

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### Веро-аспарагиназа

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Веро-аспарагиназа

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** аспарагиназа

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

#### Состав

Состав на один флакон:

*Действующее вещество:*

L-Аспарагиназа\* 10000 МЕ

*Вспомогательное вещество:*

Глицин (аминоуксусная кислота) 50 мг

\*в состав субстанции L-Аспарагиназы входит маннитол в количестве 50 мг на 10000 МЕ

#### Описание

Пористая масса белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – фермент

**Код АТХ:** L01XX02

#### Фармакологические свойства

##### *Фармакодинамика*

Аспарагиназа — это фермент, катализирующий расщепление аминокислоты – аспарагина, необходимой для жизнедеятельности клеток. Максимум ее активности по подавлению пролиферации отмечается в постмитотической G<sub>1</sub>-фазе клеточного цикла. Считается, что действие аспарагиназы основано на снижении уровня аспарагина в лейкемических опухолевых клетках, которые в отличие от нормальных клеток, не способны синтезировать собственный аспарагин. В результате нарушается синтез белка, а также синтез ДНК и РНК.

### ***Фармакокинетика***

Максимальная концентрация в плазме крови достигается при внутривенном введении в первые минуты, при внутримышечном введении – через 14–24 часа. 30 % препарата связываются с белками плазмы. Аспарагиназа проникает в ретикуло-эндотелиальную систему и медленно расщепляется до неактивных веществ. Период полувыведения при внутривенном введении колеблется от 8 до 30 часов, при внутримышечном введении он составляет 39–49 часов.

При ежедневном применении препарата удается поддерживать его достаточный уровень в крови, причем следы фермента можно обнаружить в плазме крови еще в течение 10 суток после окончания курса лечения. В спинномозговой жидкости определяется менее 1 % от введенной дозы.

Путь выведения препарата не установлен. В моче препарат появляется только в следовых количествах.

### **Показания к применению**

- Острый лимфобластный лейкоз у детей и взрослых
- Неходжкинские лимфомы у детей

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Аллергические реакции на аспарагиназу, полученную из штаммов *E.Coli*, и/или на один из компонентов препарата
- Панкреатит в настоящее время или в анамнезе, поскольку имеются случаи развития острого геморрагического панкреатита после введения аспарагиназы
- Выраженные нарушения функции печени (концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза верхнюю границу нормы, активность трансаминазы, превышающая более чем в 10 раз верхнюю границу нормы)
- Коагулопатия в анамнезе (например, гемофилия)
- Тяжелые кровотечения или тромбозы в анамнезе на фоне или после терапии аспарагиназой
- Беременность и период грудного вскармливания

### **С осторожностью**

Заболевания ЦНС, сахарный диабет и другие гипергликемические состояния, острые инфекции (включая ветряную оспу, герпес, опоясывающий лишай), подагра и гиперурикемические состояния, нефролитиаз, нарушения свёртываемости крови.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Женщины в детородном возрасте должны применять эффективные средства контрацепции и избегать наступления беременности во время проведения схем химиотерапии, включающих аспарагиназу. Мужчинам также рекомендуется применение эффективных мер контрацепции. При проведении доклинических исследований аспарагиназы на мышах, крысах, кроликах выявлены эмбриотоксические и тератогенные эффекты. Аспарагиназа не должна применяться при беременности.

Неизвестно, проникает ли аспарагиназа в грудное молоко. Лечение аспарагиназой следует прекратить во время грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Лечение аспарагиназой должно проводиться только врачом-онкогематологом, имеющим опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Перед началом или возобновлением терапии для снижения риска возникновения реакции гиперчувствительности, опосредованной IgE, необходимо предварительно провести игольный (прик) тест или внутрикожную пробу с препаратом.

Проведение игольного (прик) теста: 1 каплю готового к применению раствора препарата (см. раздел «Приготовление раствора») наносят зондообразным инструментом на внутреннюю поверхность предплечья и прокалывают эпидермис стерильной иглой через каплю. Следует избегать появления крови. Через 3 минуты каплю препарата удаляют. Результат реакции оценивают через 20 минут: в случае появления гиперемии и/или крапивницы от лечения аспарагиназой следует отказаться.

Проведение внутрикожной пробы: проводят последовательно несколько внутрикожных инъекций аспарагиназы, постепенно увеличивая концентрацию препарата (путем приготовления серии соответствующих разведений раствора). Поскольку сообщалось о реакциях гиперчувствительности, опосредованных не только IgE, но также IgG и IgM, перед внутривенным введением препарата рекомендовано проведение внутривенной пробы

(1000 МЕ внутривенно в виде короткой инфузии за 1 час до начала введения основной дозы препарата). В режиме монотерапии, если не назначено иначе, суточная доза для внутривенного введения у взрослых и детей составляет в среднем 200 МЕ/кг массы тела или 6000 МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела. В зависимости от индивидуального клинического ответа суточная доза может быть увеличена до 1000 МЕ/кг и более. Возможно введение и более высоких разовых доз (1500 МЕ/кг или 45000 МЕ/м<sup>2</sup> и более), особенно в случае, если препарат вводится не ежедневно (например, дважды в неделю). При применении в таких дозах препарат необходимо вводить только внутривенно.

Обычно аспарагиназа применяется в комбинированной химиотерапии вместе с другими цитостатиками. При этом способ введения, дозы и продолжительность лечения определяются соответствующим протоколом терапии.

При внутримышечном введении суточные дозы составляют обычно от 100 до 400 МЕ/кг массы тела или 3000–12000 МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела. При этом в одно место внутримышечно следует вводить не более 5000 МЕ аспарагиназы в 2 мл раствора. При необходимости введения большей разовой дозы необходимо провести несколько инъекций в разные места.

#### ***Приготовление раствора препарата***

Для приготовления раствора препарата во флакон при помощи шприца аккуратно медленной струей вливают по внутренней стенке 4,0 мл (флакон 10000 МЕ) воды для инъекций. Нельзя направлять водную струю непосредственно на лиофилизат! Для растворения содержимого необходимо медленно вращать флакон, не встряхивая, чтобы избежать образования пены.

Полученный раствор может слабо опалесцировать.

Приготовленный таким образом раствор является готовым к применению для внутримышечного введения и дальнейшего разведения в этом случае не требует.

Приготовленный раствор годен в течение 6 часов.

Для проведения непрерывной капельной инфузии рассчитанное количество аспарагиназы разводят в 250–500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводят внутривенно в течение нескольких часов.

#### ***Продолжительность лечения***

Продолжительность лечения определяется индивидуально согласно протоколу химиотерапии. Однако, в случае возникновения серьезных побочных эффектов или тяжелых органных нарушений, следует рассмотреть необходимость прерывания терапии.

## Побочное действие

Аспарагиназа является чужеродным для организма белком и может вызывать иммунологические реакции. Кроме того, применение аспарагиназы может приводить к нарушениям в органах и системах организма, в которых осуществляется интенсивный синтез белков (особенно в печени и поджелудочной железе). Поскольку аспарагиназа обычно используется в комбинации с другими лекарственными средствами, часто бывает трудно определить причинно-следственную связь между применением препарата и той или иной побочной реакцией.

Обозначение частоты возникновения побочных реакций, применяемое в приведенной ниже таблице: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота не установлена (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В пределах каждой группы эффектов, объединенных по частоте проявления, побочные реакции представлены в зависимости от степени серьезности в порядке убывания.

Системы и органы	Частота проявления и симптомы
Изменение лабораторных показателей	<i>Часто:</i> увеличение концентрации амилазы в сыворотке крови
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем, системы гемостаза	<i>Часто:</i> миелосупрессия всех трех ростков гемопоэза от легкой до средней степени тяжести; нарушения свертываемости крови вследствие изменений в процессах синтеза белков; кровотечения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС синдром), тромбозы. Приблизительно половина случаев тяжелых кровотечений и тромбозов наблюдается в сосудах головного мозга и может приводить к развитию таких нарушений, как инсульт, судороги, потеря сознания. <i>Очень редко:</i> гемолитическая анемия.
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто:</i> нарушения функций центральной нервной системы: возбуждение, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания и сонливость (нарушения сознания умеренной тяжести), нарушения показателей электроэнцефалограммы (снижение активности альфа-волн, повышение активности тета- и дельта-волн); возможной причиной этих явлений может являться гипераммониемия. <i>Редко:</i> судороги и тяжелые нарушения сознания, включая кому; обратимый отсроченный лейкоэнцефалопатический синдром. <i>Очень редко:</i> тремор пальцев.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Очень часто:</i> желудочно-кишечные расстройства от легкой до средней степени тяжести, такие как анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в области живота, диарея и

	<p>снижение массы тела.</p> <p><i>Часто:</i> острый панкреатит, нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сопровождающиеся диареей.</p> <p><i>Нечасто:</i> паротит.</p> <p><i>Редко:</i> геморрагический или некротический панкреатит.</p> <p><i>Очень редко:</i> псевдоцистоз поджелудочной железы, панкреатит с летальным исходом, панкреатит с сопутствующим острым паротитом.</p>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Редко:</i> острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<p><i>Очень часто:</i> реакции гиперчувствительности (см. «Нарушения со стороны иммунной системы»)</p> <p><i>Очень редко:</i> токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).</p>
Нарушения со стороны эндокринной системы	<p><i>Часто:</i> нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, сопровождающееся диабетическим кетоацидозом; гиперосмолярная гипергликемия.</p> <p><i>Очень редко:</i> транзиторный вторичный гипотиреоз, снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, гипопаратиреоз.</p>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<p><i>Очень часто:</i> изменения концентрации липидов крови (повышение или снижение концентрации холестерина, повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышение активности липопротеиновой липазы). В большинстве случаев данные метаболические нарушения не сопровождаются клиническими проявлениями.</p> <p>Повышение концентрации азота мочевины крови вследствие внепочечных нарушений метаболизма.</p> <p><i>Нечасто:</i> гиперурикемия, гипераммониемия.</p>
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Частота не установлена:</i> развитие инфекций.
Общие нарушения и реакции в месте введения	<p><i>Очень часто:</i> боль в месте инъекции, отеки.</p> <p><i>Часто:</i> повышение температуры тела, болевой синдром (боль в спине, суставах, в абдоминальной области).</p> <p><i>Очень редко:</i> жизнеугрожающая гиперпирексия.</p>
Нарушения со стороны иммунной системы	<p><i>Очень часто:</i> аллергические реакции: местная эритема, крапивница, затруднение дыхания.</p> <p><i>Часто:</i> анафилактический шок, бронхоспазм.</p>
Нарушения со стороны	<i>Очень часто:</i> изменения активности печеночных ферментов

печени и желчевыводящих путей	(дозонезависимое повышение концентрации щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, сывороточного билирубина), гипераммониемия, жировая инфильтрация печени, гипоальбуминемия, которая в комплексе с другими факторами может привести к развитию отеков. <i>Редко:</i> холестаза, желтуха, некроз клеток печени и печеночная недостаточность с возможным летальным исходом.
-------------------------------	---

### **Передозировка**

До настоящего времени не сообщалось о случаях передозировки аспарагиназы.

*Лечение:* госпитализация, мониторинг жизненно важных функций, симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Аспарагиназа может усиливать токсичность других препаратов, влияя на функцию печени.

*Винкристин:* повышенная токсичность и повышенный риск анафилактических реакций могут быть связаны с применением винкристина одновременно или непосредственно перед введением аспарагиназы.

*Преднизолон:* применение преднизолона совместно с аспарагиназой может повышать риск нарушений в системе свертывания крови (в том числе снижение концентрации фибриногена и антитромбина III).

*Метотрексат и цитарабин:* могут взаимодействовать с аспарагиназой различным образом: предшествующее введение этих препаратов может синергично усилить эффект аспарагиназы; введение метотрексата и цитарабина после аспарагиназы может антагонистически ослаблять ее действие.

*Антикоагулянты:* применение аспарагиназы может провоцировать развитие кровотечений и/или тромбозов. Поэтому необходимо проявлять осторожность при одновременном применении препарата с такими антикоагулянтами, как кумарин, гепарин, дипиридамол, а также ацетилсалициловой кислотой, другими нестероидными противовоспалительными препаратами.

*Вакцинация:* в результате воздействия комбинированной химиотерапии, а также влияния самого заболевания, сопутствующая вакцинация живыми вакцинами повышает риск развития серьезных инфекций. Поэтому иммунизация живыми вакцинами должна проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противоопухолевого

лечения.

### **Особые указания**

На фоне лечения аспарагиназой могут возникнуть следующие жизнеугрожающие осложнения: анафилаксия; гипергликемические состояния, поддающиеся лечению инсулином; нарушения свертываемости крови, требующие проведения заместительной терапии с использованием свежезамороженной плазмы для уменьшения риска развития кровотечения.

#### *Рекомендуемые контрольные обследования и меры предосторожности*

Перед началом лечения необходимо провести исследования функции почек и определить концентрацию электролитов, трансаминаз, глюкозы и белка в крови. После начала лечения аспарагиназой рекомендуется регулярное проведение анализа крови с подсчетом форменных элементов крови, контролем электролитов, веществ, выделяемых с мочой, концентрации глюкозы в крови и моче, параметров гемостаза (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, концентрации антитромбина и D-димера), амилазы и липазы крови, щелочной фосфатазы, билирубина, аммиака, триглицеридов, холестерина, при необходимости - липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с момента начала терапии до полной нормализации данных показателей.

Контроль форменных показателей крови и физикальное обследование должны выполняться каждые 4 недели в течение первого года после завершения терапии, ежеквартально в течение 2-го и 3-го года, затем каждые полгода.

Риск развития реакций гиперчувствительности повышается по мере увеличения числа введенных доз препарата. Однако в редких случаях аллергические реакции могут возникать при первом введении аспарагиназы.

У некоторых пациентов образование антител к аспарагиназе, нейтрализующих ее действие, может протекать без клинических проявлений гиперчувствительности. Тем не менее, наличие таких антител может приводить к ускоренной инактивации и ускоренной элиминации аспарагиназы из организма («тихая инактивация» аспарагиназы). Для выявления гиперчувствительности или снижения эффективности терапии вследствие «тихой инактивации» в ходе лечения рекомендуется периодически выполнять определение концентрации аспарагиназы в крови, например, с помощью тест-системы Asparaginase Activity Assay Kit.

Отрицательные результаты проведенных перед началом лечения внутрикожных тестов не



исключают возможности развития анафилактических реакций.

В зависимости от клинического течения заболевания могут потребоваться дополнительные исследования.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

В случае появления во время терапии аспарагиназой симптомов аллергических реакций лечение препаратом следует немедленно прекратить. В зависимости от тяжести развившихся аллергических реакций необходимо провести соответствующие лечебные мероприятия: введение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и, если необходимо, препаратов, стабилизирующих гемодинамику. В большинстве случаев лечение может быть продолжено путем перехода на другой препарат аспарагиназы.

#### *Влияние на гемопоэз*

Аспарагиназа может вызывать от легкой до средней степени тяжести миелосупрессию всех трех ростков гемопоэза; в целом, это не имеет какого-либо клинического значения для проводимого лечения.

#### *Нарушения свертываемости крови*

Риск тромбозов возрастает с увеличением времени после завершения лечения. Следует иметь в виду, что причиной вышеуказанных расстройств в системе свертывания крови, помимо аспарагиназы, могут являться сопутствующее лечение другими миелосупрессивными препаратами, а также само заболевание.

Повышенный риск тромбоза был описан у детей с мутациями фактора свертывания крови V, резистентностью к активированному протеину C или пониженной концентрацией протеина S, антитромбина III или протеина C в сыворотке крови. У таких пациентов по возможности следует избегать использования центральных венозных катетеров, поскольку это может повысить имеющийся риск тромбоэмболических осложнений. При проведении индукционной терапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом центральный венозный катетер, по возможности, следует устанавливать после завершения лечения аспарагиназой.

При проведении лабораторного контроля показателей свертываемости крови возможно выявление признаков нарушения системы свертывания крови и фибринолиза, например, снижение концентрации фибриногена, факторов свертывания крови IX, XI, антитромбина III, протеина C и плазминогена, а также повышение концентрации фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фрагментов 1 и 2 протромбина, и продуктов расщепления фибриногена (D-димеров). Фибриноген можно рассматривать как показатель контроля про- и антикоагуляционной системы. При значительном снижении концентрации

фибриногена или антитромбина III следует оценить необходимость проведения селективной заместительной терапии. Антитромбин III назначают в виде инфузии в дозе 100 % минус текущая концентрация в сыворотке крови, измеренная в процентах, умножить на значение массы тела в кг. Фибриноген вводится в виде свежзамороженной плазмы в дозе 10–15 мл/кг массы тела. Тромбоцитопения и сепсис увеличивают риск кровотечения.

#### *Влияние на нервную систему*

В редких случаях возможно развитие обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома. Симптомы лейкоэнцефалопатического синдрома главным образом проявляются в виде повышения артериального давления, судорог, головной боли, изменения психического состояния и острого нарушения зрения (преимущественно корковая слепота или трактусовая гемианопия). Лечение лейкоэнцефалопатического синдрома проводят симптоматически. Основными мероприятиями в этих случаях являются антигипертензивная терапия и купирование судорог с помощью противосудорожных препаратов. Также рекомендуется снижение дозы либо прерывание иммуносупрессивной лекарственной терапии.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Имеются отдельные сообщения об образовании псевдоцист поджелудочной железы (в течение времени до 4 месяцев после окончания лечения). В этой связи пациентам необходимо проводить соответствующие обследования (например, УЗИ) в течение 4 месяцев после последнего введения аспарагиназы. Поскольку точный патогенез образования псевдоцист не известен, в таких случаях может быть рекомендовано только симптоматическое лечение.

В литературе сообщалось о 2-х случаях развития паротита, не связанного с панкреатитом; после прекращения введения аспарагиназы симптомы паротита разрешились в течение нескольких дней.

#### *Нарушения со стороны эндокринной системы*

Часто наблюдаемые изменения эндокринной функции поджелудочной железы проявляются в основном в виде нарушений метаболизма глюкозы. При этом могут развиваться как диабетический кетоацидоз, так и гиперосмолярная гипергликемия, которые обычно поддаются лечению препаратами инсулина. К факторам риска развития гипергликемии относятся возраст старше 10 лет, избыточная масса тела, синдром Дауна. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы может вызывать диарею.

#### *Нарушения метаболизма*

Изменение концентрации сывороточных липидов может быть вызвано сопутствующим

применением глюкокортикостероидов.

При значительном повышении данных показателей (например, при концентрации триглицеридов >2000 мг/дл) рекомендовано проводить тщательный мониторинг из-за повышенного риска развития панкреатита.

#### *Общие нарушения*

Повышение температуры тела, в большинстве случаев проходящее спонтанно, может наблюдаться через 2–5 часов после введения аспарагиназы. Часто наблюдаемая боль в суставах, спине, в области живота, обычно бывает ассоциирована с аллергическими реакциями и панкреатитом. В очень редких случаях отмечалась жизнеугрожающая гиперпирексия.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нарушение синтеза белков может приводить к снижению концентрации сывороточных протеинов. У большинства пациентов в ходе лечения возможно развитие дозозависимого снижения концентрации сывороточного альбумина. Наиболее часто нарушения затрагивают  $\alpha_2$  и  $\beta$  фракции альбумина, тогда как фракция  $\alpha_1$  остается неизменной. Поскольку концентрация сывороточного альбумина имеет существенное значение для связывания и транспорта некоторых лекарственных средств, необходим контроль сывороточного альбумина, особенно при проведении комбинированной химиотерапии. Как результат гипоальбуминемии могут развиваться отеки.

Во время или после окончания лечения аспарагиназой может повышаться концентрация сывороточной амилазы. В таких случаях дальнейшее лечение аспарагиназой должно быть приостановлено.

Во время терапии препаратом и в течение 3 месяцев после ее завершения пациентам следует воздерживаться от половой жизни или использовать надежные меры контрацепции.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Во время лечения препаратом необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10000 МЕ.

По 10000 МЕ действующего вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой алюмо-пластиковыми колпачками.

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

По 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 30, 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru)

<https://veropharm.ru>

Генеральный директор

ООО «ВЕРОФАРМ»

И. Поляк