

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

БОНЕФОС[□]

(BONEFOS[□])

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить динатрію клодронату тетрагідрату у кількості, що відповідає 400 мг динатрію клодронату безводного;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, тальк, кальцію стеарат, кремнію діоксид безводний колоїдний, желатин твердий, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172);

діюча речовина: 1 таблетка містить динатрію клодронату тетрагідрату у кількості, що відповідає 800 мг динатрію клодронату безводного;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силіцинізована, натрію кроскармелоза, кислота стеаринова, магнію стеарат; Опадрай II білий (спирт полівініловий, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (E 171), тальк);

діюча речовина: 1 мл концентрату містить динатрію клодронату тетрагідрату у кількості, що відповідає 60 мг динатрію клодронату безводному;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Капсули, таблетки, вкриті оболонкою, концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Код АТС M05B A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Концентрат для приготування розчину

Гіперкальціємія, пов'язана із малігнізацією.

- Таблетки і капсули

Гіперкальціємія та остеоліз, пов'язані із малігнізацією.

Зменшення частоти виникнення кісткових метастазів при первинному раку молочної залози.

Противоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Одночасна терапія іншими бісфосфонатами.

Тяжкі запальні процеси шлунково-кишкового тракту, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Спосіб застосування та дози.

Клодронат виводиться переважно нирками. Зважаючи на це, при лікуванні клодронатом необхідно забезпечувати споживання достатньої кількості рідини.

- Діти

Безпека та ефективність застосування клодронату дітям не встановлена.

- Люди літнього віку

Немає рекомендацій щодо спеціального дозування для людей літнього віку. У клінічних випробуваннях приймали участь пацієнти старше 65 років і не було описано жодних побічних ефектів, специфічних для вказаної групи пацієнтів.

Внутрішньовенна інфузія (тільки для короткочасної терапії)

Перед та під час лікування слід забезпечити адекватну гідратацію, проводити моніторинг функції нирок та рівня кальцію в сироватці крові.

Період часу, необхідний для нормалізації рівня кальцію в сироватці крові після інфузії клодронату, значно відрізняється у різних пацієнтів. У разі необхідності внутрішньовенну інфузію можна повторювати з метою контролю рівня кальцію в сироватці крові або продовжити лікування клодронатом у вигляді пероральних форм препарату.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок

Клодронат вводиться внутрішньовенно шляхом інфузії по 300 мг/добу (одна 5мл ампула /добу) після розведення вмісту ампули у 500 мл розчину натрію хлориду (9 мг/мл) або 5 % розчину глюкози (50 мг/мл). Приготовлений таким чином розчин необхідно вводити шляхом інфузії, тривалість інфузії має складати не менше 2 годин. Інфузії проводити кожного дня до нормалізації рівня кальцію в крові, що зазвичай досягається протягом 5 днів. Зазвичай терапія не має тривати більше 7 днів. Альтернативно дозу, що відповідає 1500 мг клодронату, можна вводити одноразово після розведення вмісту 5 ампул у 500 мл одного з рекомендованих вище розчинів, при цьому тривалість інфузії має складати 4 години.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Необхідно дотримуватися особливої обережності при призначенні інфузійної форми Бонефос[®] пацієнтам з нирковою недостатністю. Рекомендується при інфузії зменшувати дозу клодронату у таких пацієнтів згідно з наведеною таблицею:

Ступінь ниркової недостатності: кліренс креатиніну, мл/хв	Зменшення дози, %
50-80	25
12-50	25-50
<12	50

Рекомендується вводити 300 мг клодронату шляхом інфузії перед гемодіалізом, а у дні, в які не здійснюється діаліз, знижувати дозу на 50 %. Схему лікування слід обмежувати до 5 днів. Слід зауважити, що при перитонеальному діалізі клодронат повільно видаляється з кровообігу.

Пероральне застосування

Капсули препарату Бонефос[®] слід ковтати цілими. Таблетки Бонефос[®] (800 мг) можна розділити на дві половинки для полегшення ковтання, проте їх необхідно застосувати за один прийом. Таблетки препарату Бонефос[®] не слід подрібнювати або розчиняти перед застосуванням.

Добову дозу, що становить 1600 мг, рекомендується приймати у вигляді однієї дози. При застосуванні вищих доз частину дози, що перевищує 1600 мг, рекомендується приймати окремо (як другу дозу) за рекомендованою нижче схемою.

Одноразову добову дозу та першу дозу з двох (при застосуванні препарату двічі на добу) бажано приймати ранком натщесерце, запиваючи склянкою води. Не можна вживати їжу, пити (окрім чистої води) і приймати будь-які інші пероральні препарати упродовж 1 години після застосування препарату Бонефос[®]. Якщо призначено приймати препарат двічі на добу, першу дозу слід приймати, як описано вище. Другу дозу слід застосовувати між вживаннями їжі, не раніше ніж через 2 години після та не менше ніж за годину перед вживанням їжі, напоїв (окрім чистої води) або будь-яких інших пероральних лікарських засобів.

В жодному разі не слід застосовувати клодронат з молоком, їжею або препаратами, які містять кальцій чи інші бівалентні катіони, тому що вони впливають на всмоктування клодронату.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок

Гіперкальціємія, пов'язана із малігнізацією.

Для лікування гіперкальціємії, що виникла внаслідок малігнізації, клодронат рекомендується вводити внутрішньовенно. Проте, якщо застосовується пероральна терапія, використовується висока початкова доза, що становить 2400 мг або 3200 мг на добу і, залежно від індивідуальної відповіді на терапію, її можна знижувати поступово до 1600 мг на добу для підтримання нормокальціємії.

Остеоліз, пов'язаний із малігнізацією

При пероральній терапії при підвищеній резорбції кісток без гіперкальціємії дозування препарату підбирається індивідуально. Початкова рекомендована доза становить 1600 мг на добу. У разі клінічної необхідності дозу можна підвищити, проте не рекомендується перевищувати добову дозу, що становить 3200 мг.

Попередження виникнення кісткових метастазів при первинному раку молочної залози

Рекомендована доза становить 1600 мг на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Клодронат виводиться головним чином нирками. Зважаючи на це, потрібно застосовувати його з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю; застосування добової дози, що перевищує 1600 мг, не має бути безперервним (щоденним).

Рекомендується зменшувати дози клодронату у таких пацієнтів згідно з наведеною таблицею:

Ступінь ниркової недостатності	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза
Легкий	50-80	1600 мг/добу (не рекомендується зменшення дози)
Середній	30-50	1200 мг/добу
Тяжкий	< 30	800 мг/добу

Побічні реакції.

Найпоширенішим зареєстрованим побічним ефектом є діарея, зазвичай легкого ступеня і спостерігається частіше при застосуванні високих доз.

У рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, під час якого вивчалась профілактика кісткових метастазів при первинному операбельному раку молочної залози, безпека препарату оцінювалась у 1079 пацієток, і неважка діарея була єдиним побічним ефектом, що значно частіше спостерігався у групі, яка отримувала клодронат (1600 мг/добу упродовж 2 років) порівняно з групою, яка отримувала плацебо. У рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 5592 досліджуваних віком 75 років або старших, які отримували 800 мг клодронату на добу упродовж 3 років для профілактики переломів кісток внаслідок остеопорозу тільки діарея, нудота і блювання спостерігалися частіше порівняно з групою плацебо. Перелічені побічні реакції можуть виникати як при застосуванні ін'єкцій, так і пероральних форм, проте їх частота виникнення може відрізнятися.

У таблиці зазначаються побічні реакції, що можуть спостерігатися у зв'язку з пероральним та внутрішньовенним застосуванням препарату, хоча частота реакцій може відрізнятися.

Системи та органи	Часті ($\geq 1/100$ і $<1/10$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)
Метаболічні та аліментарні порушення	Безсимптомна гіпокальціємія	Симптоматична гіпокальціємія, підвищення рівня паратиреоїдного гормона в сироватці, асоційоване зі зниженням рівня кальцію в сироватці крові, підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові*
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея**, нудота**, блювання**	
Гепатобілярні порушення	Підвищення рівня трансаміназ, зазвичай у межах норми	Підвищення рівня трансаміназ, що удвічі перевищує межі норми, не пов'язане з порушенням функції печінки

Шкіра та підшкірна клітковина	Реакція гіперчутливості, виражена у вигляді шкірної реакції
-------------------------------	---

- * у пацієнтів з метастазуванням може також спостерігатися внаслідок захворювання печінки та кісток
- ** зазвичай легкого ступеня.

Також, під час прийому препарату Бонефос[□] реєструвалися наступні побічні реакції: підвищення рівня лактатдегідрогенази, біль в епігастрії, головний біль, минуче підвищення температури тіла, генералізована еритема, свербіж, кропив'янка, ексфолювативний дерматит, пурпура, тромбоцитопенія, пригнічення функції кісткового мозку, подразнення в ротовій порожнині, виразковий фарингіт, кон'юнктивіт, увеїт, епісклерит, склерит (повідомлялось при застосуванні інших біфосфонатів), зміни в місці введення, екстравазація.

Нижченаведені побічні ефекти були зареєстровані на підставі постмаркетингових даних.

Офтальмологічні розлади

У ході постмаркетингових спостережень реєструвалися увеїти, розвиток яких був пов'язаний з прийомом препарату Бонефос[□]. Наступні реакції, а саме кон'юнктивіт, епісклерит, склерит, спостерігалися при прийомі інших бісфосфонатів. Кон'юнктивіт при прийомі препарату Бонефос[□] було зареєстровано лише одного разу при супутньому призначенні пацієнту іншого бісфосфонату. До цього часу епісклерити та склерити не були зафіксовані у пацієнтів, які приймають Бонефос[□] (побічні реакції характерні для класу бісфосфонатів).

Респіраторні розлади, розлади з боку грудної клітки, органів середостіння

Розлади зовнішнього дихання у пацієнтів з аспірин-чутливою астмою. Реакції гіперчутливості, що маніфестували як респіраторні розлади.

Захворювання нирок та сечових шляхів

Порушення функції нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та протеїнурія), ураження нирок важкого ступеня, особливо після швидкої внутрішньовенної інфузії високих доз клодронату (див. розділ «Спосіб застосування та дози», пункт «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

При супутньому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, особливо часто диклофенаку, повідомлялося про окремі випадки ниркової недостатності, іноді з летальним наслідком.

Захворювання, пов'язані з патологією кістково-м'язової системи та сполучнотканинними порушеннями

Повідомлялося про розвиток остеонекрозу щелепи в окремих випадках, головним чином у пацієнтів, які раніше отримували лікування амінобісфосфонатами, такими як золедронат і памідронат (див. також розділ «Особливості застосування»). Інтенсивні болі у ділянці кісток, суглобів та/чи м'язовий біль було зареєстровано у пацієнтів, що приймали Бонефос[□]. Однак такі повідомлення були нечастими, також у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях не було виявлено достовірної різниці за вище вказаними побічними діями між групою плацебо та групою пацієнтів, яким було призначено Бонефос[□]. Поява симптомів різнилася від кількох днів до кількох місяців після початку лікування препаратом Бонефос[□].

Протягом постмаркетингового спостереження наступні реакції було зафіксовано при прийомі інших бісфосфонатів: атипові субтрохантерні та діафізарні переломи стегнової кістки. До цього часу такі побічні реакції не були зареєстровані у пацієнтів, які приймали Бонефос[□] (побічні реакції характерні для класу бісфосфонатів) (див. також розділ «Особливості застосування»). Для описання вказаних реакцій, їх симптомів та схожих станів були використані відповідні терміни з MeDRA.

Передозування.

Симптоми

Повідомлялося про підвищення рівня креатиніну в сироватці крові і порушення функції нирок після внутрішньовенного введення високих доз клодронату.

Лікування при передозуванні

Лікування передозування має бути симптоматичним. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію і контроль за функцією нирок та рівнем кальцію у сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Хоча у тварин клодронат проникає крізь плацентарний бар'єр, невідомо, чи проникає він у плід людини. Більше того, невідомо, чи клодронат може викликати ушкодження плода та чи впливає він на репродуктивну функцію людини. Зважаючи на це, клодронат не слід застосовувати у період вагітності, крім випадків, якщо очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода. Невідомо, чи проникає клодронат у грудне молоко. Оскільки багато препаратів екскретуються у грудне молоко, через потенційний ризик розвитку клінічно значущих побічних реакцій у грудних дітей слід припинити годувати груддю під час терапії клодронатом.

Діти.

Безпека та ефективність застосування клодронату дітям не встановлені.

Особливості застосування.

При лікуванні клодронатом потрібно забезпечити споживання достатньої кількості рідини. Це особливо важливо при внутрішньовенній інфузії клодронату та при лікуванні пацієнтів з гіперкальціємією або нирковою недостатністю.

З обережністю слід застосовувати клодронат при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Внутрішньовенне введення доз, значно вищих від рекомендованих, може призвести до порушення функції нирок, особливо якщо інфузія проводиться надто швидко.

Повідомлялося про розвиток остеонекрозу щелепи, що зазвичай асоціюється з видаленням зубів і/або місцевим інфекційним процесом (включаючи остеомиєліт) у пацієнтів хворих на рак, схема лікування яких включає внутрішньовенне і пероральне застосування бісфосфонатів. Більшість із цих пацієнтів отримували також хіміотерапію та кортикостероїди.

Застосування динатрію клодронату з іншими препаратами, що знижують рівень кальцію, такими як кортикостероїди, фосфати, кальцитонін, мітраміцин та петльові діуретики, може потенціювати їх гіпокальціємічний ефект в залежності від типу пухлини та патофізіологічної ситуації.

Необхідно розглянути питання про доцільність проведення профілактичного лікування зубів у пацієнтів із супутніми факторами ризику (наприклад, рак, хіміотерапія, радіотерапія, кортикостероїди, неналежна гігієна ротової порожнини) перед терапією бісфосфонатами. Необхідно уникати інвазивних стоматологічних процедур під час лікування бісфосфонатами.

Атиповий субтрохантерний та діафізарний переломи стегнової кістки були зареєстровані при терапії бісфосфонатами, у першу чергу у пацієнтів, що тривало отримували лікування з приводу остеопорозу. До цього часу такі переломи не були зареєстровані у пацієнтів, які отримували Бонефос[®]. Ці поперечні переломи чи невеликі за площиною косі переломи можуть траплятися у будь-якій ділянці стегнової кістки у проміжку між малим вертлюгом та надмищелковою лінією.

Вказані переломи можуть траплятися після мінімальної травми чи навіть у разі її відсутності. Деякі пацієнти скаржилися на біль у стегні чи в паховій ділянці, що часто асоціювалося з ознаками стрес-переломів, за тижні-місяці до виявлення повного перелому стегнової кістки. Переломи, як правило, мали білатеральний характер, отже стегнову кістку з контралатеральної сторони слід обстежити у пацієнтів, які отримують терапію бісфосфонатами та в яких діагностовано перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про тривалий період, необхідний для зростання даних переломів. Припинення терапії бісфосфонатами слід розглянути у пацієнтів, у яких є підозра на наявність атипового перелому стегнової кістки. Дане рішення слід приймати в індивідуальному порядку, оцінюючи співвідношення ризик-користь. Протягом терапії бісфосфонатами пацієнтів слід попередити про необхідність своєчасного повідомлення лікаря про будь-який біль у паховій ділянці чи в ділянці стегна. Усі пацієнтів, які мають вище наведені симптоми, слід ретельно оглянути з приводу можливого неповного перелому стегнової кістки.

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

Невідома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування з іншими бісфосфонатами протипоказане.

Повідомлялося про зв'язок між порушенням функції нирок та застосуванням клодронату при одночасному прийомі нестероїдних протизапальних засобів, особливо часто диклофенаку.

Застосування динатрію клодронату з іншими препаратами, що знижують рівень кальцію, такими як кортикостероїди, фосфати, кальцитонін, мітраміцин та петльові діуретики, може потенціювати їх гіпокальціємічний ефект в залежності від типу пухлини та патофізіологічної ситуації.

Унаслідок підвищення ризику розвитку гіпокальціємії необхідна особлива обережність при одночасному застосуванні клодронату з аміноглікозидами.

При супутньому використанні естрамустину фосфату з клодронатом підвищується концентрація естрамустину фосфату у сироватці крові максимум на 80 %.

Клодронат утворює слабкорозчинні комплекси з бівалентними катіонами. Зважаючи на це, клодронат не слід вводити внутрішньовенно з розчинами, що містять бівалентні катіони (наприклад, розчин Рінгера).

Крім цього, таблетки/капсули клодронату не слід вживати з їжею та лікарськими засобами, що містять бівалентні катіони (наприклад, антациди або препарати заліза).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Клодронат хімічно належить до бісфосфонатів і є аналогом природного пірофосфату. Бісфосфонати мають виражену спорідненість до мінералізованих тканин, зокрема кісток. In vitro вони пригнічують осадження фосфату кальцію, блокуючи його перетворення на гідроксиапатит, затримують агрегацію кристалів апатиту у більші кристали і сповільнюють розчинення кристалів такого типу.

Однак, найважливіший механізм дії клодронату полягає в його інгібуючій дії на резорбцію кісткової тканини остеокластами. Клодронат пригнічує резорбцію кісток, що індукується кількома шляхами. У щурів, які ростуть, інгібування резорбції кісткової тканини при застосуванні високих доз клодронату спричиняє розширення меж метафізів довгих кісток.

У самок щурів після оварієктомії резорбція кісткової тканини пригнічувалась при застосуванні дуже низьких доз (3 мг/кг), що вводили підшкірно 1 раз на тиждень. Фармакологічні дози клодронату запобігають зменшенню міцності кісток.

Фармакологічна ефективність клодронату була продемонстрована на різних типах доклінічних експериментальних моделей остеопорозу, включаючи естрогенну недостатність. Доведено, що клодронат дозозалежно інгібує резорбцію кісткової тканини, при цьому не має шкідливого впливу на мінералізацію чи інші якісні аспекти кісткової тканини. Резорбція кісток при експериментальній нирковій остеодистрофії також інгібується клодронатом.

Здатність клодронату пригнічувати резорбцію кісткової тканини у людей була встановлена гістологічними, кінетичними та біохімічними дослідженнями. Проте точні механізми інгібування процесу резорбції кісток не з'ясовані остаточно. Клодронат пригнічує активність остеокластів, знижуючи концентрацію кальцію в сироватці крові та екскрецію кальцію і гідроксипроліну з сечею.

Клодронат запобігає втраті кісткової маси, обумовленої метастазами у тазовий та поперековий відділи хребта при раку молочної залози у жінок у перед- та постменопаузі. При застосуванні монотерапії клодронатом у дозах, що інгібують процес резорбції кісток, не спостерігалось жодного впливу на нормальні процеси мінералізації кісток у людей. Зниження ризику переломів кісток спостерігалось у пацієнтів з раком молочної залози та множинною мієломою. Доведено, що при первинному раку молочної залози клодронат знижує появу кісткових метастазів. У клінічних дослідженнях, під час яких вивчалась профілактика кісткових метастазів у пацієнтів з первинним операбельним раком молочної залози, терапія клодронатом також асоціювалася зі зниженням показника летальності.

Фармакокінетика.

• Абсорбція

Подібно до інших бісфосфонатів, рівень абсорбції клодронату зі шлунково-кишкового тракту становить усього близько 2%. Абсорбція клодронату відбувається швидко, пікова концентрація у сироватці крові після одноразового перорального застосування досягається упродовж 30 хв. Унаслідок великої спорідненості клодронату до кальцію та інших двовалентних катіонів абсорбція незначна при прийомі клодронату разом із їжею чи лікарськими засобами, що містять двовалентні катіони. У дослідженні, в

якому застосування клодронату за 2 години до сніданку використовувалось як референтна терапія, біодоступність клодронату знижувалася при застосуванні препарату за 1 годину та 0,5 години перед сніданком, проте статистично несуттєво (відносна біодоступність на рівні 91 % та 69 % відповідно). Незважаючи на велику різницю абсорбції клодронату залежно від конкретного пацієнта, сприйнятність до клодронату залишається стабільною протягом довготривалої терапії.

- **Розподіл та виведення з організму**

Білки плазми крові зв'язують клодронат незначною мірою, тому об'єм розподілу становить 20-50 л. Виведення клодронату з сироватки крові характеризується двома чітко визначеними фазами: фаза розподілу з періодом напіввиведення майже 2 години і фаза виведення, яка дуже повільна, тому що клодронат міцно зв'язується з кістковою тканиною. Клодронат виводиться головним чином нирками. Приблизно 80 % абсорбованого клодронату виводиться з сечею протягом кількох днів. Частина клодронату, що зв'язалася з кістковою тканиною (приблизно 20 % абсорбованої кількості) екскретується повільніше, і нирковий кліренс досягає майже 75 % кліренсу з плазми крові.

- **Особливості фармакокінетичних характеристик у пацієнтів.**

Оскільки клодронат впливає на кісткову тканину, взаємозв'язок між терапевтичною дією і побічними ефектами клодронату та концентрацією клодронату в плазмі крові чітко не встановлений. Кліренс клодронату нирками знижується при нирковій недостатності, проте інші фактори, пов'язані з віком пацієнта, метаболізмом препарату та інші патологічні стани не впливають на його фармакокінетичний профіль.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості.

Блідо-жовтого кольору, тверді желатинові капсули з написом «BONEFOS».

Білого кольору, овальні з розподільчою рискою таблетки розміром 9 мм×20 мм, вкриті оболонкою, з одного боку яких є позначка L-134.

Прозорий, безбарвний розчин що не містить видимих часток.

Несумісність.

Сумісність концентрату для приготування розчину для інфузій при змішуванні з іншими препаратами або розчинами для ін'єкцій не вивчалася. Зважаючи на це, концентрат слід розвести та вводити як рекомендовано вище.

Умови зберігання. Термін придатності капсул – 5 років, таблеток – 3 роки, концентрату для приготування розчину для інфузій – 3 роки.

Зберігати у недоступному для дітей місці капсули – при температурі не вище + 25 °С, таблетки – при температурі не вище + 30 °С, концентрат для інфузій – не вище + 30 °С, його не можна заморожувати.

Приготовлений розчин після розведення слід зберігати не більше доби при температурі 2–8 °С.

Упаковка.

По 100 капсул поміщають у пластиковий флакон. По одному пластиковому флакону разом з інструкцією поміщають в картонну коробку.

По 10 таблеток в блістері. По 6 блістерів з інструкцією в картонній пачці.

По 5 мл концентрату для приготування розчину для інфузій в ампулах. По 5 ампул поміщають в контейнер із пенопласту. Контейнер поміщають в картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Байєр Оу, Фінляндія/Bayer Oу, Finland.

Для концентрату: Евер Фарма Йена ГмбХ, Німеччина/Ever Pharma Jena GmbH, Germany.

Місцезнаходження:

Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland/ Пансіонті, 47, 20210 Турку, Фінляндія.

Для концентрату: Отто-Шотт-Штрассе, 15, 07745 Йена, Тюрингія, Німеччина/Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena, Thuringia, Germany.