

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АПРОТИНИН**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Апротинин**Международное непатентованное или группировочное наименование:** апротинин**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения**Состав**

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: апротинин 10000 КИЕ*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид, бензиловый спирт, вода для инъекций**Описание:** прозрачная бесцветная со слегка желтоватым или коричневато-желтоватым оттенком жидкость**Фармакотерапевтическая группа:** гемостатические средства; антифибринолитические средства; ингибиторы протеиназ.**Код АТХ:** B02AB01**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладает антифибринолитическими свойствами. Образуя обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, снижает фибринолитическую активность крови и, таким образом, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях.

Апротинин ингибирует контактную фазу активации свёртывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) и активации свёртывания, вызываемой контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина способствует минимизации нарушений в системах свёртывания и фибринолиза.

Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, возникающую при операциях с использованием АИК. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин,

плазмин, трипсин и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.

Апротинин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов (CD IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина в хирургии при проведении операций с использованием АИК уменьшает воспалительный ответ, что выражается в уменьшении объёма кровопотери и потребности в гемотранфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения и поиска источника кровотечения.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные глобального пула плацебо-контролируемых исследований компании Bayer у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), показали, что частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови $> 0,5$ мг/дл выше его концентрации до лечения была статистически выше (9,0% [185/2047] в группе применения апротинина в полной дозе по сравнению с 6,6% [129/1957] в группе плацебо, отношение шансов 1,41 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,79]). В большинстве случаев послеоперационная почечная дисфункция была нетяжёлой и обратимой. Частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови >2 мг/дл выше исходного значения была одинаковой в группе применения апротинина в полной дозе и группе плацебо (1,1% против 0,8%; отношение шансов 1,16 [95% ДИ 0,73 – 1,85]) (см. раздел «Особые указания»).

Показатели госпитальной смертности в рандомизированных клинических исследованиях приведены в таблице ниже:

Популяция (все пациенты, для которых возможна оценка безопасности)	Апротинин в полной дозе		Плацебо		Отношение шансов (95% ДИ)
	n/N	%	n/N	%	
Все случаи АКШ	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Первичное АКШ	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Повторное АКШ	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

Фармакокинетика

Распределение

После внутривенного введения, концентрация апротинина в плазме быстро снижается из-за распределения в межклеточном пространстве с начальным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 0,3–0,7 часа. Конечный $T_{1/2}$ составляет 5–10 часов.

Средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме составляют 175–281 КИЕ/мл у пациентов, получающих лечение аprotинином в ходе операции в следующем режиме: внутривенная нагрузочная доза 2 млн КИЕ, 2 млн КИЕ на первичный объем инфузии, 500 тыс. КИЕ ежечасно в течение всего времени операции в качестве непрерывной внутривенной инфузии. При применении половинных доз средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме составляют 110–164 КИЕ/мл.

Сравнение фармакокинетических параметров аprotинина у здоровых добровольцев, у пациентов с кардиологической патологией при применении АИК и у женщин при операции гистерэктомии показало линейную фармакокинетику препарата при введении доз от 50 тыс. до 2 млн КИЕ.

80% аprotинина связывается с белками плазмы, 20% антифибринолитической активности осуществляет препарат, находящийся в свободном виде.

Равновесный объем распределения составляет около 20 л, общий клиренс препарата составляет примерно 40 мл/мин.

Аprotинин накапливается в почках, и, в меньшей степени, в хрящевой ткани. Накопление в почках происходит за счет связывания со щеточной каймой эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев и накопления в фаголизосомах этих клеток. Накопление в хрящевой ткани происходит за счет аффинности аprotинина, являющегося основанием, к кислым протеогликанам хрящевой ткани.

Концентрации аprotинина в других органах сравнимы с концентрацией препарата в плазме. Самая низкая концентрация препарата определяется в головном мозге, аprotинин практически не проникает в ликвор.

Очень ограниченное количество аprotинина проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм и выведение

Аprotинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов — коротких пептидных цепей и аминокислот. Активный аprotинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5% от введенной дозы).

В течение 48 часов 25–40% аprotинина определяется в виде неактивных метаболитов в моче.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью фармакокинетика аprotинина не изучалась. При исследовании пациентов с нарушением функции почек, изменения фармакокинетических параметров аprotинина не выявлены, коррекции режима дозирования не требуется.

Показания к применению

Препарат Апротинин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объёма гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием АИК у взрослых пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития кровотечения или необходимости проведения гемотрансфузии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к апротинину или любому из вспомогательных веществ;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- у пациентов с положительным тестом на специфические антитела IgG к апротинину (см. раздел «Особые указания»). В случае, если проведение тестирования на специфические антитела (IgG) к апротинину перед началом лечения невозможно, но предполагается, что пациент получал лечение апротинином или «фибриновыми герметиками» в течение предыдущих 12 месяцев, введение апротинина противопоказано.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

- Предшествующее применение апротинина (см. раздел «Особые указания»);
- Аллергические реакции в анамнезе (в том числе на белок крупного рогатого скота).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования по применению апротинина у беременных женщин не проводились. Применение во время беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При оценке соотношения польза/риск следует учитывать негативное влияние на плод тяжёлых побочных реакций, возможных при применении препарата, таких как анафилактические реакции, остановка сердца и т.д., а также терапевтических мер, предпринимаемых для устранения этих реакций.

Период грудного вскармливания

Применение апротинина в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приёме внутрь.

Способ применения и дозы

Внутривенно, медленно.

До назначения препарата Апротинин каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину (см. раздел “Особые указания”).

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы препарата Апротинин следует ввести пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций, вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H₁- и H₂-рецепторов за 15 мин до введения препарата Апротинин. В любом случае должны быть заранее подготовлены стандартные и неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

Препарат Апротинин вводят только в положении «лёжа на спине», внутривенно струйно медленно (максимальная скорость введения: 5–10 мл/мин) или капельно. Вводить препарат Апротинин следует через магистральные вены, не использовать их для введения других препаратов.

Взрослым пациентам рекомендуется следующий режим дозирования:

Начальная доза, составляющая 1–2 млн КИЕ, вводится внутривенно медленно в течение 15–20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 1–2 млн КИЕ добавляют к первичному объёму аппарата «сердце-лёгкие». Апротинин следует добавлять к первичному объёму в период рециркуляции для обеспечения достаточного разведения препарата и предотвращения взаимодействия с гепарином.

После окончания болюсного введения проводят постоянную инфузию со скоростью введения 250–500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции.

Общее количество введенного апротинина в течение всей операции не должно превышать 7 млн КИЕ.

Перед применением препарата Апротинин должны быть подготовлены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушенной функцией почек не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

Пациенты пожилого возраста

Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность апротинина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Безопасность аprotинина была оценена более чем в 45 исследованиях II и III фазы, включавших более 3800 пациентов, получавших аprotинин. В общей сложности около 11% пациентов, получавших аprotинин, испытывали нежелательные реакции. Наиболее серьёзной нежелательной реакцией был инфаркт миокарда. Нежелательные реакции должны быть интерпретированы с учетом их развития при проведении хирургических вмешательств.

Данные о нежелательных реакциях аprotинина

Частота возникновения нежелательных реакций при применении аprotинина классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

Системно-органный класс	Частота возникновения нежелательной реакции	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Коагулопатии, в т.ч. синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактический шок
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ишемия миокарда, инфаркт миокарда, перикардальный выпот
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Тромбоз/окклюзия коронарных артерий, тромбозы
	Редко	Артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно-важных органов, таких как почки, лёгкие, головной мозг)
	Очень редко	Тромбоэмболия легочной артерии
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Олигурия, острая почечная недостаточность, тубулярный некроз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Реакции в области инъекции/инфузии, тромбофлебит

Аллергические/анафилактические реакции

У пациентов, получающих аprotинин впервые, развитие аллергических / анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических / анафилактических реакций может возрасти до 5%, особенно при повторном применении

апротинина в течение 6 мес. При повторном применении апротинина более, чем через 6 мес. риск развития аллергических/анафилактических реакций составляет 0,9%. Риск развития тяжёлых аллергических/анафилактических реакций, возрастает, если в течение 6 мес. апротинин применялся более чем 2 раза. Даже в том случае, если при повторном применении апротинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжёлых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций проявляются нарушениями со стороны:

сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия;

пищеварительной системы: тошнота;

дыхательной системы: бронхиальная астма (бронхоспазм);

кожи и подкожных тканей: кожный зуд, крапивница, кожная сыпь.

В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий — инфузионную терапию, введение адреналина (эпинефрина), глюкокортикостероидов.

Сердечно-сосудистая система

В объединённом анализе всех плацебо-контролируемых клинических исследований частота инфаркта миокарда (ИМ), о котором сообщили исследователи, у пациентов, получавших апротинин, составила 5,8% по сравнению с 4,8% у пациентов, получавших плацебо, с разницей 0,98% между группами (апротинин n = 3817 и плацебо n = 2682; по состоянию на апрель 2005 г.). В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ в связи приёмом апротинина, в то время как другие исследования показали более низкую частоту по сравнению с плацебо.

Передозировка

Имеется ограниченная информация о случаях передозировки апротинина.

Симптомы — тошнота, рвота, диарея, миалгия, нестабильное артериальное давление.

Лечение — симптоматическое, специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Апротинин при введении не следует смешивать с другими препаратами.

Препарат Апротинин совместим с 20% раствором декстрозы (глюкозы), раствором гидроксипропилированного крахмала, лактатным раствором Рингера.

Препарат Апротинин ингибирует эффекты фибринолитических средств, в т.ч. стрептокиназы, урокиназы, алтеплазы.

Усиливает действие гепарина (добавление аprotинина к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свёртывания цельной крови).

Нарушение функции почек может быть вызвано применением аprotинина, особенно у пациентов с уже существующей почечной дисфункцией. Аминогликозиды являются фактором риска нарушения функции почек.

Особые указания

Апротинин не следует применять, если АКШ сочетается с другой сердечно-сосудистой операцией, поскольку соотношение пользы и риска применения аprotинина при других сердечно-сосудистых вмешательствах не установлено.

Лабораторный мониторинг активности антикоагулянтов во время искусственного кровообращения

Апротинин не является гепарин-сберегающим средством, поэтому важно, чтобы во время терапии аprotинином поддерживалась адекватная антикоагулянтная терапия гепарином. Повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени свёртывания крови (Activated Clotting Time — АСТ), активированного целитом, ожидается у пациентов, получающих аprotинин, во время операции и в течение нескольких часов после операции. Следовательно, АЧТВ не следует использовать для контроля поддержания адекватной антикоагуляции гепарином. Пациентам, которым проводится АКШ с применением аprotинина, рекомендуется один из трёх методов поддержания адекватной антикоагуляции: АСТ, применение фиксированной дозы гепарина или определение концентрации гепарина (см. ниже). Если для поддержания адекватной антикоагуляции в присутствии аprotинина используется АСТ, то минимальное рекомендуемое АСТ, активированное целитом, составляет 750 секунд и минимальное рекомендуемое АСТ, активированное каолином, составляет 480 секунд, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Дополнительные указания по применению при экстракорпоральном кровообращении

Пациентам, которым проводится АКШ с применением аprotинина, рекомендуется один из следующих методов поддержания адекватной антикоагуляции:

Активированное время свёртывания крови (АСТ)

Определение АСТ не является стандартизированным тестом для определения свёртываемости крови, и применение аprotинина может влиять на различные методики проведения теста. АСТ также подвержено влиянию различных эффектов гемодилюции и воздействию температуры во время АКШ. Установлено, что под влиянием аprotинина результат АСТ теста с каолином увеличивается в меньшей степени, чем результат АСТ теста с целитом. Из-за различия в методиках минимальное значение АСТ теста с целитом

составляет 750 секунд и минимальное значение АСТ теста с каолином – 480 секунд в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гепотермии. Следует проконсультироваться с производителем теста АСТ относительно интерпретации результатов анализа в присутствии апротинина.

Фиксированная доза гепарина

Стандартная доза гепарина, вводимая до кануляции сердца, и количество гепарина, добавляемое к первичному объёму в АИК, должны составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительная доза гепарина определяется массой тела пациента и продолжительностью периода экстракорпорального кровообращения.

Определение концентрации гепарина

Метод титрования протамина не подвержен влиянию апротинина и может быть использован для измерения концентрации гепарина. Измерение величины «доза-ответ» гепарина, оцениваемой титрованием протамина, следует проводить перед введением апротинина для определения нагрузочной дозы гепарина. Дополнительные дозы гепарина следует вводить на основе концентраций гепарина, измеренных титрованием протамина. Концентрация гепарина во время шунтирования не должна опускаться ниже 2,7 ЕД/мл (2 мг/кг) или ниже концентрации, определенной при измерении величины «доза-ответ» гепарина перед введением апротинина.

У пациентов, получавших апротинин, нейтрализация гепарина протамином после прекращения искусственного кровообращения должна либо основываться на фиксированном соотношении к количеству применяемого гепарина, либо контролироваться методом титрования протамина.

Апротинин не является гепарин-сберегающим средством.

Консервация трансплантата

Кровь, взятая из центральной инфузионной линии, через которую вводится апротинин, не должна использоваться для сохранения трансплантата.

Повторное применение апротинина

Применение апротинина, особенно у пациентов, которые ранее получали апротинин (включая апротининсодержащие фибриновые герметики), требует тщательной оценки соотношения риска и пользы, поскольку возможно развитие аллергических / анафилактических реакций. Хотя в большинстве случаев анафилактические реакции возникают при повторном применении в течение первых 12 месяцев, имеются также единичные сообщения об анафилактических реакциях, возникших при повторном применении апротинина более чем через 12 месяцев.

При применении аprotинина необходимо иметь наготове стандартные средства неотложной помощи при аллергической/анафилактической реакции.

Оценка риска развития аллергических реакций

Все пациенты, получающие аprotинин, должны сначала получить тестовую дозу для оценки вероятности аллергических реакций (см. раздел «Способ применения и дозы»). Тестовую дозу аprotинина следует вводить только при наличии средств и оборудования для лечения анафилактических реакций.

Пациенты, у которых выявляются антитела (IgG) к аprotинину, имеют высокий риск развития анафилактических реакций при применении аprotинина. В связи с этим применение препарата Аprotинин у таких пациентов противопоказано. До назначения препарата Аprotинин каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к аprotинину. Если определение антител (IgG) к аprotинину невозможно, то у пациентов, у которых нельзя исключить предшествующее применение аprotинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение препарата Аprotинин противопоказано.

Нарушение функции почек

Результаты недавних обсервационных исследований показывают, что аprotинин может спровоцировать нарушение функции почек, особенно у пациентов с уже существующей почечной дисфункцией. Анализ всех объединенных плацебо-контролируемых исследований у пациентов, перенесших АКШ, выявил повышение уровня креатинина в сыворотке крови $> 0,5$ мг/дл выше исходного уровня у пациентов, получавших терапию аprotинином. Поэтому рекомендуется тщательно взвесить соотношение рисков и пользы перед применением аprotинина у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек или у пациентов с факторами риска (такими как сопутствующее лечение аминогликозидами).

Сообщалось об увеличении частоты развития почечной недостаточности и смертности по сравнению с исторической контрольной группой, сопоставимой по возрасту, у пациентов, получавших аprotинин, которым проводилось сердечно-легочное шунтирование с глубокой гипотермической остановкой кровообращения во время операции на грудной аорте. Необходимо обеспечить адекватную антикоагулянтную терапию гепарином (см. выше).

Смертность

В некоторых нерандомизированных наблюдательных исследованиях сообщалось о связи между применением аprotинина и повышенной смертностью (например, Manganò 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), в то время как в других

нерандомизированных исследованиях о такой связи не сообщалось (например, Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). В этих исследованиях аprotинин обычно назначался пациентам, у которых было больше факторов риска повышенной смертности до операции, чем у пациентов в других группах лечения.

В большинстве исследований эти исходные различия в факторах риска должным образом не учитывались, и влияние этих факторов риска на результаты неизвестно. Поэтому интерпретация этих обсервационных исследований ограничена, и связь между применением аprotинина и повышенной смертностью не может быть ни установлена, ни опровергнута. Таким образом, аprotинин следует применять только в разрешённых случаях при изолированном АКШ, после тщательной оценки потенциальных рисков и ожидаемой пользы.

В публикации Fergusson с соавт. (2008) проанализированы данные рандомизированного контролируемого исследования «Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial» (BART) и сообщается о более высокой смертности у пациентов, получавших аprotинин, по сравнению с пациентами, получавшими транексамовую кислоту или аминокaproновую кислоту. Однако из-за ряда методологических недостатков результаты исследования BART не позволяют сделать однозначное заключение о сердечно-сосудистых рисках применения аprotинина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о каком-либо влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 10000 КИЕ/мл.

По 10 мл в ампулы нейтрального стекла.

По 1 ампуле вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку.

По 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)
249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru

Производитель (все стадии производства, включая выпускающий контроль качества)

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью Фирма «ФЕРМЕНТ» (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ»)

Адрес места производства:

Московская обл., г.о. Красногорск, п. Мечниково, влд. 11, стр.1.

Тел./факс: +7 (495) 635-00-28

Упаковщик / Выпускающий контроль качества*

Российская Федерация

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»)

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 107;

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3а, стр. 3.

Тел.: +7 (484) 399-38-41

Факс: +7 (484) 399-38-42

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

* - указывают в случае упаковки препарата на предприятии АО «ОХФК»

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)
249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Тел. круглосуточной линии для приёма сообщений о нежелательных реакциях:
+7 (495) 984-28-47

e-mail: info@mirpharm.ru