

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛИДАРИН®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Флидарин®

Международное непатентованное название: флударабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

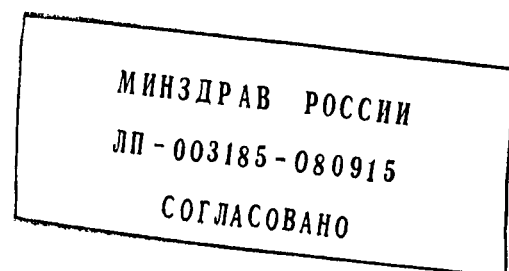
Состав на 1 таблетку:

Наименование компонента	Количество, мг
<i>Активное вещество:</i>	
Флударабина фосфат	10 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Алломометасиликат магния	4,0 мг
Кроскармеллоза натрия	4,5 мг
Кремния диоксид коллоидный	3,0 мг
Магния стеарат	1,5 мг
Лудипресс	127,0 мг
(лактозы моногидрат 118,10 мг, повидон К30 4,45 мг, кросповидон 4,45 мг)	
Оболочка: Опадрай II белый 85F48105	6 мг
(спирт поливиниловый – 46,9 %, тальк – 17,4%, макрогол 3350 – 23,6 %, титана диоксид – 12,1 %)	

Описание: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BB05



Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, содержащий флударабина фосфат, который является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию аденозиндезаминазы. Флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, вследствие чего угнетается синтез ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза.

Исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза. Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

Фармакокинетика

Не выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов, при этом частота обнаружения нейтропении и изменений гематокрита являются дозозависимыми.

Всасывание

После приема внутрь максимальная концентрация ($C_{\max}$) (20-30 % от концентрации, определяемой к концу внутривенной инфузии) в крови наблюдается через 1-2 часа.

Пища незначительно (менее 10 %) увеличивает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), снижает $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) и $C_{\max}$, не изменяет период полувыведения.

Распределение и метаболизм

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина, в организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. 2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках значительно выше,

чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках.

Связь с белками плазмы крови незначительная. Биодоступность составляет 50-65 %.

Выведение

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При хронической почечной недостаточности клиренс 2-фтор-ара-А снижается.

Показания к применению

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (в качестве терапии 1-ой линии).
Терапия препаратом **Флидарин®** в качестве терапии 1-ой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С по классификации Binet или стадиях III/IV по классификации Rai), либо на стадиях A/B по классификации Binet или стадиях I/II по классификации Rai, когда наблюдаются симптомы и признаки прогрессирования заболевания.
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (у пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).
- Фолликулярные В-клеточные лимфомы.
- Лимфомы из клеток мантийной зоны.

Противопоказания

- Нарушения функции почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.
- Декомпенсированная гемолитическая анемия.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Повышенная чувствительность к флударабину и/или другим компонентам препарата.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения флударабина у детей не установлены).

С осторожностью

Флидарин® должен назначаться с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза ослабленным пациентам, особенно с тяжелыми нарушениями функции

костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-70 мл/мин), с печеночной недостаточностью, иммунодефицитом, оппортунистическими инфекциями в анамнезе, пациентам старше 75 лет.

Также с осторожностью **Флидарин®** следует назначать при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции (т.к. препарат содержит лактозу).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Лечение флударабином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Препарат назначают только взрослым.

Прием внутрь. Препарат можно принимать как натощак, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывая и не разламывая), запивая водой.

Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 40 мг/м² площади поверхности тела ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Расчет количества таблеток в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (ППТ), м ²	Рассчитанная в зависимости от ППТ суточная доза, мг/сутки	Количество таблеток в сутки
0,75 - 0,88	30 – 35	3 (30 мг)
0,89 - 1,13	36 – 45	4 (40 мг)
1,14 - 1,38	46 – 55	5 (50 мг)
1,39 - 1,63	56 – 65	6 (60 мг)
1,64 - 1,88	66 – 75	7 (70 мг)
1,89 - 2,13	76 – 85	8 (80 мг)
2,14 - 2,38	86 – 95	9 (90 мг)
2,39 - 2,50	96 – 100	10 (100 мг)

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

При ХЛЛ флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно – 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

При НХЛ НЗ лечение флударабином рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. Общая продолжительность лечения обычно составляет не более 8 циклов терапии.

Коррекция дозы в зависимости от количества форменных элементов крови

Пациенты, получающие лечение флударабином, должны регулярно проходить тщательное обследование на наличие гематологической токсичности.

Если перед началом последующего цикла терапии количество форменных элементов крови у пациента понижено и есть основания полагать о наличии связанной с лечением миелосупрессии, запланированный цикл лечения должен быть отложен до восстановления количества гранулоцитов выше $1.0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Последующий цикл терапии может быть отложен максимум на две недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановилось по истечении этих двух недель, доза препарата должна быть уменьшена согласно предложенной ниже схеме.

Количество гранулоцитов и/или тромбоцитов [$10^9/\text{л}$]		Доза
0,5 - 1,0	50 - 100	30мг/м ² /сутки
< 0.5	< 50	20мг/м ² /сутки

Не следует снижать дозу препарата, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

Если состояние пациента не изменится после 2-х недель лечения, не выявится или выявится очень малая степень гематологической токсичности, то может быть рассмотрена осторожная коррекция дозы с увеличением дозы флударабина в последующих циклах лечения.

Пациенты с нарушениями функции почек

При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин дозу препарата необходимо уменьшить на 50 %. При проведении терапии у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль для оценки токсичности.

При клиренсе креатинина < 30 мл/мин применение флударабина противопоказано.

Пациенты с нарушениями функции печени

Данные о применении флударабина у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата данной группе пациентов.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения

побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – $> 10\%$; «часто» – $> 1\%$ и $< 10\%$, «нечасто» – $> 0,1\%$ и $< 1\%$, «редко» – $> 0,01\%$ и $< 0,1\%$, «очень редко» – $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения и анемия; часто – миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия; нечасто – гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия (могут развиваться в результате лизиса опухоли).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – периферическая нейропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – ажитация, судороги, кома; частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения; редко – неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия, слепота.

Нарушения со стороны сердца: редко – сердечная недостаточность, аритмии.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; нечасто – легочная токсичность (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – стоматит, мукозиты; нечасто – желудочно-кишечные кровотечения, отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – отклонение от нормы показателей активности ферментов печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь; редко – рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – геморрагический цистит; нечасто – почечная недостаточность (может развиваться в результате лизиса опухоли).

*Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – присоединение вторичных/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в т.ч. вызванных вирусом *Herpes zoster* и вирусом Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко – лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).*

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз (главным образом, связанные с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией); нечасто – синдром лизиса опухоли.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость; часто – озноб, недомогание, отеки.

Передозировка

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парализ/квардропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

В случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и провести поддерживающую терапию. Специфический антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

• С пентостатином

Применение флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому не рекомендуется назначать флударабин в комбинации с пентостатином.

- **С дипиридамолом**

Дипиридамолом или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.

- **С цитарабином**

При применении комбинации флударабина и цитарабина у пациентов с ХЛЛ наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие. Клинические исследования и исследования *in vitro* показали, что применение флударабина в комбинации с цитарабином может увеличить концентрацию ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина) в лейкозных клетках. Концентрация цитарабина в плазме крови и скорость его выведения при этом не изменялись.

Особые указания

При терапии флударабином рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в плазме крови и клиренс креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией центральной нервной системы (ЦНС) с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность

При использовании высоких доз в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лимфолейкозом, применение флударабина было связано с развитием тяжелых неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Эти симптомы развивались в течение от 21 до 60 дней после применения последней дозы и наблюдались примерно у 36 % пациентов при внутривенном применении флударабина в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м^2 поверхности тела/сутки в течение 5-7 дней). У пациентов, принимающих флударабин в диапазоне доз, рекомендованных для лечения хронического лимфолейкоза и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические симптомы со стороны ЦНС наблюдаются редко (кома, возбуждение и судороги) или нечасто (спутанность сознания). Влияние длительного применения флударабина на ЦНС неизвестно. Однако было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин удовлетворительно переносится пациентами. За пациентами следует внимательно наблюдать для выявления неврологических симптомов.

Применение флударабина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Эти заболевания могут развиваться:

- при применении в рекомендованных дозах
 - когда флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ;
 - или когда флударабин применяется у пациентов с факторами риска, такими как: краниальное облучение или общее (тотальное) облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия.
- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные нарушения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и СОЗЛ могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию или СОЗЛ лечение флударабином должно быть прекращено. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала. Пациентам необходимо сделать томографию головного мозга, предпочтительно МРТ. Если диагноз подтверждается, то терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Пациенты в ослабленном состоянии

У пациентов в ослабленном состоянии флударабин следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения риск/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях приводящих к смерти. Пациентам с повышенным риском

развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии.

Миелосупрессия

У пациентов, получающих терапию флударабином, могут отмечаться тяжелое угнетение функции костного мозга, выраженная анемия, тромбоцитопения и нейтропения. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение количества нейтрофилов в среднем наблюдается на 13-й день (3-25-й день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16-й день (2-32-й день). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Хотя миелосупрессия, индуцированная химиотерапией, часто носит обратимый характер, применение флударабина требует тщательного гематологического контроля.

Было описано несколько случаев гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявлявшихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и у нелеченных пациентов.

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование заболевания и его трансформация (например, синдром Рихтера) обычно отмечаются у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдается после переливания необлученных компонентов крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Сообщается о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этой болезни. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученные компоненты крови.

Рак кожи

У пациентов во время или после терапии флударабином может отмечаться ухудшение или обострение уже существующих опухолевых поражений кожи, а также развитие новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

Так как флударабин может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе).

Аутоиммунные заболевания

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса, было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения флударабином. У большинства пациентов с гемолитической анемией отмечается рецидив гемолиза после повторного применения флударабина.

Пациенты, получающие лечение флударабином, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). Препарат **Флидарин®** должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50 % и проводить тщательное наблюдение за пациентами. Лечение препаратом **Флидарин®** противопоказано, если клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Пожилые пациенты

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) флударабин следует применять с осторожностью у данной категории пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, необходимо контролировать клиренс креатинина до начала лечения.

Вакцинация

Во время и после лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Повторный курс лечения после начальной терапии флударабином

Следует избегать перехода от начальной терапии флударабином на хлорамбуцил у пациентов, не ответивших на терапию флударабином, так как пациенты, резистентные к терапии флударабином, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Другие предупреждения

Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

Правила обращения с флударабином

При обращении с флударабином должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с флударабином запрещено.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная усталость, слабость, спутанность сознания, нарушения зрения могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адреса производственных площадок:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

143914, Московская область, г. Балашиха, мкр. Дзержинского, д. 40;

Генеральный директор
ООО «Натива»

A handwritten signature in black ink is written over a circular official stamp. The stamp contains the text "ООО с ограниченной ответственностью 'Натива'" (LLC with limited liability 'Nativa') and "Московская область, Красногорский район" (Moscow region, Krasnogorsky district). The signature is a stylized, cursive script.

А.А. Малин