необхідно перервати та знову проконсультуватися у отоларинголога. Всіх пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід контролювати при ймовірності апное під час сну. У пацієнтів необхідно перевіряти симптоми респіраторних інфекцій, які повинні діагностуватися якомога раніше та активно лікуватися. У всіх пацієнтів з синдромом Прадера-Віллі необхідно контролювати масу тіла до початку та протягом лікування гормоном росту.

У пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі часто спостерігається сколіоз. У деяких дітей у зв'язку зі швидким ростом сколіоз може прогресувати. Тому при застосуванні препарату слід контролювати ознаки сколіозу. Частота виникнення і важкість сколіозу не збільшувалася при застосуванні гормону росту. Досвід тривалого застосування гормону росту для лікування дорослих і хворих із синдромом Прадера-Віллі обмежений.

При визначенні показань для лікування низьких від народження дітей з ростом нижчим за вікову норму причини низького росту слід встановити ще до початку лікування. Таким дітям до початку лікування слід визначити рівень інсуліну і глюкози в крові натще і щорічно повторювати це дослідження.

Пацієнтам з високим ризиком виникнення цукрового діабету (наприклад за наявності діабету в родинному анамнезі, ожиріння, вираженої резистентності до інсуліну, акантокератодермії) слід виконати пероральний тест толерантності до глюкози. Якщо діагностується наявність діабету, то гормон росту призначати не слід.

До початку лікування низьких від народження дітей з ростом нижчим за вікову норму слід визначити рівень ІФР-I і потім повторювати це дослідження двічі на рік. Якщо при повторному дослідженні рівень ІФР-I перевищує +2 СВ відносно вікової норми і статевого дозрівання, то для вирішення питання про необхідність корекції дози слід опиратися на співвідношення ІФР-I/ІФРЗБ-3.

Досвід лікування низьких від народження дітей з ростом нижчим за вікову норму безпосередньо перед початком статевого дозрівання обмежений. Тому не рекомендується починати лікування безпосередньо перед початком статевого дозрівання. Досвід лікування хворих із синдромом Сільвера-Русселя обмежений.

Інколи при завчасному припиненні лікування низьких від народження дітей з ростом нижчим за

вікову норму до досягнення ними остаточного росту успіхи лікування можуть бути втраченими.

Лікування Генотропіном призначають лише тим хворим на хронічну ниркову недостатність, у яких функція нирок до початку лікування знижена більше як на 50%. Для підтвердження порушень росту цей показник слід контролювати протягом року перед початком лікування. В цей час і під час лікування соматропіном слід проводити консервативне лікування ниркової недостатності, яке включає контроль ацидозу, гіперпаратироїдизму і обміну речовин. Лікування має бути припинено при трансплантації нирки. На даний час відсутні дані щодо досягнення остаточного росту хворими з хронічною нирковою недостатністю при лікуванні Генотропіном.

Ефективність Генотропіну при лікуванні пацієнтів, що перебувають у критичному стані, який гостро розвинувся як наслідок операції на відкритому серці або черевній порожнині, множинної травми та гострої дихальної недостатності, була вивчена у двох плацебо-контрольованих дослідженнях з участю 522 пацієнтів. Смертність серед пацієнтів, що отримували 16 або 24 МО (5,3 або 8 мг) Генотропіну на добу, була вища, ніж у групі плацебо: 41,9% порівняно з 19,3%. На підставі цієї інформації таким пацієнтам не слід призначати Генотропін. Щодо доцільності застосування Генотропіну для лікування інших хворих, у яких виникли інші або подібні гострі критичні захворювання, слід зважити можливі користь і ризик.

#### *Вагітність і лактація*

Клінічний досвід застосування препарату в період вагітності обмежений. Дослідження на тваринах не завершені. У випадку встановлення наявності вагітності застосування Генотропіну слід припинити.

Протягом фізіологічної вагітності рівні гіпофізарного гормону росту значно знижуються після 20 тижня та практично повністю заміщаються плацентарним гормоном росту на 30 тижні. Виходячи з цього, малоймовірно, що продовження заміщувальної терапії гормоном росту буде необхідним у жінок з дефіцитом у III триместрі вагітності.

Достовірні відомості щодо можливості екскреції пептидних гормонів із грудним молоком відсутні, однак у будь-якому разі всмоктування інтактного білка в травному тракті дитини є малоімовірним.

*Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами.* Не спостерігалось жодних проявів впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Генотропін може підвищувати кліренс сполук, що метаболізуються цитохромом P450 3A4 (статеві гормони, кортикостероїди, протисудомні засоби, циклоспорин). Кліренс компонентів, що метаболізуються за допомогою цитохрому P450 3A4, може збільшуватися і приводити до зменшення концентрації цих компонентів у плазмі. Клінічне значення цього ефекту не вивчено. Глюкокортикостероїди можуть сповільнювати терапевтичний ефект соматропіну.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в холодному темному місці при температурі 2-8 С. Перед розведенням препарат може зберігатися при кімнатній температурі (не вище 25 С). Розведений розчин може зберігатися в холодильнику (2-8 С) протягом 28 днів. Не можна допускати заморожування розчину.

Термін придатності – 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** Багатодозовий двокамерний картридж для ін'єкційного пристрою Генотропін Пен 16. В одній частині картриджу міститься активна речовина, в іншій – розчинник. В упаковці 1 картридж по 16 МО (5,3 мг).

**Виробник.**

1. «Фармація і Апджон А.Б.», Швеція.
2. Пфайзер Хелс АБ, Швеція.
3. Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія Н.В., Бельгія.
4. Ветер Фарма-Фертигунг, ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина.

**Адреса.** 1., 2. S-112 87 Stockholm, Sweden.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 7 з 7. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України

3. Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium.

4. Schutzenstrasse 87, 88212 Ravensburg, Germany.