МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАНСИДАС®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014909/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: КАНСИДАС®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: каспофунгин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

на один флакон:

активное вещество: каспофунгина ацетат 60,6 мг (эквивалент каспофунгина в виде безводного основания 54,6 мг)* или 83,9 мг (эквивалент каспофунгина в виде безводного основания 75,6 мг)*;

вспомогательные вещества: сахароза 39,0 мг или 54,0 мг, маннитол 26,0 мг или 36,0 мг, уксусная кислота ледяная 2,0 мг или 2,7 мг, натрия гидроксид q.s. до pH 6,0.

*включая избыток для обеспечения соответствующей дозировки активного вещества (50 мг и 70 мг соответственно).

ОПИСАНИЕ: твердая лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Каспофунгина ацетат представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis.*

Каспофунгина ацетат ингибирует синтез β-(1,3)-D-глюкана — важнейшего компонента клеточной стенки многих мицелиальных грибов и дрожжей. В клетках млекопитающих β-(1,3)-D-глюкан не присутствует.

In vitro каспофунгин обладает активностью против различных патогенных грибов рода *Aspergillus* (включая *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans, Aspergillus terreus* и *Aspergillus candidus*) и *Candida* (включая *Candida albicans, Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida*

krusei, Candida lipolytica, Candida lusitaniae, Candida parapsilosis, Candida rugosa и *Candida tropicalis*).

Исследования на чувствительность проводились двумя модифицированными методами — M38-A2 (для рода *Aspergillus)* и M27-A3 (для рода *Candida)* Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Стандарты интерпретации для каспофунгина против грибов рода *Candida* применимы для микродилюции бульона методом M27-A3 (только для процедуры CLSI) для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК), которую рассчитывают в конечной точке частичного ингибирования (24 ч). Величину МПК каспофунгина при CLSI микродилюции бульона методом M27-A3 следует интерпретировать в соответствии с критериями, указанными в Таблице 1.

Таблица 1. Критерии чувствительности для каспофунгина против грибов рода *Candida.*

Патогенные грибы	Микродилюция бульона МПК*† (мкг/мл) - 24 ч			
	Чувствит.	Умерен.	Резист.	Нечувствит.
Род *Candida*	≤2	—	—	>2

* Категория "чувствительные" указывает на высокую вероятность ингибирования патогенных грибов при достижении ожидаемой концентрации антимикробного препарата в крови.

† Резистентная категория для эхинокандинов не установлена; изоляты с более высоким значением МПК могут характеризоваться как нечувствительные.

Для применения метода Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) стандарты интерпретации для каспофунгина против грибов рода *Candida* не установлены.

Для дрожжевых грибов комитетом EUCAST были разработаны стандартизированные методики определения чувствительности. Для грибов рода *Aspergillus* и других мицелиальных грибов не разработано стандартизированных методик определения чувствительности или стандартов интерпретации методами CLSI или EUCAST.

In vivo выявлена активность каспофунгина при парентеральном введении животным с нормальным и сниженным иммунитетом, инфицированным *Aspergillus и Candida.* Применение каспофунгина в этих случаях способствует увеличению продолжительности жизни животных (*Aspergillus* и *Candida)* и эрадикации патогенных грибов (*Candida)* в пораженных органах. Каспофунгин также активен у животных с иммунодефицитом, зараженных *Candida glabrata, Candida krusei, Candida lusitaniae, Candida parapsilosis, Candida tropicalis,* у которых достигается эрадикация патогенных грибов (*Candida)* в пораженных органах. Каспофунгин проявляет высокую активность при профилактике и

лечении легочных аспергиллезов, подтвержденную в исследованиях на моделях летальных легочных инфекций *in vivo*.

Перекрестная устойчивость

Каспофунгин активен в отношении штаммов грибов *Candida,* резистентных к препаратам, имеющим другой механизм действия: флуконазолу, амфотерицину В или флуцитозину.

Лекарственная устойчивость

МПК ≤2 мкг/мл каспофунгина (категория "чувствительные" по Таблице 1) при использовании CLSI метода M27-A3 указывает на высокую вероятность ингибирования изолятов *Candida* при достижении терапевтической концентрации каспофугнина.

Прорывные инфекции, вызванные изолятами *Candida*, для подавления роста которых требуются концентрации каспофунгина >2 мкг/мл, были изучены на модели мышей с инфекцией *C. albicans.* Также у некоторых пациентов в процессе лечения препаратом были обнаружены изоляты *Candida* со сниженной чувствительностью к каспофунгину (МПК >2 мкг/мл каспофунгина при использовании CLSI стандартизированной методики определения МПК). Некоторые из этих изолятов имели мутации в гене FKS1/FKS2. Хотя частота таких случаев низкая, они как правило связаны с неблагоприятными клиническими исходами. У грибов рода *Aspergillus* обнаружено развитие *in vitro* лекарственной устойчивости к каспофунгину. В ходе клинического применения препарата обнаружена лекарственная устойчивость к каспофунгину у пациентов с инвазивным аспергиллезом. Механизм резистентности не установлен.

Частота случаев лекарственной устойчивости различных клинических изолятов *Candida* и *Aspergillus* низка.

Лекарственные взаимодействия

Исследования каспофунгина *in vitro* и *in vivo* в комбинации с амфотерицином В демонстрируют отсутствие антагонизма в отношении противогрибковой активности против *A. fumigatus* или *C. albicans*. Результаты исследований *in vitro* позволяют предположить наличие аддитивного влияния / отсутствие влияния или синергизма против *A. fumigatus* и наличие аддитивного влияния / отсутствие влияния против *C. albicans.* Клиническая значимость полученных результатов неизвестна.

Фармакокинетика

Распределение

После однократной внутривенной инфузии в течение 1 часа концентрация каспофунгина в плазме снижается многофазно. Сразу после инфузии наступает короткая α-фаза, за которой следует β-фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 9 до 11 часов, которая

является главной характеристикой профиля распределения препарата и имеет отчетливую логарифмически-линейную зависимость между 6 и 48 часами после введения. За этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается. Также имеется дополнительная γ-фаза с $T_{1/2}$ от 40 до 50 часов. Распределение в большей степени, чем экскреция или биотрансформация, оказывает влияние на плазменный клиренс. Каспофунгин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 97%) при минимальном связывании с эритроцитами. Около 92% меченого [^{3}H]-каспофунгина ацетата обнаруживается в тканях через 36–48 часов после введения разовой дозы 70 мг. В течение первых 30 часов после введения экскреция и биотрансформация каспофунгина незначительны.

Метаболизм

Каспофунгин медленно метаболизируется путем гидролиза и N-ацетилирования с образованием пептидного соединения с открытым кольцом. В более поздние сроки (через 5 и более дней после введения разовой дозы меченого [^{3}H]-каспофунгина ацетата) в плазме отмечается низкий уровень (менее 7 пкмоль/мг белка или 1,3% или менее от введенной дозы препарата) ковалентно связанного с белками меченого [^{3}H]-каспофунгина ацетата, что обусловлено образованием двух активных промежуточных продуктов распада каспофунгина. Дальнейший процесс метаболизма включает в себя гидролиз до составляющих аминокислот и их производных с образованием дигидроксигомотирозина и N-ацетил-дигидроксигомотирозина. Эти производные тирозина обнаруживают только в моче, что указывает на высокий почечный клиренс этих метаболитов.

Выведение

Выведению из организма подвергается около 75% препарата (фармакокинетическое исследование с радиоактивно меченым каспофунгином): 41% с мочой и 34% с фекалиями. Концентрации в плазме метки и каспофунгина в течение первых 24–48 часов после введения дозы не различаются, затем концентрация препарата снижается быстрее, причем снижение его концентрации ниже уровня количественного определения наблюдается через 6–8 дней после введения дозы, а радиоактивной метки — через 22,3 недели. Небольшое количество каспофунгина выделяется в неизмененном виде с мочой (приблизительно 1,4% дозы). Почечный клиренс исходного препарата низкий и составляет приблизительно 0,15 мл/мин.

Фармакокинетические особенности у отдельных групп пациентов

В зависимости от половой принадлежности

Концентрация каспофунгина в плазме у здоровых мужчин и женщин в 1-й день после введения разовой дозы 70 мг одинаковая. После 13 ежедневных введений по 50 мг концентрация каспофунгина в плазме у некоторых женщин была приблизительно на 20% выше, чем у мужчин.

У пожилых

Содержание каспофунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин пожилого возраста (65 лет и старше) выше на 28% (оценка по показателю площади под кривой "концентрация-время" – AUC) по сравнению со здоровыми молодыми мужчинами. У пациентов пожилого возраста с инвазивным кандидозом или на фоне эмпирической терапии наблюдались такие же умеренные изменения концентрации препарата в плазме, как и в группе здоровых пожилых пациентов по сравнению со здоровыми пациентами молодого возраста. Коррекция режима дозирования для пожилых (65 лет и старше) пациентов не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Концентрация каспофунгина в плазме пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после введения разовой дозы 70 мг увеличивалась приблизительно на 55% (AUC) по сравнению со здоровыми лицами. Введение препарата этим пациентам в течение 14 дней (70 мг в 1 день с последующим ежедневным введением по 50 мг) сопровождалась повышением концентрации каспофунгина в плазме на 19–25% (AUC) на 7 и 14 день по сравнению со здоровыми добровольцами.

У взрослых пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших разовую дозу препарата 70 мг, концентрация каспофунгина в плазме увеличивалась приблизительно на 76% (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами.

У детей

Проведено пять длительных клинических исследований с изучением препарата КАНСИДАС® у пациентов до 18 лет, включая исследования фармакокинетики препарата (первоначально исследование у подростков 12–17 лет и детей 2–11 лет, затем — у детей младшего возраста (3–23 месяца) и у новорожденных и детей первых трех месяцев жизни).

У подростков (12–17 лет), получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м^2 (максимальная суточная доза — 70 мг), концентрация в плазме крови (AUC_{0-24}) в целом соответствовала концентрации у взрослых, принимавших 50 мг каспофунгина в сутки. Все подростки получали каспофунгин в дозе выше 50 мг, и шесть из восьми пациентов получали максимальную суточную дозу 70 мг. Концентрация каспофунгина в плазме крови у этих пациентов была ниже по сравнению с концентрацией у взрослых, получавших препарат в суточной дозе 70 мг, т.е. дозе, которая наиболее часто назначалась подросткам.

У детей в возрасте 2–11 лет, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м^2 в день (максимальная суточная доза 70 мг в день), его концентрация в плазме крови (AUC_{0-24}) была сравнима с аналогичным показателем у взрослых пациентов, которым вводили каспофунгин в дозе 50 мг в день. В первый день применения концентрация препарата в плазме крови (AUC_{0-24}) была несколько выше у детей по сравнению со взрослыми (на 37% при сравниваемых дозах 50 мг/м^2 и 50 мг один раз в сутки). Однако необходимо подчеркнуть, что концентрация в плазме крови (AUC_{0-24}) у детей в первый день была все же ниже, чем у взрослых при длительном лечении.

У детей в возрасте 3–23 месяцев, которым назначали каспофунгин в суточной дозе 50 мг/м^2 (максимальная доза — 70 мг), концентрация каспофунгина в плазме крови при длительном применении была сопоставима с концентрацией у взрослых, которым назначалась доза препарата 50 мг/сутки. Как и у более старших детей, у детей данной возрастной группы, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м^2, концентрация препарата в плазме крови была выше в первый день лечения по сравнению со взрослыми, получавшими стандартную дозу каспофунгина 50 мг. Фармакокинетические параметры каспофунгина в дозе 50 мг/м^2 у детей младшей возрастной группы (3–23 месяца) и более старшей группы (2–11 лет) при одинаковом режиме дозирования были сопоставимы.

У новорожденных и детей до 3 месяцев, которым каспофунгин назначали в дозе 25 мг/м^2, пиковая концентрация каспофунгина ($C_{1ч}$) и его пороговая концентрация ($C_{24ч}$) после повторных введений соответствовали аналогичным показателям у взрослых, получавших препарат в дозе 50 мг в день. В первый день пиковая концентрация $C_{1ч}$ была сопоставима со взрослыми, а пороговая концентрация $C_{24ч}$ была умеренно увеличена у новорожденных и детей грудного возраста по сравнению с соответствующими показателями у взрослых. Определение концентрации препарата в плазме крови (AUC_{0-24}) не проводилось в данном исследовании из-за сложностей отбора проб. Следует учесть, что изучение эффективности и безопасности в ходе проспективных адекватных клинических исследований препарата КАНСИДАС® у новорожденных и детей до 3 месяцев не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию (вызванную *Candida* или *Aspergillus*).
- Инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее.
- Инвазивный аспергиллез у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее, включая амфотерицин В, в т.ч. липосомальный, и/или итраконазол.
- Эзофагеальный кандидоз.
- Орофарингеальный кандидоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Детский возраст до 3 месяцев.

Препарат содержит сахарозу, поэтому пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы или сахаразо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать данный препарат.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Одновременное применение с циклоспорином.
- Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Нет достаточных данных о применении препарата КАНСИДАС® у детей и взрослых при эндокардите, остеомиелите и менингите, вызванных патогенными штаммами грибов рода *Candida,* а также у детей в качестве терапии первой линии при инвазивном аспергиллезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Клинического опыта по применению препарата у беременных и женщин в период грудного вскармливания нет.

В исследованиях на крысах применение каспофунгина в дозах, токсичных для беременных самок (5 мкг/кг/день), приводило к уменьшению массы тела плода и увеличению случаев неполной оссификации черепа и туловища. Кроме того, при применении каспофунгина в тех же дозах у крыс зафиксировано увеличение числа случаев формирования шейного ребра. У животных каспофунгин проникает через плацентарный барьер.

Каспофунгин не должен назначаться женщинам во время беременности, кроме случаев, когда назначение препарата является жизненно необходимым.

Поскольку нет данных о поступлении каспофунгина в молоко, при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые

Суточная доза препарата КАНСИДАС® вводится взрослым (≥18 лет) путем медленной внутривенной инфузии (≥1 часа) 1 раз в сутки.

Эмпирическая терапия. В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от клинической и микробиологической эффективности препарата. Эмпирическая терапия должна проводиться до полного разрешения нейтропении. При подтверждении грибковой инфекции больные должны получать препарат не менее 14 дней; терапию препаратом КАНСИДАС® следует продолжать не менее 7 дней после исчезновения клинических проявлений как грибковой инфекции, так и нейтропении. Суточную дозу препарата КАНСИДАС® можно увеличить до 70 мг в том случае, если суточная доза 50 мг хорошо переносится пациентом, но не дает ожидаемого клинического эффекта. Несмотря на то, что увеличение суточной дозы до 70 мг не продемонстрировало увеличения эффективности, данные по безопасности предполагают, что прием препарата в вышеуказанной дозе имеет хорошую переносимость.

Инвазивный кандидоз. В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. Продолжительность лечения инвазивного кандидоза определяется клиническим эффектом и микробиологической эффективностью. Общим правилом является продолжение противогрибковой терапии не менее 14 дней после последнего получения положительного результата гемокультуры. Пациентам с персистирующей нейтропенией может потребоваться более длительное лечение до разрешения нейтропении.

Безопасность и эффективность многократного применения суточных доз до 150 мг (диапазон: от 1 до 51 дня, среднее: 14 дней) были изучены у 100 взрослых пациентов с инвазивным кандидозом. Высокая доза препарата КАНСИДАС® в целом хорошо переносилась пациентами, однако эффективность препарата в высокой дозе была в целом схожа с эффективностью препарата у пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 50 мг.

Инвазивный аспергиллез. В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки.

Продолжительность лечения зависит от тяжести основного заболевания, степени восстановления пациента от иммуносупрессии и клинического эффекта. Информация об эффективности введения суточной дозы 70 мг пациентам, у которых суточная доза 50 мг не приводит к ожидаемому клиническому ответу, отсутствует. Данные по безопасности указывают на хорошую переносимость при увеличении суточной дозы до 70 мг. Эффективность доз выше 70 мг у пациентов с инвазивным аспергиллезом изучена недостаточно.

Эзофагеальный и орофарингеальный кандидоз. Суточная доза составляет 50 мг в сутки, терапию следует продолжать не менее 7–14 дней после исчезновения симптомов. Информация об эффективности введения нагрузочной дозы 70 мг отсутствует.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам (65 лет и старше) коррекция дозы не требуется.

Снижение функции почек, половые и расовые различия

Не требуют коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Взрослым пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. При печеночной недостаточности средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) поддерживающая суточная доза препарата КАНСИДАС® уменьшается до 35 мг в сутки (на основании фармакокинетических данных), однако нагрузочная доза 70 мг в первые сутки лечения сохраняется, если имеются соответствующие показания.

Клинического опыта применения препарата у взрослых пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

При одновременном применении препарата КАНСИДАС® с индукторами клиренса лекарственных препаратов (рифампицином, эфавирензом, невирапином, фенитоином, дексаметазоном или карбамазепином) должна рассматриваться возможность повышения суточной дозы препарата КАНСИДАС® до 70 мг/м^2 для указанной группы пациентов (но не превышая допустимую дозу 70 мг).

Дети

Суточная доза препарата КАНСИДАС® вводится детям (от 3 месяцев до18 лет) путем медленной внутривенной инфузии (≥1 часа) 1 раз в сутки.

Доза препарата рассчитывается с учетом площади поверхности тела пациента по формуле Мостеллера (см. раздел “Приготовление раствора препарата КАНСИДАС® для внутривенных инфузий детям”).

Для всех показаний в первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг/м^2 (не должна превышать допустимую дозу 70 мг), в последующие дни — 50 мг/м^2 в сутки (не должна превышать допустимую дозу 70 мг). Продолжительность терапии определяется индивидуально и зависит от показания к применению (см. общие рекомендации по применению у взрослых пациентов в данном разделе).

Суточную дозу препарата КАНСИДАС® можно увеличить до 70 мг/м^2 в том случае, если суточная доза 50 мг/м^2 хорошо переносится пациентом, но не дает ожидаемого клинического эффекта (не должна превышать допустимую дозу 70 мг). Несмотря на то, что увеличение суточной дозы до 70 мг/м^2 не продемонстрировало увеличения эффективности, данные по безопасности предполагают, что прием препарата в вышеуказанной дозе имеет хорошую переносимость. При одновременном применении препарата КАНСИДАС® с индукторами клиренса лекарственных препаратов (рифампицином, эфавирензом, невирапином, фенитоином, дексаметазоном или карбамазепином) должна рассматриваться возможность повышения суточной дозы препарата КАНСИДАС® до 70 мг/м^2 для детей (но не превышая допустимую дозу 70 мг).

Клинического опыта применения препарата у детей с любой степенью печеночной недостаточности нет.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата КАНСИДАС® у детей с 3 месяцев до18 лет коррелирует с достаточной доказательной базой клинических исследований у взрослых пациентов, исследований фармакокинетики у детей и дополнительных данных проспективных исследований, на основании которых препарат успешно применяется у детей по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов (см. раздел “Показания к применению”).

Нет данных о безопасности и эффективности препарата КАНСИДАС® у новорожденных детей и детей младше 3 месяцев.

Инструкция по приготовлению раствора

НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ РАСТВОРИТЕЛИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕКСТРОЗУ (α-D-ГЛЮКОЗУ), поскольку в инфузионных растворах, содержащих декстрозу, КАНСИДАС® нестабилен. КАНСИДАС® НЕ СМЕШИВАЕТСЯ И НЕ ВВОДИТСЯ ОДНОВРЕМЕННО С ЛЮБЫМИ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, поскольку нет данных о его совместимости с другими препаратами для внутривенного введения.

Следует осмотреть готовый инфузионный раствор, чтобы убедиться в отсутствии в нем взвешенных частиц или изменения цвета.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ПРЕПАРАТА КАНДИДАС® ДЛЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ ВЗРОСЛЫМ

Этап 1. Приготовление первичного раствора во флаконе

Перед разведением холодный флакон с препаратом КАНСИДАС® необходимо довести до комнатной температуры и в условиях соблюдения асептики добавить 10,8 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий, бактериостатическая вода для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или бактериостатическая вода для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом. Концентрация препарата в растворе составит 7,0 мг/мл (флакон 70 мг) или 5,0 мг/мл (флакон 50 мг).

Белый или почти белый порошок препарата КАНСИДАС® должен полностью раствориться. Осторожно перемешивают содержимое флакона до получения прозрачного раствора. Осматривают первичный раствор, чтобы убедиться в отсутствии взвешенного осадка или изменения цвета. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при температуре не выше 25°С.

Этап 2. Приготовление конечного инфузионного раствора препарата КАНСИДАС®

Раствор для инфузий готовится в условиях соблюдения асептики. В качестве растворителей используются 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или раствор Рингера с лактатом. Для приготовления конечного инфузионного раствора, предназначенного для введения пациенту, в пластиковый инфузионный мешок или флакон, содержащий 250 мл инфузионного растворителя (стерильный 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или раствор Рингера с лактатом), добавляют соответствующее количество подготовленного на 1 этапе первичного раствора препарата КАНСИДАС® (как показано в Таблице 2 ниже). При введении суточной дозы 50 мг или 35 мг объем добавляемого растворителя может быть уменьшен до 100 мл.

Нельзя использовать мутный или содержащий осадок раствор.

Готовый конечный инфузионный раствор необходимо использовать:

- в течение 24 часов при хранении при комнатной температуре (не выше 25°С);
- в течение 48 часов при хранении в холодильнике (2–8°С).

КАНСИДАС® вводится путем медленной внутривенной инфузии (≥1 часа).

ПРИГОТОВЛЕНИЕ КОНЕЧНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ПРЕПАРАТА КАНСИДАС® ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

Таблица 2.

Доза* препарата КАНСИДАС®	**Объем первичного раствора препарата КАНСИДАС® для добавления в емкость с растворителем для в/в инфузии**	**Стандартное разведение** (первичный раствор препарата КАНСИДАС® + 250 мл растворителя) концентрация конечного инфузионного раствора	**Разведение в уменьшенном объеме** (первичный раствор препарата КАНСИДАС® + 100 мл растворителя) концентрация конечного инфузионного раствора
70 мг	10 мл	0,27 мг/мл	не рекомендуется
70 мг (из 2 фл. по 50 мг)**	14 мл	0,27 мг/мл	не рекомендуется
50 мг	10 мл	0,19 мг/мл	0,45 мг/мл
35 мг (из 1 флакона 70 мг) при печеночной недостаточности средней степени	5 мл	0,14 мг/мл	0,33 мг/мл
35 мг (из 1 флакона 50 мг) при печеночной недостаточности средней степени	7 мл	0,14 мг/мл	0,33 мг/мл

* во флакон с препаратом КАНСИДАС® всегда добавляют 10,8 мл растворителя независимо от его дозы (50 мг или 70 мг)

** при отсутствии флакона по 70 мг дозу можно приготовить из 2 флаконов по 50 мг

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ПРЕПАРАТА КАНСИДАС® ДЛЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ ДЕТЯМ

Определение площади поверхности тела (ППТ) для расчета дозы у детей

Перед приготовлением инфузионного раствора необходимо рассчитать площадь поверхности тела (ППТ) ребенка по следующей формуле (формула Мостеллера):

$$\text{ППТ } (м^2) = \sqrt{\frac{Рост\ (см) \times Вес\ (кг)}{3600}}$$

Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 70 мг)

1. Определяют необходимую для данного ребенка нагрузочную дозу, используя ППТ (рассчитанную как описано выше) и следующее уравнение:

ППТ ($м^2$) × 70 мг/$м^2$ = Нагрузочная доза

Максимальная нагрузочная доза в первый день лечения не должна превышать 70 мг, независимо от расчетной дозы для данного пациента.

2. Перед разведением холодный флакон с препаратом КАНСИДАС® необходимо довести до комнатной температуры.

3. В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий, бактериостатическая вода для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или бактериостатическая вода для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при комнатной температуре не выше 25°С. Концентрация препарата в растворе составит 7,2 мг/мл.

4. Извлекают из флакона объем препарата, равный рассчитанной нагрузочной дозе (пункт 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного препарата КАНСИДАС® в емкость для в/в инфузий, содержащую 250 мл 0,9%, 0,45% или 0,225% раствора натрия хлорида для инъекций, либо раствор Рингера с лактатом для инъекций. При необходимости объем добавляемого растворителя может быть уменьшен так, чтобы итоговая концентрация препарата не превышала 0,5 мг/мл.

Готовый инфузионный раствор следует использовать в течение 24 часов при хранении при температуре не выше 25°С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при 2-8°С.

5. Если величина нагрузочной дозы, определенная по приведенной выше формуле, составляет менее 50 мг, тогда можно приготовить инфузионный раствор из флакона 50 мг (см. ниже пункты 2–4 раздела "Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 50 мг)"). При использовании флакона 50 мг концентрация препарата в первичном растворе составит 5,2 мг/мл.

Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 50 мг)

1. Определяют необходимую для данного ребенка **суточную поддерживающую дозу**, используя ППТ (рассчитанную, как описано выше) и следующее уравнение:

ППТ ($м^2$) × 50 мг/$м^2$ = Суточная поддерживающая доза

Суточная поддерживающая доза не должна превышать 70 мг, независимо от расчетной дозы для данного пациента.

2. Перед разведением холодный флакон с препаратом КАНСИДАС® необходимо довести до комнатной температуры.

3. В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий, бактериостатическая вода для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или бактериостатическая вода для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при комнатной температуре не выше 25°С. Концентрация препарата в растворе составит 5,2 мг/мл.

4. Извлекают из флакона объем препарата, равный рассчитанной нагрузочной дозе (пункт 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного препарата КАНСИДАС® в емкость для в/в инфузий, содержащую 250 мл 0,9%, 0,45% или 0,225% раствора натрия хлорида для инъекций, либо раствор Рингера с лактатом для инъекций. При необходимости объем добавляемого растворителя может быть уменьшен так, чтобы итоговая концентрация препарата не превышала 0,5 мг/мл.

Готовый инфузионный раствор следует использовать в течение 24 часов при хранении при температуре не выше 25°С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при 2-8°С.

5. Если вычисленная суточная поддерживающая доза составляет более 50 мг, то можно использовать флакон 70 мг (см. выше пункты 2–4 раздела “Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 70 мг)”), при этом концентрация препарата в первичном растворе составит 7,2 мг/мл.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Имеются отдельные сообщения о реакциях гиперчувствительности (анафилаксия и аллергические реакции) (см. раздел “Особые указания”).

У пациентов с инвазивным аспергиллезом были зарегистрированы отек легких, респираторный дистресс-синдром, инфильтраты на рентгенограмме.

У взрослых

В клинических исследованиях 1865 взрослых пациентов принимали однократную или многократные дозы каспофунгина: 564 пациента с фебрильной нейтропенией (исследование по эмпирической терапии), 382 пациента с инвазивным кандидозом, 228 пациентов с инвазивным аспергиллезом, 297 пациентов с локализованными инфекциями, вызванными *Candida*, и 394 пациента, зарегистрированных в 1 фазе исследований. В исследование по эмпирической терапии были включены пациенты, проходившие курс химиотерапии по поводу злокачественных новообразований, или пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (включая 39 случаев аллогенной трансплантации). В исследованиях, включавших пациентов с инфекциями, вызванными

Candida, большинство пациентов с инвазивным кандидозом находились в тяжелом состоянии (например, онкогематологические заболевания или другие формы злокачественных новообразований, недавно перенесенная обширная хирургическая операция, ВИЧ), требующем применения сопутствующей комплексной лекарственной терапии. Пациенты с инфекциями, вызванными *Aspergillus*, часто находились в тяжелом состоянии (например, трансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток, онкогематологическое заболевание, опухоли солидных органов или трансплантация органов), требующем применения сопутствующей комплексной лекарственной терапии.

У пациентов всех популяций частым побочным эффектом в месте введения был флебит, а также другие местные реакции, включая эритему, боль/болезненность, зуд и чувство жжения.

Выявленные побочные реакции, связанные с применением препарата, обычно имели легкое течение и редко требовали отмены препарата.

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10) и нечасто (≥1/1000, <1/100).

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

Часто: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, снижение числа лейкоцитов.

Нечасто: анемия, тромбоцитопения, коагулопатия, лейкопения, снижение числа эозинофилов, снижение числа тромбоцитов, повышение числа тромбоцитов, снижение числа лимфоцитов, повышение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов.

Со стороны обмена вещества и питания

Часто: гипокалиемия.

Нечасто: гиперволемия, гипомагниемия, анорексия, нарушение электролитного баланса, гипергликемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз.

Со стороны психики

Нечасто: беспокойство, дезориентация, бессонница.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, нарушение вкуса, парестезия, сонливость, тремор, гипестезия.

Со стороны органа зрения

Нечасто: желтушность склер, нечеткость зрения, отек века, повышенное слезотечение.

Со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны сосудов

Часто: флебит.

Нечасто: тромбофлебит, прилив крови, увеличение артериального давления, снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Нечасто: заложенность носа, боль в горле, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель, пароксизмальная ночная одышка, гипоксия, хрипы, затрудненное дыхание.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, диарея, рвота.

Нечасто: боль в животе, боль в верхней части живота, ощущение сухости во рту, диспепсия, ощущение дискомфорта в желудке, вздутие живота, асцит, запор, затрудненное глотание, метеоризм.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение функциональных показателей печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, прямой и непрямой билирубин).

Нечасто: холестаз, гепатомегалия, гипербилирубинемия, желтуха, нарушение функции печени, гепатотоксичность, поражение печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд, эритема, повышенная потливость.

Нечасто: мультиформная эритема, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, аллергический дерматит, генерализованный зуд, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, кореподобная сыпь, поражение кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия.

Нечасто: боль в спине, боль в конечности, боль в костях, мышечная слабость, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка, озноб, зуд в месте введения.

Нечасто: боль, боль в месте введения, утомление, ощущение холода, ощущение жара, эритема в месте введения, уплотнение в месте введения, припухлость в месте введения, флебит в месте введения, периферический отек, слабость, ощущение дискомфорта в грудной клетке, боль в грудной клетке, отек лица, ощущение изменения температуры тела, уплотнение, экстравазация в месте введения, раздражение в месте введения, сыпь в месте введения, крапивница в месте введения, отек в месте введения, недомогание, отек.

Со стороны лабораторных показателей

Часто: уменьшение содержания калия в крови, уменьшение концентрации альбумина в крови.

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, наличие эритроцитов в моче, уменьшение концентрации общего белка, наличие белка в моче, увеличение протромбинового времени, уменьшение протромбинового времени, увеличение содержания кальция в крови, уменьшение содержания кальция в крови, уменьшение содержания хлоридов в крови, увеличение концентрации глюкозы в крови, уменьшение содержания магния в крови, уменьшение содержания фосфора в крови, увеличение концентрации мочевины в крови, увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение частичного тромбопластинового времени, уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови, увеличение содержания хлоридов в крови, увеличение содержания калия в крови, увеличение артериального давления, уменьшение концентрации мочевой кислоты в крови, наличие крови в моче, патологические дыхательные шумы, снижение концентрации углекислого газа, повышение концентрации иммуносупрессивных препаратов, увеличение международного нормализованного соотношения, цилиндрурия, наличие лейкоцитов в моче, повышение pH мочи.

В исследованиях применения каспофунгина в суточной дозе 150 мг (до 51 дня) принимали участие 100 взрослых пациентов. Проводилась сравнительная оценка применения каспофунгина в суточной дозе 50 мг (с использованием нагрузочной дозы 70 мг в первый день) и в суточной дозе 150 мг при лечении инвазивного кандидоза. Профиль безопасности каспофунгина в высокой дозе в целом сопоставим с таковым при применении препарата в суточной дозе 50 мг. В обеих группах пропорциональное соотношение числа пациентов с серьезными побочными эффектами, связанными с применением препарата, или с побочными эффектами, приведшими к отмене применения препарата, было сопоставимым.

У детей

Данные 5 клинических исследований с участием 171 ребенка указывают, что общая частота побочных эффектов (26,3%; 95% доверительный интервал — 19,9; 33,6) не превышала таковую при лечении каспофунгином взрослых пациентов (43,1%; 95% доверительный интервал — 40,0; 46,2). Однако, в сравнении со взрослыми пациентами дети имеют иной профиль побочных эффектов. Наиболее частыми побочными реакциями, зафиксированными при применении каспофунгина у детей, были лихорадка (11,7%), сыпь (4,7%) и головная боль (2,9%).

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10).

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

Часто: повышение числа эозинофилов.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Со стороны сердца

Часто: тахикардия.

Со стороны сосудов

Часто: прилив крови, снижение артериального давления.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение функциональных показателей печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: лихорадка.

Часто: озноб, боль в месте введения.

Со стороны лабораторных показателей

Часто: уменьшение содержания калия в крови, уменьшение содержания магния в крови, увеличение концентрации глюкозы в крови, уменьшение содержания фосфора в крови, увеличение содержания фосфора в крови.

Пострегистрационный опыт применения

В пострегистрационной практике сообщалось о следующих нежелательных эффектах:

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: припухлость и периферический отек.

Со стороны лабораторных показателей: увеличение содержания кальция в крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях хорошо переносилась самая высокая из испытанных доз — однократная разовая доза 210 мг (6 здоровых добровольцев).

Также была показана хорошая переносимость препарата при его введении в суточной дозе 150 мг в течение 51 дня (100 здоровых добровольцев).

При передозировке каспофунгина диализ не показан (не удаляется при диализе).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В исследованиях *in vitro* установлено, что каспофунгин не является ингибитором какого-либо фермента системы цитохрома P450 (CYP), а также не является индуктором метаболизма других препаратов, опосредованного изоферментом CYP3A4. В клинических исследованиях установлено, что каспофунгин не является субстратом для P-гликопротеина и представляет собой слабый субстрат для ферментов цитохрома P450.

В двух клинических исследованиях у взрослых пациентов циклоспорин (однократная доза 4 мг/кг или две дозы 3 мг/кг) увеличивал AUC каспофунгина приблизительно на 35%. Увеличение AUC, вероятно, связано с уменьшением печеночной экстракции каспофунгина. КАНСИДАС® не увеличивал концентрацию циклоспорина в плазме крови. При совместном применении этих препаратов было отмечено транзиторное повышение активности АСТ и АЛТ. В ретроспективном исследовании 40 пациентов, принимавших КАНСИДАС® и/или циклоспорин длительностью до 290 дней (в среднем 17,5 дней), не было отмечено серьезных нежелательных явлений со стороны печени (см. раздел “Особые указания”).

В клинических исследованиях у взрослых здоровых добровольцев установлено, что итраконазол, амфотерицин B, микофенолата мофетил, нелфинавир или такролимус не оказывают влияния на фармакокинетику препарата КАНСИДАС®.

В свою очередь КАНСИДАС® не оказывает влияния на фармакокинетические показатели итраконазола, амфотерицина B, рифампицина или активных метаболитов микофенолата мофетила.

Каспофунгин снижает показатель 12-часовой концентрации ($C_{12час}$) в крови такролимуса на 26%. У пациентов, получающих оба препарата, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и при необходимости корректировать его дозу.

Результаты двух клинических исследований взаимодействий лекарственных препаратов у взрослых здоровых добровольцев показывают, что рифампицин может как ускорять, так и замедлять распределение каспофунгина. В одном из исследований рифампицин и каспофунгин назначали в течение 14 дней одновременно с первого дня лечения. Во втором исследовании первоначально назначали только рифампицин в течение 14 дней до достижения равновесной концентрации препарата в плазме крови, а затем в течение еще 14 дней оба препарата применяли одновременно. На этапе равновесной концентрации рифампицина было отмечено лишь незначительное изменение AUC каспофунгина или концентрации в момент завершения инфузии, однако остаточная концентрация каспофунгина снижалась приблизительно на 30%.

Обратный эффект рифампицина наблюдался при одновременном совместном назначении рифампицина и каспофунгина с первого дня лечения: отмечалось преходящее увеличение концентрации каспофунгина в плазме крови в первый день (увеличение AUC приблизительно на 60%). В то же время при введении каспофунгина на фоне проводившейся в течение 14 дней монотерапии рифампицином не отмечалось влияния рифампицина на концентрацию каспофунгина.

Кроме того, результаты фармакокинетического скрининга у взрослых пациентов показывают, что одновременное применение препарата КАНСИДАС® с индукторами клиренса лекарственных препаратов (эфавиренз, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин) может приводить к клинически значимому снижению концентрации каспофунгина. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что индуцированное этими препаратами снижение концентрации каспофунгина происходит скорее за счет ускорения элиминации, нежели метаболизма. Поэтому у взрослых пациентов при одновременном применении препарата КАНСИДАС® с эфавирензом, нелфинавиром, невирапином, рифампицином, дексаметазоном, фенитоином или карбамазепином следует рассмотреть возможность сохранения суточной дозы препарата КАНСИДАС® 70 мг, не снижая ее после нагрузочной дозы 70 мг, назначаемой в первые сутки лечения.

У *детей* результаты регрессивного анализа фармакокинетических данных показывают, что совместное применение дексаметазона и препарата КАНСИДАС® может сопровождаться клинически значимым снижением пороговой концентрации каспофунгина. Эти данные могут указывать на то, что при одновременном применении с индукторами клиренса лекарственных препаратов у детей будет отмечаться такое же снижение концентрации каспофунгина, как и у взрослых пациентов. Одновременное назначение с препаратом КАНСИДАС® ***индукторов клиренса лекарственных***

препаратов (рифампицин, эфавиренз, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин) у детей, как и у взрослых, требует увеличения суточной дозы до 70 мг/м^2 (суточная доза не должна превышать 70 мг, независимо от величины расчетной дозы для данного пациента).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата КАНСИДАС® наблюдались случаи возникновения анафилаксии. При анафилаксии применение препарата КАНСИДАС® должно быть прекращено и назначено соответствующее лечение. Имеются отдельные сообщения об аллергических реакциях, включающих сыпь, отек лица, ангионевротический отек, зуд, ощущение жара и бронхоспазм, при возникновении которых может потребоваться прекращение применения препарата и/или назначение соответствующего лечения.

Одновременное применение препарата КАНСИДАС® и циклоспорина изучалось на взрослых здоровых добровольцах и взрослых пациентах. У некоторых здоровых взрослых добровольцев, принимавших две дозы циклоспорина 3 мг/кг с каспофунгином, наблюдалось транзиторное повышение активности АЛТ и АСТ (не более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), которое исчезало при отмене препаратов. Также при одновременном применении препарата КАНСИДАС® и циклоспорина наблюдалось увеличение показателя AUC для каспофунгина приблизительно на 35% без изменения концентрации циклоспорина. В ретроспективном исследовании 40 пациентов, которым терапия препаратом КАНСИДАС® и циклоспорином совместно проводилась в течение 1-290 дней (в среднем 17,5 дней), не было отмечено серьезных нежелательных явлений со стороны печени. Как и следовало ожидать, у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или трансплантацией цельного органа отклонения со стороны “печеночных” ферментов встречались в большинстве случаев, однако ни у одного пациента не было отмечено повышения активности АЛТ, связанного с применением препарата. Повышение активности АСТ, возможно связанное с терапией препаратом КАНСИДАС® и/или циклоспорином, было отмечено у 5 пациентов, но во всех случаях не более чем в 3,6 раза по сравнению с верхней границей нормы. У 4 пациентов препарат был отменен в связи с отклонениями показателей активности “печеночных” ферментов по различным причинам. Из них 2 случая отмены могли быть обусловлены как терапией препаратом КАНСИДАС® и/или циклоспорином, так и другими возможными причинами. В исследованиях инвазивного аспергиллеза принимали участие 6 взрослых пациентов, которым терапия препаратом КАНСИДАС® и циклоспорином совместно проводилась в течение 2–56 дней; ни у одного из этих пациентов не отмечалось

повышения активности "печеночных" ферментов. Полученные данные позволяют предположить, что препарат КАНСИДАС® может назначаться одновременно с циклоспорином в тех случаях, когда потенциальная польза такого назначения превышает возможный риск.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет данных о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 70 мг.

По 50 мг или 70 мг каспофунгина во флаконе из бесцветного стекла тип I (USP) вместимостью 10 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, France

Route de Marsat, Riom, F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France

Выпускающий контроль качества:

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, France

Route de Marsat, Riom, F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France

или

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО "МСД Фармасьютикалс"

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе с регуляторными органами А.Г. Самолюк

"МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC Для документов

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 ЦЭСМП

83516