

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КРЕЗЕМБА®

МИНЗДРАВ РОССИИ

090922

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Креземба®

Международное непатентованное наименование: изавуконазол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Каждый флакон содержит:

Действующее вещество: Изавуконазония сульфат 372,6 мг (соответствует 200 мг изавуконазола).

Вспомогательные вещества: маннитол 96 мг, серная кислота до pH 1,3-1,6.

Описание

Лиофилизированная масса от белого до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения, производные триазола.

Код АТХ: J02AC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат КРЕЗЕМБА® - это водорастворимое противогрибковое средство из группы триазолов. Изавуконазония сульфат является пролекарством изавуконазола. В основе фунгицидного действия изавуконазола лежит блокирование синтеза эргостерола, главного компонента клеточной мембраны грибов, путем ингибирования цитохром Р-450-зависимого фермента ланостерол-14-альфа-деметилаза, который обеспечивает превращение ланостерола в эргостерол. Это приводит к накоплению метилированных

стерольных предшественников и снижению содержания эргостерола в клеточной мембране, вследствие чего нарушается структура и функция клеточной мембраны гриба.

В животных моделях диссеминированного и легочного аспергиллеза фармакодинамический (ФД) индекс, необходимый для оценки эффективности, рассчитывают путем деления значения площади под кривой зависимости «концентрация-время» на минимальную подавляющую концентрацию (AUC/МПК). Не обнаружено прямой зависимости между МПК *in vitro* и клиническим ответом при заболеваниях, вызванных разными видами грибов (из родов *Aspergillus* и *Mucorales*).

Эффективность в отношении грибковых патогенов

Концентрации изавуконазола, требуемые для ингибирования родов *Aspergillus* и родов/видов последовательности *Mucorales in vitro* были очень вариабельны. В целом, концентрации изавуконазола, требуемые для ингибирования родов *Mucorales* выше концентраций, необходимых для ингибирования большинства родов *Aspergillus*.

Клиническая эффективность была продемонстрирована для следующих родов *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus* (дополнительно см. ниже).

Механизм резистентности

Развитие резистентности к противогрибковым средствам из группы триазолов связана с мутациями в кодировании грибковых генов *сyp51A* и *сyp51B* для белка-мишени ланостерол 14-альфа-деметилазы, вовлеченного в биосинтезе эргостерола. Были зарегистрированы изоляты грибов с пониженной *in vitro* чувствительностью к изавуконазолу, и перекрестная резистентность к вориконазолу и другим противогрибковым средствам из группы триазолов не может быть исключена.

EUCAST пограничные значения

Роды <i>Aspergillus</i>	Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) (мг/л)	
	≤Ч (Чувствительный)	>Р (Резистентный)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

В настоящее время не существует достаточных данных для расчёта клинических пограничных значений для других родов *Aspergillus*.

Фармакокинетика

Препарат КРЕЗЕМБА® — это водорастворимое пролекарство, которое вводится парентерально в виде внутривенной инфузии. После введения изавуконазона сульфат быстро гидролизуется эстеразами в плазме крови до активной составляющей — изавуконазола; концентрации пролекарства в плазме очень малы и могут быть обнаружены только в течение короткого времени после внутривенного введения.

Всасывание

Абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98 %. На основании данных, приведенных в таблице ниже, можно сделать вывод, что лекарственные формы препарата для внутривенного и перорального введения могут быть взаимозаменяемы.

Сравнение фармакокинетических показателей при пероральном и внутривенном введении препарата (средние значения)

	Изавуконазол 400 мг перорально	Изавуконазол 400 мг внутривенно
AUC (нг•ч/мл)	189462,8	193906,8
CV(%)	36,5	37,2
Период полувыведения (ч)	110	115

CV(%) - коэффициент вариации, относительное стандартное отклонение.

Распределение

Изавуконазол активно распределяется в организме, средний равновесный объем распределения (V_{ss}) составляет приблизительно 450 л. Более 99% изавуконазола связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Исследования *in vitro/in vivo* показали, что цитохромы CYP3A4, CYP3A5, а затем и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ) принимают участие в метаболизме

изавуконазола.

После однократного введения [циан-¹⁴C] изавуконазония и [пиридинилметил-¹⁴C] изавуконазония человеку, помимо действующего вещества (изавуконазола) и неактивного продукта расщепления, было обнаружено множество второстепенных метаболитов. Кроме действующего вещества изавуконазола не наблюдали ни одного отдельного метаболита с AUC > 10 % от общего количества меченой радиоизотопом производных препарата.

Выведение

После перорального приема здоровыми добровольцами меченого радиоизотопом изавуконазония сульфата в среднем 46,1 % дозы, меченой радиоизотопом, было обнаружено в кале, и еще 45,5 % дозы было выявлено в моче.

Экскреция почками изавуконазола в неизменном виде составляла менее 1 % введенной дозы.

Неактивный продукт расщепления главным образом метаболизируется и выводится почками в виде метаболитов.

Линейность/нелинейность

Исследования, проведенные с участием здоровых добровольцев, показали, что фармакокинетические параметры изавуконазола меняются пропорционально дозе при дозах до 600 мг в сутки.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты детского возраста

Фармакокинетические параметры не определяли у пациентов детского возраста (младше 18 лет). Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек

Клинически значимые изменения не наблюдались для суммарных значений C_{max} и AUC изавуконазола у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени в сравнении с добровольцами с нормальной функцией почек. Изавуконазол плохо выводится при помощи диализа. У пациентов с нарушением функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности, не требуется коррекции дозы.

Нарушение функции печени

После однократного введения изавуконазола в дозе 100 мг 32 пациентам с легкой

степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) и 32 пациентам со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) (среди пациентов из каждого класса по классификации Чайлд-Пью 16 человек получали препарат внутривенно и 16 человек принимали его перорально) значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» изавуконазола в плазме (AUC), повысилась на 64 % в группе пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью и на 84 % в группе пациентов класса В по классификации Чайлд-Пью в сравнении с 32 здоровыми добровольцами, подобранными по возрасту и массе тела, с нормальной функцией печени. Средние значения концентрации в плазме (C_{max}) были на 2 % ниже в группе пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью и на 30 % ниже в группе пациентов класса В по классификации Чайлд-Пью. Оценка популяционной фармакокинетики изавуконазола у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени показала, что в группе пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени значения клиренса изавуконазола были на 40 % и 48 % ниже, чем в группе здоровых добровольцев. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Показания к применению

Препарат КРЕЗЕМБА® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- инвазивный аспергиллез;
- мукормикоз у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В.

Следует принимать во внимание официальные инструкции по надлежащему применению противогрибковых средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Одновременный прием кетоконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременный прием ритонавира в высокой дозе (>200 мг каждые 12 часов) (см. раздел

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременный прием мощных индукторов CYP3A4/5, таких как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5, таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

Препарат применяют с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к другим противогрибковым препаратам из группы азолов.

Препарат применяют с осторожностью у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут укорачивать интервал QT, например, руфинамид.

Препарат не рекомендуется принимать женщинам, способным к деторождению, которые не используют средства контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Препарат не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) (эффективность и безопасность не установлена у данной популяции).

У пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, совместное применение которых с препаратом КРЕЗЕМБА® требует осторожности, включая: кларитромицин, лопинавир/ритонавир, индинавир, саквинавир; лекарственные препараты – субстраты BCRP (белок устойчивости рака молочной железы); лекарственные препараты – субстраты CYP2B6 (особенно лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, такие как, циклофосфамид) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

У пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, совместное применение которых с препаратом КРЕЗЕМБА® следует избегать, включая: преднизон, апрепитант, пиоглитазон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению препарата КРЕЗЕМБА® у беременных женщин отсутствуют.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат КРЕЗЕМБА® не следует использовать при беременности, за исключением случаев тяжелых или потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, для лечения которых может использоваться изавуконазол, если предполагаемая польза перевешивает возможный риск для плода.

Женщины способные к деторождению

Препарат КРЕЗЕМБА® не рекомендуется принимать женщинам, способным к деторождению, которые не используют средства контрацепции.

Грудное вскармливание

Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности на животных показали, что изавуконазол и его метаболиты проникают в молоко.

Нельзя исключить риск для новорожденного/грудного ребенка.

Матерям не следует кормить грудью во время применения препарата КРЕЗЕМБА®.

Фертильность

Отсутствуют данные о воздействии изавуконазола на фертильность у людей. Исследования на животных не выявили снижения фертильности у самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Препарат КРЕЗЕМБА® предназначен для перорального приема или внутривенной инфузии, в зависимости от лекарственной формы.

Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %; см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно изменять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот.

Взрослые пациенты

Ранняя таргетная терапия (превентивная или диагностически опосредованная терапия) может быть начата до подтверждения заболевания с помощью специальных диагностических тестов. Однако, как только эти результаты станут доступны, противогрибковая терапия должна быть скорректирована соответствующим образом.

Насыщающая доза

Терапию следует начинать с введения указанной насыщающей дозы препарата КРЕЗЕМБА® внутривенно.

Режим дозирования препарата КРЕЗЕМБА®

	Насыщающая доза	Поддерживающая доза^a
КРЕЗЕМБА® , лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий В 1 флаконе содержится 200 мг изавуконазола	Один флакон после восстановления и разбавления внутривенно каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов)	Один флакон после восстановления и разбавления внутривенно один раз в сутки

^a Переход на поддерживающие дозы происходит через 12–24 часа после введения последней насыщающей дозы.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от клинического ответа. Для продолжительной терапии, длительностью более 6 месяцев, следует тщательно учитывать соотношение пользы и риска.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата КРЕЗЕМБА® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы у пожилых людей не требуется, тем не менее опыт клинического применения у пожилых пациентов ограничен.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности, коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Изавуконазол не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд — Пью). Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие»).

Приготовление раствора для инфузий

При приготовлении препарата необходимо соблюдать правила асептики.

Препарат КРЕЗЕМБА® следует растворить в 5 мл воды для инъекций. Полученный концентрат представляет собой прозрачный от бесцветного до желтоватого цвета раствор, свободный от видимых частиц. Концентрат сохраняет стабильность в течение 24 ч при хранении в холодильнике при температуре 2-8°C или в течение 6 ч при хранении при комнатной температуре.

Для приготовления раствора для инфузий полученный концентрат переносят в инфузионный флакон, содержащий не менее 250 мл совместимых инфузионных жидкостей:

- - 0,9% раствор натрия хлорида
- - 5 % раствор декстрозы

Инфузионный раствор должен быть осторожно перемешан. Следует избегать вибраций и встряхивания инфузионного пакета. Концентрация раствора для инфузий приблизительно 0,8 мг/мл изавуконазола. Внутривенную инфузию следует проводить в течение, по меньшей мере, 1 часа, чтобы снизить риск появления инфузионных реакций. Инфузию необходимо проводить при помощи инфузионной системы со встроенным фильтром с микропористой мембраной с размером пор от 0,2 мкм до 1,2 мкм. Не смешивать в одной инфузионной системе с другими лекарственными препаратами. Ранее установленный внутривенный катетер следует промыть 0,9 % раствором хлорида натрия или 5 % раствором декстрозы.

Каждый флакон предназначен только для однократного применения. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в

соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице 1 приведен перечень нежелательных реакций при применении изавуконазола при терапии инвазивных грибковых инфекций в зависимости от системно-органного класса и частоты.

Частота нежелательных реакций определяется таким образом: очень частые явления ($\geq 1/10$); частые явления (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечастые явления (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. Краткий обзор частоты возникновения нежелательных реакций по системно-органным классам словаря MedDRA

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения; тромбоцитопения [^] ; панцитопения; лейкопения [^] ; анемия [^]
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность [^]
Нарушения обмена веществ и питания	
Часто	Гипокалиемия; пониженный аппетит
Нечасто	Гипомагниемия; гипогликемия; гипоальбуминемия; недостаточность питания [^]
Нарушения со стороны психики	
Часто	Бред ^{^#}
Нечасто	Депрессия; бессонница [^]
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль; сонливость
Нечасто	Судороги [^] ; обморок; головокружение; парестезия [^] ; энцефалопатия; предобморочное состояние; периферическая нейропатия; дисгевзия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Фибрилляция предсердий; тахикардия; брадикардия [^] ; ощущение сердцебиения; трепетание предсердий; уменьшение интервала QT на электрокардиограмме; наджелудочковая тахикардия; желудочковая экстрасистолия; наджелудочковая экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Тромбофлебит [^]
Нечасто	Сосудистый коллапс; гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Одышка [^] ; острая дыхательная недостаточность [^]
Нечасто	Бронхоспазм; тахипноэ; кровохарканье; носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Рвота; диарея; тошнота; боль в животе [^]
Нечасто	Диспепсия; запор; вздутие живота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение биохимических показателей функции печени ^{^#}
Нечасто	Гепатомегалия; гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь [^] ; зуд
Нечасто	Петехии; алопеция; лекарственная сыпь; дерматит [^]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	
Нечасто	Боль в спине

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Почечная недостаточность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Боль в грудной клетке [^] ; повышенная утомляемость; реакция в месте инъекции [^]
Нечасто	Периферический отек [^] ; недомогание; астения

[^] Указывает на группирование соответствующих предпочтительных терминов в одно медицинское явление.

См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Бред включает случаи спутанности сознания.

К повышению биохимических показателей функции печени относятся повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, нарушение биохимических показателей функции печени и повышение активности трансаминаз.

Влияние на результаты лабораторных анализов

В двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании с активным контролем 516 пациентов с инвазивным грибковым заболеванием, вызванным видами *Aspergillus* или другими мицелиальными грибами, на момент окончания исследуемого лечения сообщалось о повышении трансаминаз печени (аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) у 4,4 % пациентов, получивших изавуконазол. Отмечено повышение трансаминаз > 10 × ВГН у 1,2 % пациентов, получавших изавуконазол.

Передозировка

Симптомы

Сверхтерапевтические дозы (эквивалентные приему изавуконазола в поддерживающей дозе 600 мг/сутки) оценивались в исследовании влияния препарата на интервал QT, где нежелательные явления, возникающие после начала терапии, в группе приема сверхтерапевтической дозы наблюдались чаще, чем в группе приема терапевтической дозы (эквивалентной приему изавуконазола в поддерживающей дозе 200 мг/сутки); среди этих нежелательных явлений были следующие: головная боль, головокружение, парестезия, сонливость, нарушения внимания, дисгевзия, сухость во рту, диарея, оральная гипестезия, рвота, приливы, тревога, беспокойство, ощущение сердцебиения, тахикардия,

светобоязнь и артралгия.

Лечение

Изавуконазол не выводится путем гемодиализа. Специального антидота для изавуконазола не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Способность лекарственных препаратов влиять на фармакокинетику изавуконазола

Изавуконазол является субстратом цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 (см. раздел «Фармакокинетика»). Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме крови. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются индукторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме крови.

Лекарственные препараты, которые ингибируют CYP3A4/5

Одновременное применение изавуконазола и кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4/5, противопоказано, поскольку этот лекарственный препарат может существенно повышать концентрацию изавуконазола в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

В случае совместного применения с мощным ингибитором CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. Для других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, индинавир и саквинавир может ожидать менее выраженный эффект, исходя из их относительной активности. Коррекции дозы изавуконазола не требуется при совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4/5, однако, рекомендуется проявлять осторожность, поскольку может наблюдаться увеличение частоты нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Коррекции дозы изавуконазола не требуется в случае одновременного применения со слабыми или умеренными ингибиторами CYP3A4/5.

Лекарственные препараты, которые индуцируют CYP3A4/5

Одновременный прием изавуконазола и мощных индукторов CYP3A4/5, таких как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например,

фенобарбитал), фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5, таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин противопоказан, поскольку эти лекарственные препараты могут значительно снижать концентрации изавуконазола в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Совместное применение со слабыми индукторами CYP3A4/5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному уменьшению концентрации изавуконазола в плазме; совместного применения со слабыми индукторами CYP3A4/5 следует избегать, за исключением случаев, когда возможная польза от такого применения признана превышающей риск (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение ритонавира в высокой дозе (>200 мг дважды в день) противопоказано, поскольку высокие дозы ритонавира могут индуцировать CYP3A4/5 и понижать концентрации изавуконазола в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Способность изавуконазола влиять на воздействие других лекарственных средств

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4/5

Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5; одновременное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5 может повышать концентрации этих препаратов в плазме крови.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2B6

Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с изавуконазолом может привести к понижению концентрации субстратов CYP2B6 в плазме крови.

Лекарственные препараты, транспортируемые P-gp в кишечнике

Изавуконазол является слабым ингибитором P-гликопротеина (P-gp); совместное применение с изавуконазолом может привести к повышению концентрации субстратов P-gp в плазме крови.

Лекарственные препараты, транспортируемые белком устойчивости рака молочной железы (BCRP)

Изавуконазол является ингибитором BCRP *in vitro*, поэтому концентрации субстратов BCRP в плазме крови могут повышаться. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении изавуконазола и субстратов BCRP.

Лекарственные препараты, экскретируемые почками посредством белков переносчиков

Изавуконазол является слабым ингибитором переносчиков органических катионов 2 (OCT 2). Совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами OCT 2 может привести к повышению концентрации этих препаратов в

плазме крови.

Субстраты уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз (УГТ)

Изавуконазол является слабым ингибитором УГТ; совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами УГТ может привести к небольшому повышению концентрации этих препаратов в плазме крови.

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между изавуконазолом и совместно принимаемыми лекарственными препаратами в зависимости от их терапевтического класса приведены в таблице 2 (повышение указано знаком “↑”, понижение - “↓”). Если не указано иное, исследования, описанные в таблице 2, были проведены с использованием рекомендованной дозы изавуконазола.

Таблица 2 Взаимодействия

Сопутствующие лекарственные препараты по терапевтической области	Влияние на концентрации препаратов/ Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C _{max} (Механизм действия)	Рекомендации относительно совместного применения
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Карbamзепин, фенобарбитал и фенитоин (мощные индукторы CYP3A4/5)	Концентрации изавуконазола в плазме крови могут понижаться (индукция CYP3A посредством карbamзепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал).	Совместное применение изавуконазола и карbamзепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал, противопоказано.
<i>Антибактериальные препараты</i>		
Рифампицин (мощный индуктор CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и рифампицина противопоказано.
Рифабутин (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и рифабутина противопоказано.
Нафциллин (умеренный индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и нафциллина противопоказано.
Кларитромицин (мощный ингибитор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций
<i>Противогрибковые препараты</i>		
Кетоконазол (мощный ингибитор CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9%	Совместное применение изавуконазола и кетоконазола противопоказано.

	(ингибирование CYP3A4/5)	
Растительные препараты		
Экстракт зверобоя продырявленного (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4).	Совместное применение изавуконазола и экстракта зверобоя продырявленного противопоказано.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (субстраты CYP3A4/5)	Циклоспорин: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Сиролимус: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Такролимус: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (ингибирование CYP3A4)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Циклоспорин, сиролимус, такролимус: Мониторинг уровней в плазме крови и, в случае необходимости, соответствующая коррекция дозы.
Микофенолат мофетил (ММФ) (субстрат УДФ)	Микофеноловая кислота (МФК, активный метаболит): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (ингибирование УДФ)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. ММФ: рекомендуется мониторинг вызываемых МФК токсических реакций.
Преднизон (субстрат CYP3A4)	Преднизолон (активный метаболит): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски.
Опиоиды		
Опиоиды короткого действия (алфентанил, фентанил) (субстрат CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации опиатов короткого действия могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5).	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Опиаты короткого действия (алфентанил, фентанил): тщательный мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы.
Метадон (субстрат CYP3A4/5, 2B6 и 2C)	S -метадон (неактивный опиоидный изомер) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% понижение терминального значения периода полувыведения R-метадона (активный опиоидный изомер) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (индукция CYP2B6)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Коррекция дозы метадона не требуется.
Противоопухолевые препараты		
Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин) (субстраты P-gp)	Не изучено. Концентрации алкалоидов барвинка могут повышаться.	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Алкалоиды барвинка: тщательный

	(ингибирование P-g)	мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы.
Циклофосфамид (субстрат CYP2B6)	Не изучено. Концентрации циклофосфамида могут снижаться. (индукция CYP2B6)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Циклофосфамид: тщательный мониторинг для выявления любого случая неэффективности лекарственного препарата и, в случае необходимости, повышение дозы.
Метотрексат (субстрат BCRP, OAT1, OAT3)	Метотрексат: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-гидроксиметаболит AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Механизм неизвестен)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Коррекция дозы метотрексата не требуется.
Другие противоопухолевые препараты (даунорубин, доксорубин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан) (субстраты BCRP)	Не изучено. Концентрации даунорубина, доксорубина, иматиниба, иринотекана, лапатиниба, митоксантрона, топотекана могут повышаться. (ингибирование BCRP)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Даунорубин, доксорубин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан: тщательный мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы.
Противорвотные препараты		
Апрепитант (слабый индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски.
Противодиабетические препараты		
Метформин (субстрат OCT1, OCT2 и MATE1)	Метформин: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (ингибирование OCT2)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Метформин: может потребоваться снижение дозы.
Репаглинид (субстрат CYP2C8 и OATP1B1)	Репаглинид: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Коррекция дозы репаглинида не требуется.
Антикоагулянты		
Дабигатрана этексилат (субстрат P-gp)	Не изучено. Концентрации дабигатрана этексилата могут повышаться. (ингибирование P-gp).	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Дабигатрана этексилат имеет узкий терапевтический индекс. Следует проводить мониторинг и, в случае необходимости, снижение дозы.
Варфарин (субстрат CYP2C9)	S варфарин AUC _{inf} : ↑ 11%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется.

	C_{max} : ↓ 12% R-варфарин AUC_{inf} : ↑ 20% C_{max} : ↓ 7%	Варфарин: коррекция дозы не требуется.
Антиретровирусные препараты		
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг (мощные ингибиторы и субстраты CYP3A4/5)	Лопинавир: AUC_{tau} : ↓ 27% C_{max} : ↓ 23% $C_{min, ss}$: ↓ 16% ^{a)} Ритонавир: AUC_{tau} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 33% (Механизм не известен) Изавуконазол: AUC_{tau} : ↑ 96% C_{max} : ↑ 74% (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность, по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Лопинавир/ритонавир: коррекция дозы не требуется при применении лопинавира 400 мг/ритонавира 100 мг каждые 12 часов, но требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности.
Ритонавир (в дозе >200 мг, применяемой каждые 12 часов). (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Ритонавир в высоких дозах может значительно понижать концентрации изавуконазола. (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и высоких доз ритонавира (>200 мг каждые 12 часов) противопоказано.
Эфавиренз (умеренный индуктор CYP3A4/5 и субстрат CYP2B6)	Не изучено. Концентрации эфавиренза могут снижаться. (индукция CYP2B6) Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и эфавиренза противопоказано.
Этравирин (умеренный индуктор CYP3A4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и этравиринна противопоказано.
Индинавир (мощный ингибитор и субстрат CYP3A4/5)	Индинавир: ⁶⁾ AUC_{inf} : ↓ 36% C_{max} : ↓ 52% (механизм не известен) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (Ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность, по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Индинавир: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, повышение дозы.
Саквинавир (мощный ингибитор CYP3A4)	Не изучено. Концентрации саквинавира могут понижаться (как наблюдается при применении лопинавира/ритонавира) или повышаться (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5).	Коррекция дозы изавуконазола не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Саквинавир: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности/отсутствия

		противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы.
Другие ингибиторы протеазы (например фосампренавир) (мощные или умеренные ингибиторы и субстраты СУР3А4/5)	Не изучено. Концентрации ингибиторов протеазы могут понижаться (как наблюдалось при применении лопинавира/ритонавира) или повышаться. (ингибирование СУР3А4) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование СУР3А4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Ингибиторы протеазы: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности и /или отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы.
Другие ННИОТ (например невирапин) (индукторы и субстраты СУР3А4/5 и 2В6)	Не изучено. Концентрации ННИОТ могут понижаться (индуцирование СУР2В6 изавуконазолом) или увеличиваться. (ингибирование СУР3А4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. ННИОТ: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности/отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы.
Препараты, снижающие продукцию соляной кислоты		
Эзомепразол (субстрат СУР2С19 и желудочный сок pH ↑)	Изавуконазол: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Эзомепразол: коррекция дозы не требуется.
Омепразол (субстрат СУР2С19 и желудочный сок pH ↑)	Омепразол: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Омепразол: коррекция дозы не требуется.
Препараты, понижающие уровень липидов в плазме крови		
Аторвастатин и другие статины (субстраты СУР3А4, например, симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстраты СУР3А4/5 и/или ВСРР)	Аторвастатин: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Другие статины не изучены. Концентрации статинов могут повышаться. (ингибирование СУР3А4/5 или ВСРР)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. На основании результатов, полученных при применении аторвастатина, коррекция дозы статинов не требуется. Рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, типичных для статинов.
Пиоглитазон (слабый индуктор СУР3А4/5)	Не изучено. Концентрации изавуконазола могут понижаться. (индукция СУР3А4/5)	Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски.
Антиаритмические препараты		
Дигоксин (субстрат Р-gp)	Дигоксин: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (ингибирование Р-gp)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Дигоксин: следует наблюдать за концентрациями дигоксина в

		сыворотке и по результатам проводить титрование дозы дигоксина.
Пероральные комбинированные противозачаточные препараты		
Этинилэстрадиол и норэтидрон (субстраты CYP3A4/5)	Этинилэстрадиол AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Норэтидрон AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Этинилэстрадиол и норэтидрон: коррекция дозы не требуется.
Противокашлевые препараты		
Декстрометорфан (субстрат CYP2D6)	Декстрометорфан: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Декстрорфан (активный метаболит): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Декстрометорфан: коррекция дозы не требуется.
Бензодиазепины		
Мидазолам (субстрат CYP3A4/5)	Мидазолам для приема внутрь: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (ингибирование CYP3A4)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Мидазолам: рекомендуется тщательный мониторинг клинических признаков и симптомов и, в случае необходимости, понижение дозы.
Противоподагрические средства		
Колхицин (субстрат P-gp)	Не изучено. Концентрации колхицина могут повышаться. (ингибирование P-gp)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Колхицин имеет узкий терапевтический индекс, и следует проводить мониторинг и, в случае необходимости, снижать дозу.
Натуральные продукты		
Кофеин (субстрат CYP1A2)	Кофеин: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Кофеин: коррекция дозы не требуется.
Средства против курения		
Бупропион (субстрат CYP2B6)	Бупропион: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (индукция CYP2B6)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Бупропион: повышение дозы, если требуется.

ННИОТ, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; P-gp, P-гликопротеин.

a) % уменьшение среднего значения минимального уровня, %.

b) Применение индинавира было изучено только после однократной дозы изавуконазола, равной 400 мг. AUC_{inf} = значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» в плазме крови, экстраполированное к бесконечности; AUC_{tau} = значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» в плазме кров в течение 24 часового интервала в равновесном состоянии; C_{max} = пиковая концентрация в плазме крови; C_{min,ss} = минимальные уровни в равновесном состоянии.

Особые указания

Гиперчувствительность

Следует с осторожностью назначать препарат КРЕЗЕМБА® пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам из группы азолов.

Гиперчувствительность к изавуконазолу может привести к развитию нежелательных реакций, которые включают гипотензию, дыхательную недостаточность, одышку, лекарственную сыпь, зуд и сыпь.

Инфузионные реакции

Поступали сообщения о появлении следующих инфузионных реакций при внутривенном введении препарата КРЕЗЕМБА®: артериальной гипотензии, одышки, головокружения, парестезии, тошноты и головной боли (см. раздел «Побочное действие»). При появлении подобных реакций рассмотрите необходимость прекращения инфузии.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Поступали сообщения о появлении тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, при терапии противогрибковыми средствами из группы азолов. При появлении тяжелой нежелательной реакции со стороны кожи следует отменить препарат КРЕЗЕМБА®.

Сердечно-сосудистая система

Укорочение интервала QT

Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укорочения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).

Следует с осторожностью назначать изавуконазол пациентам, принимающим другие лекарственные средства, которые могут укорачивать интервал QT, например, руфинамид.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В клинических исследованиях сообщалось о повышении активности печеночных трансаминаз (см. раздел «Побочное действие»). Повышение активности печеночных трансаминаз редко требует прекращения применения изавуконазола. По клиническим показаниям следует осуществлять контроль печеночных ферментов. Сообщалось о случаях развития гепатита при применении противогрибковых препаратов из группы азолов, включая изавуконазол.

Тяжелое нарушение функции печени

Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) не изучалось. Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски.

Следует проводить тщательный мониторинг состояния этих пациентов на предмет возможной токсичности препарата (см. разделы «Способ применения и доз», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы CYP3A4/5

Кетоконазол противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Для мощного ингибитора CYP3A4/5 лопинавира / ритонавира наблюдалось двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов CYP3A4 / 5 можно ожидать менее выраженного эффекта. При одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 / 5 коррекции дозы изавуконазола не требуется, однако рекомендуется соблюдать осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Индукторы CYP3A4/5

Совместное применение со слабыми индукторами CYP3A4 / 5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному снижению концентрации изавуконазола в плазме крови. Следует избегать одновременного применения со слабыми индукторами CYP3A4/5, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Субстраты CYP3A4/5, включая иммунодепрессанты

Изавуконазол можно считать умеренным ингибитором CYP3A4 / 5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP3A4, может быть увеличено при совместном применении с изавуконазолом. Одновременное применение изавуконазола с субстратами CYP3A4, такими как иммунодепрессанты такролимус, сиролимус или циклоспорин, может увеличить системное воздействие этих лекарственных препаратов. При совместном применении может потребоваться осуществление соответствующего терапевтического лекарственного мониторинга и коррекция дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Субстраты CYP2B6

Изавуконазол является индуктором CYP2B6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP2B6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Поэтому следует соблюдать осторожность, когда субстраты CYP2B6, особенно лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, такие как циклофосфамид, применяются совместно с изавуконазолом. Применение

эфафиренза, субстрата СYP2B6, с изавуконазолом противопоказано, поскольку эфафиренз является умеренным индуктором СYP3A4 / 5 (см. раздел «Противопоказания»).

Субстраты P-гр

Изавуконазол может увеличить воздействие препаратов, которые являются субстратами P-гр. Может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-гр, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин, колхицин и дабигатрана этексилат, при одновременном применении с изавуконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ограниченность клинических данных

Клинические данные по применению изавуконазола при лечении мукормикоза ограничены одним проспективным неконтролируемым клиническим исследованием, включавшем 37 пациентов с доказанным или вероятным мукормикозом, которые получали изавуконазол для первичного лечения или по причине того, что применение других противогрибковых препаратов (преимущественно амфотерицин В) было неприемлемым.

Для отдельных видов *Mucorales* данные по клинической эффективности очень ограничены, часто доступны для одного или двух пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»). Данные по чувствительности были доступны только в небольшом подмножестве случаев. Эти данные указывают на то, что концентрации изавуконазола, необходимые для *in vitro* ингибирования, сильно варьируют между родами / видами в пределах разновидностей *Mucorales* и, как правило, превышают концентрации, необходимые для ингибирования родов *Aspergillus*. Следует отметить, что при мукормикозе не было проведено исследования по определению дозы, и пациентам вводили такую же дозу изавуконазола, которая использовалась для лечения инвазивного аспергиллеза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Изавуконазол оказывает умеренное влияние на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с механизмами при ощущении таких симптомов, как спутанность сознания, сонливость, обморок и/или головокружение

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг.

По 200 мг действующего вещества в стеклянные флаконы (тип I Евр.Ф.), закрытые бутиловой резиновой пробкой, закрытой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия

Условия хранения

Хранить при температуре 2- 8°C.

Восстановленный раствор стабилен в течение 24 ч при хранении в холодильнике при температуре 2-8°C или в течение 6 ч при хранении при комнатной температуре.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42-я Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США.

Производитель

Бакстер Фармасьютикал Солюшнз ЛЛС, США

Адрес: 927 Саут Карри Пайк, Блумингтон, Индиана, 47403, США

14 9 3 5 7

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д.10

БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Телефон: (+7 495) 287-5000

Факс: (+7 495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации

Осипова С.А.

