

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» _____ 07 _____ 2024 г.
№N077604

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Спектрила

Международное непатентованное название

Аспарагиназа

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 10000 МЕ

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Аспарагиназа.

Код АТХ: L01XX02

Показания к применению

Спектрила показана для лечения острого лимфобластного лейкоза в составе комбинированной терапии у пациентов детского возраста от рождения до 18 лет и у взрослых пациентов.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, любому препарату нативной (непегилированной) аспарагиназы, полученной из штаммов *E.coli*, или к любому из вспомогательных веществ препарата
- панкреатит
- тяжелая печеночная недостаточность (уровень билирубина выше верхней границы нормы более чем в 3 раза, уровень трансаминаз выше более чем в 10 раз)
- имеющаяся коагулопатия (например, гемофилия)
- панкреатит, тяжелые кровотечения или тяжелый тромбоз во время предыдущих введений аспарагиназы.

Необходимые меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует правильно записывать наименование и номер серии вводимого лекарственного препарата.

Общие сведения и мониторинг

Во время лечения аспарагиназой у пациентов всех возрастных групп могут возникать следующие жизнеугрожающие осложнения:

- острый панкреатит
- гепатотоксичность
- анафилаксия
- нарушение свертываемости крови, в том числе симптоматический тромбоз, связанный с использованием центральных венозных катетеров
- гипергликемические состояния.

До начала лечения следует определять уровни билирубина, печеночных трансаминаз и показатели свертываемости крови (например, частичное тромбопластиновое время (ЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень антитромбина III и фибриногена).

После введения аспарагиназы рекомендуется тщательно контролировать уровни билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы в крови/моче, показатели свертываемости крови (например, ЧТВ, ПВ, уровни антитромбина III, фибриногена и D-димера), уровни амилазы, липазы, триглицеридов и холестерина.

Острый панкреатит

При развитии у пациентов острого панкреатита лечение аспарагиназой следует прекратить. Острый панкреатит развивается у менее 10% пациентов. В редких случаях наблюдается геморрагический или некротический панкреатит. Сообщалось об единичных случаях летальных исходов. Клинические симптомы острого панкреатита включают боль в животе, тошноту, рвоту и анорексию. Содержание сывороточной амилазы и липазы обычно увеличивается, хотя у отдельных пациентов их уровень может оставаться в норме из-за нарушения образования белков. Пациенты с тяжелой гипертриглицеридемией находятся в группе повышенного риска развития острого панкреатита.

Таким пациентам больше не должны назначаться любые препараты аспарагиназы.

Гепатотоксичность

В редких случаях описывалась тяжелая печеночная недостаточность, в том числе холестаза, желтуха, некроз печени и печеночная недостаточность с летальным исходом. Следует тщательно контролировать показатели функции печени до назначения и в ходе лечения аспарагиназой.

Лечение аспарагиназой должно быть приостановлено в случае развития у пациентов тяжелой печеночной недостаточности (уровень билирубина выше верхней границы нормы более чем в 3 раза, уровень трансаминаз выше верхней границы нормы более чем в 10 раз), тяжелой гипертриглицеридемии, гипергликемии или нарушения свертываемости крови (например, тромбоз венозного синуса, тяжелое кровотечение).

Аллергия и анафилаксия

В связи с риском развития тяжелых анафилактических реакций аспарагиназу не следует вводить в виде болюсной внутривенной инъекции. Может быть проведен предварительный внутрикожный тест, либо выполнено предварительное внутривенное введение небольшой тест-дозы. Однако, обе процедуры не позволяют точно спрогнозировать, у каких пациентов возникнет аллергическая реакция.

В случае появления симптомов аллергии требуется немедленно прекратить введение аспарагиназы и провести необходимое лечение, которое может включать в себя применение антигистаминных и кортикостероидных препаратов.

Нарушения свертываемости крови

Из-за угнетения образования белков (снижение продукции факторов II, V, VII, VIII и IX, белков C и S, антитромбина III (АТIII)), вызванного аспарагиназой, возможно развитие нарушений свертываемости крови, которые могут проявиться тромбозом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) или кровотечением. Риск тромбоза, по-видимому, выше, чем риск кровотечения. Также были описаны случаи тромбоза, связанные с использованием центральных венозных катетеров.

Приблизительно половина тромботических явлений локализована в сосудах головного мозга. Может развиваться тромбоз венозного синуса. Ишемические инсульты встречаются редко.

Приобретенные или генетически обусловленные низкие уровни физиологических ингибиторов коагуляции (белка C, белка S, антитромбина) также связаны с развитием сосудистых осложнений при лечении аспарагиназой.

Важно проводить частую оценку показателей свертываемости крови до и во время лечения аспарагиназой. В случае снижения уровня АТIII требуется проконсультироваться со специалистом.

Гипергликемические состояния

Аспарагиназа может индуцировать гипергликемию, которая является результатом снижения выработки инсулина. Она способна снижать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и нарушать функцию инсулиновых рецепторов. Синдром обычно является самокупирующимся. Тем не менее, в редких случаях он может привести к развитию диабетического кетоацидоза. Сопутствующая терапия кортикостероидными препаратами усиливает данный эффект. При наличии

клинических показаний следует регулярно контролировать и корректировать уровни глюкозы в сыворотке крови и в моче.

Противоопухолевые средства

При распаде клеток опухоли, который индуцируется аспарагиназой, возможно высвобождение больших количеств мочевой кислоты, что приводит к развитию гиперурикемии. Сочетанное применение других противоопухолевых лекарственных препаратов усиливает этот эффект. Активное подщелачивание мочи и применение аллопуринола могут предотвратить развитие уратной нефропатии.

Глюкокортикоиды

Отмечен высокий риск развития тромбоза во время индукционной терапии аспарагиназой и преднизолоном у детей с наследственным протромботическим фактором риска (мутации G1691A фактора V, вариация G20210A гена протромбина, генотип T677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), повышенный уровень липопротеина А, гипергомоцистеинемия).

Контрацептивы

Женщинам детородного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии аспарагиназой и в течение 7 месяцев после завершения лечения. Поскольку нельзя исключить прямое взаимодействие активных веществ, входящих в состав пероральных контрацептивов, и аспарагиназы, пероральные контрацептивы не считаются достаточно безопасными в такой клинической ситуации.

Пациенты с положительным статусом по филадельфийской хромосоме

Эффективность и безопасность Спектрилы у пациентов с положительным статусом по филадельфийской хромосоме не были исследованы.

Контрольные исследования, рекомендуемые для пациентов всех возрастных групп

Активность аспарагиназы

Определение активности аспарагиназы в сыворотке или плазме крови может проводиться с целью выявления ее низкой активности в следствии «тихой» инактивации. Определение активности предпочтительно выполнять на четвертый день после последнего введения аспарагиназы, т.е. обычно непосредственно перед введением следующей дозы аспарагиназы. Низкая активность аспарагиназы обычно является следствием образования антител к аспарагиназе. В таких случаях следует рассмотреть переход на другой препарат аспарагиназы. Требуется получить консультацию специалиста.

Гипоальбуминемия

Вследствие нарушения продукции белков у пациентов, получающих лечение аспарагиназой, очень часто снижается уровень сывороточного белка (особенно альбумина). Поскольку сывороточный белок важен для связывания и транспорта ряда активных веществ, необходимо регулярно контролировать его уровень.

Гипераммониемия

Уровни аммиака в плазме крови следует определять у всех пациентов с необъяснимыми неврологическими симптомами или тяжелой и продолжительной рвотой. В случае гипераммониемии с тяжелыми клиническими симптомами необходимо провести лечебные мероприятия, которые ведут к быстрому снижению уровня аммиака в плазме крови (например, ограничение белка и гемодиализ), обратному развитию катаболического состояния и усилению выведения остаточного азота, а также получить консультацию специалиста.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

Во время лечения любым препаратом аспарагиназы в редких случаях может развиваться синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии. Для данного синдрома характерны обратимые (от нескольких дней до месяцев) поражения/отеки преимущественно в задней области головного мозга, визуализированные посредством магнитно-резонансной томографии. К проявлениям синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии относятся, главным образом, повышение артериального давления, судороги, головная боль, изменения психического состояния и острое нарушение зрения (преимущественно корковая слепота или гомонимная гемианопсия). Остается неясным, что вызывает данный синдром: аспарагиназа, сопутствующая терапия или основное заболевание.

Лечение синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии является симптоматическим и включает мероприятия, к которым прибегают при лечении судорог. Может потребоваться отмена или снижение дозы совместно применяемых иммуносупрессивных лекарственных препаратов. Следует проконсультироваться у специалиста.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Общие сведения

Аспарагиназа способна усиливать токсичность других лекарственных препаратов за счет своего воздействия на функцию печени, т.е. усиливать гепатотоксичность лекарственных средств, потенциально обладающих гепатотоксичностью, усиливать токсичность лекарственных препаратов, которые метаболизируются в печени или связываются белками плазмы крови, и изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, которые связываются с белками плазмы крови. Поэтому у пациентов, получающих другие лекарственные средства, которые метаболизируются в печени, следует соблюдать осторожность.

При совместном применении с аспарагиназой лекарственных препаратов, потенциально обладающих гепатотоксичностью, необходимо контролировать показатели функции печени.

Миелосупрессивные средства

Во время лечения по протоколам, содержащим аспарагиназу, возможно развитие миелосупрессии с потенциальным поражением всех трех линий миелоидных клеток (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), а также развитие инфекций. Сопутствующее лечение миелосупрессивными

лекарственными средствами и препаратами, которые вызывают инфекции, являются основными провоцирующими факторами, и пациенты должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов миелосупрессии и инфекции.

Винкристин

Токсичность винкристина может дополнить токсичность аспарагиназы, если оба препарата применяются одновременно. Поэтому, с целью снижения токсичности до минимального уровня, винкристин следует применять за 3–24 часа до введения аспарагиназы.

Глюкокортикоиды и/или антикоагулянты

Одновременное назначение глюкокортикоидов и/или антикоагулянтов с аспарагиназой может увеличить риск изменения показателей свертываемости крови.

Это может спровоцировать развитие кровотечений (антикоагулянты) или тромбозов (глюкокортикоиды). Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении антикоагулянтов (например, кумарина, гепарина, дипиридамола, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств) или глюкокортикоидов.

Метотрексат

Было показано, что подавление образования белка, вследствие вызванного аспарагиназой дефицита аспарагина, ведет к ослаблению цитотоксического эффекта метотрексата, для проявления противоопухолевой активности которого клетки должны пролиферировать. Такой взаимоисключающий эффект отмечался в том случае, если аспарагиназу вводили до метотрексата или совместно с ним. Но в то же время, противоопухолевое действие метотрексата усиливается в случае введения аспарагиназы через 24 часа после введения метотрексата. Было показано, что указанный режим приводит к ослаблению желудочно-кишечных и гематологических эффектов метотрексата.

Цитарабин

Лабораторные данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что эффективность цитарабина в высоких дозах снижается в случае предварительного введения аспарагиназы. При этом в случае применения аспарагиназы после цитарабина наблюдался синергический эффект. Данный эффект был наиболее выраженным, когда интервал между применением препаратов составлял приблизительно 120 часов.

Вакцинация

Одновременная вакцинация живыми вакцинами повышает риск развития серьезных инфекций. Таким образом, иммунизацию живыми вакцинами следует проводить не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противолейкозной терапии.

Специальные предупреждения

Применение во время беременности и лактации

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста должны применять эффективные средства контрацепции и избегать наступления беременности во время проведения химиотерапии, включающей аспарагиназу, и в течение 7 месяцев после завершения лечения. Поскольку нельзя исключить прямое взаимодействие активных веществ, входящих в состав пероральных контрацептивов, и аспарагиназы, пероральные контрацептивы не считаются достаточно безопасными в такой клинической ситуации. Женщинам детородного возраста следует использовать другие методы контрацепции, отличные от пероральных контрацептивов.

Во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения лечения аспарагиназой мужчинам следует пользоваться надежными методами контрацепции и избегать незащищенных половых связей, которые могут привести к зачатию.

Беременность

Данные о применении аспарагиназы у беременных женщин отсутствуют. Спектрилу не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда клиническая ситуация женщины требует назначения аспарагиназы беременной женщине.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли аспарагиназа с грудным молоком человека. В связи с риском развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, применение Спектрилы во время кормления грудью должно быть прекращено.

Фертильность

Данные о воздействии аспарагиназы на фертильность человека отсутствуют.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Спектрила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами, в частности, за счет своего возможного действия на нервную систему и желудочно-кишечный тракт.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Обычно аспарагиназа является компонентом протоколов комбинированной химиотерапии совместно с другими противоопухолевыми средствами.

Взрослые пациенты и дети старше 1 года

Рекомендуемая внутривенная доза аспарагиназы составляет 5000 международных единиц на квадратный метр (МЕ/м²) площади поверхности тела (ППТ), вводимая на каждый третий день терапии.

Лечение может контролироваться по показателю минимальной активности аспарагиназы в сыворотке крови, которую определяют на четвертый день после последнего введения аспарагиназы, т.е. обычно непосредственно перед введением следующей дозы аспарагиназы. Если активность

аспарагиназы не достигает требуемых значений, может быть рассмотрен переход на лечение другим препаратом аспарагиназы.

Дети в возрасте 0–12 месяцев

На основании ограниченных данных рекомендованы следующие дозы у детей:

- в возрасте до 6 месяцев: 6700 МЕ/м² ППТ
- в возрасте 6–12 месяцев: 7500 МЕ/м² ППТ.

Данные об эффективности и безопасности Спектрилы у взрослых ограничены.

Данные об эффективности и безопасности Спектрилы на этапах постиндукционной терапии очень ограничены.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Однако, Спектрилу не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Данные по лечению пациентов старше 65 лет ограничены.

Способ применения

Спектрила предназначена для введения только в виде внутривенной инфузии.

Растворение (восстановление) лиофилизированного порошка

Для растворения порошка во флакон вливают 3.7 мл воды для инъекций при помощи шприца аккуратно медленной струей по внутренней стенке (не следует направлять струю непосредственно на порошок). Растворение содержимого достигается медленным вращением (нельзя допускать образование пены из-за встряхивания). Восстановленный раствор может слегка опалесцировать. После восстановления в 1 мл концентрата содержится 2500 МЕ аспарагиназы.

Приготовление инфузионного раствора

Отбирают необходимую дозу аспарагиназы и разводят в 50–250 мл 0.9 % раствора натрия хлорида для инфузий.

Готовый раствор аспарагиназы может вводиться путем внутривенной инфузии в течение 0.5–2 часов. Аспарагиназа не должна вводиться болюсно.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировки аспарагиназы с клиническими проявлениями не сообщалось. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Назначать и вводить Спектрилу должны врачи и медицинские работники с опытом назначения и введения противоопухолевых препаратов. Препарат

следует применять только в условиях стационара при наличии необходимых реанимационных средств.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Краткое описание профиля безопасности

Первичная токсичность аспарагиназы обусловлена иммунологическими реакциями, вызванными воздействием бактериального белка. Реакции гиперчувствительности могут варьировать от транзиторной гиперемии или сыпи и крапивницы до бронхоспазма, ангионевротического отека и анафилаксии.

Помимо этого, при лечении аспарагиназой возможны нарушения в тех системах органов, для которых характерен высокий уровень продукции белка. Снижение образования белка может привести в первую очередь к печеночной недостаточности, острому панкреатиту, снижению выработки инсулина с гипергликемией, снижению выработки факторов коагуляции (в частности, фибриногена и антитромбина III), что ведет к нарушениям свертываемости крови (тромбоз, кровотечение), и снижению продукции липопротеинов, что ведет к гипертриглицеридемии.

Самые серьезные нежелательные реакции Спектрилы представляют собой тяжелые реакции гиперчувствительности, например, анафилактический шок (редко), тромбоэмболические осложнения (часто), острый панкреатит (часто) и тяжелые гепатотоксические проявления, например, желтуха, некроз печени, печеночная недостаточность (редко).

Наиболее часто (очень часто) наблюдаемыми нежелательными реакциями на Спектрилу являются реакции гиперчувствительности, гипергликемия, гипоальбуминемия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отек, утомляемость и отклонения в лабораторных показателях (уровнях трансаминаз, билирубина, липидов крови, показателях свертываемости крови).

Поскольку Спектрила обычно применяется в комбинированной терапии с другими противоопухолевыми средствами, дифференцировать ее нежелательные эффекты от нежелательных эффектов других лекарственных препаратов нередко бывает затруднительно.

Сообщения о нежелательных реакциях, перечисленных ниже, были получены в результате клинических исследований применения Спектрилы у 125 детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом, а также по данным пострегистрационного применения других препаратов аспарагиназы, полученных из *E. coli*, у пациентов детского возраста и взрослых пациентов.

Нежелательные реакции распределены в группы по мере уменьшения частоты. В каждой группе с определенной частотой нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их тяжести.

Для обозначения частоты возникновения приводимых далее нежелательных реакций используются следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения); неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Очень часто

- гиперчувствительность, включая гиперемию, сыпь, гипотензию, отек/ангионевротический отек, крапивницу, одышку
- гипергликемия, гипоальбуминемия
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе
- отек, утомляемость
- повышение уровней трансаминаз, сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови, активности липопротеинлипазы, уровней мочевины, аммиака, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, снижение уровней антитромбина III, фибриногена, холестерина в сыворотке крови, липопротеидов низкой плотности, общего белка

Часто

- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- гиперчувствительность, включая бронхоспазм
- гипогликемия, снижение аппетита, потеря массы тела
- депрессия, галлюцинации, спутанность сознания
- неврологические жалобы и симптомы, включая возбуждение, головокружение и бессонницу
- тромбоз, в частности, тромбоз кавернозного синуса или тромбоз глубоких вен, кровотечение
- острый панкреатит
- болевой синдром (боль в спине, суставах)
- повышение содержания амилазы, липазы, отклонения на электроэнцефалограмме (снижение активности в диапазоне альфа-волн, повышение активности в диапазоне тета- и дельта-волн)

Нечасто

- гиперурикемия, гипераммониемия
- головные боли

Редко

- анафилактический шок
- диабетический кетоацидоз
- ишемический инсульт, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, судороги, нарушения сознания, в том числе кома
- геморрагический панкреатит, некротический панкреатит, паротит
- печеночная недостаточность с возможным летальным исходом, некроз печени, холестаза, желтуха

Очень редко

- вторичный гипотиреоз, гипопаратиреоз
 - тремор
 - панкреатит с летальным исходом, псевдокиста поджелудочной железы
- Частота неизвестна*
- инфекции
 - стеатоз печени

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. РГП на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активное вещество – 10000 МЕ r-L-аспарагиназы*

После восстановления каждый мл концентрата содержит 2500 МЕ аспарагиназы.

Одна единица (МЕ) определяется как количество фермента, необходимое для высвобождения одного мкмоль аммиака в минуту при pH 7.3 и температуре 37 °C.

вспомогательное вещество: сахараза.

*Продуцируется клетками *Escherichia coli* с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Белый лиофилизированный порошок

Форма выпуска и упаковка

Бесцветный стеклянный флакон вместимостью 20 мл (стекло типа I ЕФ), укупороенный бутылкаучуковой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышкой, содержащий 10000 МЕ r-L-аспарагиназы.

По 1 флакону помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках.

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре 2–8 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинские сотрудники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °С, если только разведение не было проведено в стандартных асептических условиях.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Лиоконтракт ГмбХ

Пульвервизе 1, 38871 Ильзенбург, Германия

Телефон: +49 394 52/48 29-0

Факс: +49 394 52/48 29-199

Электронный адрес: info@lyocontract.de

Держатель регистрационного удостоверения

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электронный адрес: contact@medac.de

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Wedel pharma», г. Алматы, 050060, улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 7273957026, эл. адрес: info_kaz@medac.de