

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Кофеина цитрат**

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Кофеина цитрат

**Международное непатентованное наименование:** кофеина цитрат

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения и приема внутрь

**Состав на 1 мл:**

*Действующее вещество:*

Кофеина цитрат	20 мг
эквивалентно кофеину	10 мг

*Вспомогательные вещества:*

Натрия гидроксид	до pH 4,7
Вода для инъекций	до 1 мл

**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** психостимулирующее средство.

**Код АТХ:** N06BC01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

По структуре кофеин схож с метилксантинами - теофиллином и теобромином. Большинство его действий связано с блокадой аденозиновых рецепторов подтипов A1 и A2A. Основной эффект кофеина заключается в стимуляции центральной нервной системы. Это лежит в основе активности кофеина при апноэ недоношенных, когда он, предположительно, оказывает следующие эффекты:

- стимуляция дыхательного центра;
- увеличение минутной вентиляции;
- снижение порога чувствительности к гиперкапнии;
- усиление ответа на гиперкапнию;
- повышение тонуса скелетных мышц;
- уменьшение слабости диафрагмы;

- увеличение скорости основного обмена;
- увеличение потребления кислорода.

### **Фармакокинетика**

Кофеина цитрат легко диссоциирует в водных растворах. Цитрат быстро метаболизируется при инфузии или при приеме внутрь.

#### *Всасывание*

Действие кофеина наблюдается в течение нескольких минут после начала инфузии. После приема внутрь 10 мг кофеина на кг массы тела у недоношенных новорожденных максимальная концентрация кофеина ( $C_{max}$ ) в плазме находилась в диапазоне от 6 до 10 мг/л, среднее время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) находилось в диапазоне от 30 мин до 2 ч. Степень всасывания не зависит от состава искусственной смеси, но  $t_{max}$  может увеличиваться.

#### *Распределение*

Кофеин быстро достигает головного мозга при назначении кофеина цитрата. Концентрация кофеина в спинномозговой жидкости у недоношенных новорожденных приблизительно равна его концентрации в плазме. Средний объем распределения ( $V_d$ ) кофеина у грудных детей (0,8–0,9 л/кг) несколько больше, чем у взрослых (0,6 л/кг). Данные о связывании с белками плазмы у новорожденных или грудных детей отсутствуют. У взрослых среднее связывание с белками плазмы *in vitro* составляет приблизительно 36 %. Кофеин легко проникает через плаценту в кровоток плода и выделяется с грудным молоком.

#### *Метаболизм*

Метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных весьма ограничен из-за незрелости ферментных систем печени, и большая часть активного вещества выводится с мочой. Цитохром P<sub>450</sub> (CYP1A2) печени участвует в метаболизме кофеина у взрослых. Возможно взаимопревращение кофеина и теофиллина у недоношенных новорожденных; после назначения теофиллина уровень содержания кофеина составляет приблизительно 25 % от уровня содержания теофиллина; можно ожидать, что приблизительно 3–8 % введенного кофеина трансформируется в теофиллин.

#### *Выведение*

У детей первого года жизни выведение кофеина протекает значительно медленнее, чем у взрослых из-за функциональной незрелости печени и/или почек. У новорожденных клиренс кофеина полностью обеспечивается выведением с мочой. Средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и фракция кофеина, выводящаяся в неизменном виде с мочой ( $A_e$ ), у грудных детей имеет обратную корреляцию с возрастом. У новорожденных  $t_{1/2}$

составляет приблизительно 3–4 дня и  $A_e$  – приблизительно 86 % (в течение 6 дней). К возрасту 9 месяцев метаболизм кофеина у детей приблизительно равен метаболизму у взрослых ( $t_{1/2}$  - 5 часов и  $A_e$  – 1 %). Не проводились исследования фармакокинетики кофеина у новорожденных с печеночной и почечной недостаточностью. При наличии тяжелой почечной недостаточности из-за потенциальной возможности кумуляции необходимо снижать суточную поддерживающую дозу кофеина. У недоношенных новорожденных с холестатическим гепатитом обнаруживается удлинение  $t_{1/2}$  кофеина и повышение его концентрации в плазме выше нормального уровня, что предполагает особое внимание при выборе доз у таких пациентов.

### **Показания к применению**

Лечение первичного апноэ (остановки дыхания) у недоношенных новорожденных.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу и любому компоненту препарата.

### **С осторожностью**

Сопутствующие заболевания у плода сердечно-сосудистой системы; наличие судорожного синдрома, печеночной или почечной недостаточности; чрезмерное потребление матерью новорожденного кофеин-содержащих продуктов в период непосредственно перед родами. Кофеина цитрат следует с особой осторожностью назначать пациентам с гастроэзофагеальным рефлюксом.

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

#### *Беременность*

В исследованиях на животных установлено, что высокие дозы кофеина оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие. Эти эффекты не имеют значения при краткосрочном применении препарата у недоношенных новорожденных.

#### *Грудное вскармливание*

Кофеин выделяется с грудным молоком и легко проникает через плаценту в кровоток плода. Кормящим грудью матерям новорожденных, получающих лечение кофеина цитратом, следует избегать употребления пищи, напитков и лекарственных средств, содержащих кофеин. У недоношенных новорожденных, матери которых употребляли до их рождения большое количество кофеина, следует определять исходные концентрации кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом.

#### *Фертильность*

Эффекты на репродуктивную систему, наблюдаемые у животных, не относятся к недоношенным новорожденным.

## Способ применения и дозы

Кофеина цитрат можно назначать в виде внутривенной инфузии и внутрь. Препарат не может быть назначен внутримышечно, подкожно, интратекально, а также в виде внутрибрюшинной инъекции.

Если используют внутривенное введение, то кофеина цитрат вводят в виде контролируемой внутривенной инфузии при помощи шприцевого инфузомата или другого прибора для дозированной инфузии. Кофеина цитрат можно использовать как без разбавления, так и в разведении следующими стерильными препаратами: глюкоза 50 мг/мл (5 %), или натрия хлорид 9 мг/мл (0,9 %), или кальция глюконат 100 мг/мл (10 %), сразу же после извлечения из ампулы.

Препарат следует применять только в неонатологическом отделении интенсивной терапии, которое оснащено соответствующим оборудованием, обеспечивающим тактику ведения больных и мониторинг.

Начинать лечение кофеина цитратом необходимо под наблюдением врача, имеющего опыт работы в неонатологическом отделении интенсивной терапии.

Рекомендуемый режим дозирования у грудных детей, ранее не получавших лечение: нагрузочная доза кофеина цитрата 20 мг на кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 30 минут при помощи шприцевого инфузомата или другого прибора для дозированной инфузии. По истечении 24-часового интервала назначается поддерживающая доза 5 мг на кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 10 минут; инфузию повторяют каждые 24 часа. Альтернативно поддерживающая доза 5 мг на кг массы тела может быть назначена для приема внутрь при помощи назогастрального зонда каждые 24 часа.

Рекомендуемые нагрузочные и поддерживающие дозы кофеина цитрата приведены в следующей таблице, в которой приведено соответствие между объемом инъекции и введенной дозой кофеина цитрата. Доза, в пересчете на кофеин-основание, составляет половину дозы кофеина цитрата (20 мг кофеина цитрата эквивалентны 10 мг кофеина основания).

	Доза кофеина цитрата (объем)	Доза кофеина цитрата (мг/на кг массы тела)	Способ введения	Частота
Нагрузочная доза	1 мл/кг массы тела	20 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 30 минут)	Однократно
Поддерживающая доза*	0,25 мл/кг массы тела	5 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 10 минут) или прием внутрь	Каждые 24 часа*

\* начиная через 24 часа после нагрузочной дозы

Недоношенным новорожденным с недостаточным терапевтическим ответом на рекомендованную нагрузочную дозу после истечения 24 часов может быть назначена повторная нагрузочная доза максимально 10–20 мг/кг.

Более высокие нагрузочные дозы 10 мг/на кг массы тела можно вводить только в том случае, если не наблюдается улучшения, принимая во внимание возможность кумуляции кофеина из-за его более длительного  $T_{1/2}$  у недоношенных новорожденных и прогрессивно увеличивающуюся способность к метаболизму кофеина в зависимости от возраста. По клиническим показаниям следует мониторировать концентрацию кофеина в плазме. Необходимо заново пересмотреть поставленный диагноз апноэ у недоношенных новорожденных, если пациенты недостаточно отвечают на вторую нагрузочную дозу или на поддерживающие дозы 10 мг/кг/сутки.

#### *Коррекция дозы и мониторинг*

Целесообразно периодически контролировать концентрацию кофеина в плазме в ходе лечения, в случаях если не наблюдается улучшения или появились признаки токсичности. Может потребоваться коррекция дозы после мониторинга концентрации кофеина в плазме в ситуациях повышенного риска, таких как:

- глубоко недоношенные дети (менее 28 недель гестации и/или с массой тела менее 1 кг), особенно получающие парентеральное питание;
- дети с печеночной и почечной недостаточностью;
- дети с судорожными расстройствами;
- дети с доказанной и клинически значимой патологией сердца;
- дети, одновременно получающие лекарственными препаратами, которые могут влиять на метаболизм кофеина;
- дети, матери которых употребляют кофеин в период грудного вскармливания.

Следует определять исходные концентрации кофеина у следующих пациентов:

- дети, матери которых могли употреблять кофеин в больших количествах до момента их рождения;
- дети, ранее получавшие теofilлин.

#### *Длительность лечения*

Оптимальная длительность лечения не установлена, в среднем период лечения составляет 37 дней. В клинической практике лечение продолжают до достижения ребенком постменструального возраста 37 недель (гестационный возраст + календарный возраст, т.е. количество недель беременности + фактический возраст после рождения в неделях), к этому периоду приступы апноэ недоношенных проходят спонтанно. Однако данный предел можно пересмотреть в зависимости от клинической ситуации, в индивидуальных

случаях в зависимости от реакции на лечение, продолжения приступов апноэ, несмотря на лечение, или по другим клиническими соображениям.

Рекомендуется прекратить применение кофеина цитрата, если в течение 5–7 дней у пациента не наблюдается значимых приступов апноэ. Если у пациентов наблюдается рецидив апноэ, то лечение кофеина цитратом возобновляют либо в поддерживающей дозе, либо в половине нагрузочной дозы, в зависимости от интервала времени, прошедшего с момента отмены кофеина цитрата и до момента рецидива апноэ. Поскольку кофеин медленно выводится у данной группы пациентов, нет необходимости в постепенном уменьшении дозы при окончании лечения. В виду того, что существует риск рецидива апноэ после прекращения лечения кофеина цитратом, следует продолжить наблюдение за пациентом на протяжении примерно еще недели.

#### *Печеночная и почечная недостаточность*

Имеется ограниченный опыт применения у пациентов с печеночной/почечной недостаточностью. В пострегистрационном исследовании безопасности частота побочных эффектов у небольшого числа глубоко недоношенных новорожденных с печеночной/почечной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. Если присутствует почечная недостаточность, то риск кумуляции возрастает. Необходимо снизить суточную поддерживающую дозу кофеина цитрата, и она должна назначаться только после определения концентрации кофеина в плазме крови.

У глубоко недоношенных детей клиренс кофеина не зависит от функции печени. Метаболизм кофеина в печени формируется постепенно в течение нескольких недель после рождения. У грудных детей более старшего возраста при наличии заболеваний печени может потребоваться определение концентрации кофеина в плазме и коррекция дозы.

#### **Побочное действие**

Возможные побочные реакции кофеина цитрата включают:

- стимуляцию центральной нервной системы, проявляющуюся судорогами, раздражительностью, возбужденным состоянием, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости;
- воздействие на сердечно-сосудистую систему с симптомами тахикардии, аритмии, артериальной гипертензии и увеличением ударного объема;
- нарушения питания и метаболизма.

Данные побочные эффекты дозозависимые, поэтому существует необходимость определения концентрации кофеина в плазме крови и уменьшения дозы.

Нежелательные реакции кофеина цитрата, опубликованные в литературе и полученные в пострегистрационном исследовании безопасности, были классифицированы согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* частота неизвестна – сепсис.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – реакции повышенной чувствительности.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гипергликемия, частота неизвестна – гипогликемия, плохая прибавка в массе тела, пищевая непереносимость.

*Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – судороги, частота неизвестна – раздражительность, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, возбужденное состояние, поражение головного мозга.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* частота неизвестна – глухота.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – тахикардия, нечасто – аритмия, частота неизвестна – увеличение выброса левого желудочка, увеличение ударного объема.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* частота неизвестна – отрыжка, увеличение объема желудочного аспирата, некротизирующий энтероколит

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – раздражение и воспаление в месте инфузии, флебит

*Лабораторные и инструментальные данные:* частота неизвестна – увеличение содержания натрия и кальция в моче, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня тироксина.

#### Описание отдельных побочных реакций

Некротизирующий энтероколит является частой причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных. Существуют сведения о возможной связи между использованием метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита. Однако причинно-следственная связь между назначением кофеина и других метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита не установлена. В двойном «слепом» плацебо-контролируемом исследовании кофеина цитрата при участии 85 недоношенных новорожденных был диагностирован некротизирующий энтероколит в слепой фазе исследования у 2 детей в группе активного лечения и у 1 ребенка в группе плацебо; и в фазе открытого лечения еще у 3 детей в группе кофеина. Трое детей, у которых развился

некротизирующий энтероколит в ходе исследования, умерли. В большом многоцентровом исследовании отдаленных исходов у 2006 недоношенных новорожденных, получавших лечение кофеина цитратом, не было выявлено повышения частоты некротизирующего энтероколита по сравнению с группой плацебо. Недоношенных новорожденных, получающих кофеина цитрат, следует тщательно наблюдать на предмет развития некротизирующего энтероколита. Также наблюдались поражения головного мозга, судороги и глухота, однако более часто в группе плацебо. Кофеин может подавлять синтез эритропоэтина, что снижает концентрацию гемоглобина при длительном лечении. У грудных детей в начале терапии наблюдались преходящие случаи понижения тироксина (Т<sub>4</sub>), но они исчезали при дальнейшей терапии. Доступные данные о лечении кофеином не свидетельствуют об имеющихся повреждениях у новорожденных в отношении развития неврологического исхода, плохого прибавления в массе тела, нарушений сердечно-сосудистой системы, системы ЖКТ и эндокринной системы. Предполагается, что кофеин не может усугублять гипоксию мозга или усиливать имеющиеся его повреждения, хотя данная возможность не исключается.

#### Другие особые популяции

В пострегистрационном исследовании безопасности 506 недоношенных новорожденных получали кофеина цитрат. Получены данные по безопасности у 31 недоношенного новорожденного с почечной/печеночной недостаточностью. Частота побочных реакций у небольшого числа сильно недоношенных новорожденных с почечной/печеночной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. В основном, сообщалось о сердечных нарушениях (тахикардия, включая один случай аритмии).

#### **Передозировка**

По опубликованным данным передозировка кофеина у недоношенных новорожденных наблюдалась при его концентрации в плазме от 50 мг/л до 350 мг/л.

#### *Симптомы*

По данным литературы признаки и симптомы передозировки кофеина, возникающие у недоношенных новорожденных, включают гипергликемию, гипокалиемию, мелкое дрожание конечностей, возбужденное состояние, гипертонию, опистотонус, тонико-клонические судороги, судороги, тахипноэ (учащенное дыхание), тахикардию, рвоту, раздражение желудка, желудочно-кишечное кровотечение, лихорадку, дрожание, повышение уровня мочевины в крови, лейкоцитоз, непроизвольные движения челюстей и губ. Сообщалось об одном случае передозировки кофеином, осложнившимся внутрижелудочковым кровоизлиянием с отдаленными неврологическими осложнениями.

Случаев гибели недоношенных новорожденных, ассоциированных с передозировкой кофеина, не описано.

### *Лечение*

Лечение передозировки кофеином первоначально симптоматическое и поддерживающее. Необходимо наблюдать за уровнем содержания калия и глюкозы и корректировать при появлении гипокалиемии и гипергликемии. Как было показано, концентрация кофеина в плазме снижается при обменном переливании. Судороги можно устранить путем внутривенного введения антиконвульсантов (диазепама или барбитуратов, таких как, фенobarбитал натрия или фенobarбитал).

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

Взаимопревращение кофеина и теофиллина наблюдается у недоношенных новорожденных. Поэтому данные вещества не следует назначать одновременно.

Цитохром P<sub>450</sub> (CYP1A2) является основным ферментом, участвующим в метаболизме кофеина у взрослых, в силу этого кофеин потенциально может взаимодействовать с веществами, которые являются субстратами для CYP1A2, ингибиторами CYP1A2 или индукторами CYP1A2. Тем не менее, метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных ограничен в виду незрелости печеночных ферментных систем.

Хотя существует мало данных о взаимодействии кофеина с другими действующими веществами у недоношенных новорожденных, тем не менее, назначают более низкие дозы кофеина цитрата при одновременном назначении соединений, которые снижают метаболизм кофеина у взрослых (например, кетоконазол), и более высокие дозы, если одновременно назначают соединения, которые, наоборот, усиливают его метаболизм (например, фенobarбитал и фенитоин). Если появляются сомнения о потенциальном взаимодействии назначенных веществ с кофеином, определяют концентрацию кофеина в плазме.

Поскольку избыточный бактериальный рост в кишечнике связан с развитием некротизирующего энтероколита, совместное применение кофеина цитрата с лекарственными препаратами, подавляющими желудочную секрецию (блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы) может теоретически увеличить вероятность развития некротизирующего энтероколита.

Совместное назначение кофеина и доксапрама (дыхательный аналептик) может потенцировать их стимулирующий эффект на кардиореспираторную и центральную нервную систему. Если показано одновременное применение этих препаратов, то следует тщательно контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

### **Особые указания**

### *Апноэ (остановка дыхания)*

Диагноз первичного апноэ у недоношенных новорожденных ставится методом исключения. Другие причины апноэ (например, повреждение центральной нервной системы, врожденные поражения легких, анемия, сепсис, нарушение обмена веществ, сердечно-сосудистые аномалии или обструктивное апноэ) необходимо исключить/предварительно устранить до начала назначения кофеина цитрата. Отсутствие реакции на лечение кофеина цитратом (подтверждается, при необходимости, определением концентрации в плазме) может служить подтверждением того, что апноэ вызвано другой причиной.

### *Судороги*

Поскольку кофеин является стимулятором центральной нервной системы, то сообщалось о случаях развития судорог при передозировке кофеином. Особую осторожность необходимо проявлять в случаях, когда кофеина цитрат назначается новорожденным с исходным наличием судорожных расстройств.

### *Сердечно-сосудистые реакции*

Кофеин увеличивает частоту сердечных сокращений, выброс левого желудочка и ударный объем. Кофеина цитрат должен использоваться с особой осторожностью у новорожденных с наличием сердечно-сосудистых патологий. Существует вероятность возникновения случаев тахиаритмии у предрасположенных к этому пациентов. У новорожденных это обычно проявляется простой синусовой тахикардией. Если наблюдалось нетипичное нарушение ритма в ходе кардиотокографии у плода, то кофеина цитрат назначают с особой осторожностью.

### *Почечная и печеночная недостаточность*

Частота побочных реакций у сильно недоношенных новорожденных с почечной/печеночной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. У данной группы пациентов во избежание токсических явлений дозы кофеина следует корректировать на основании результатов определения концентрации кофеина в плазме.

### *Потребление кофеина*

У новорожденных, чьи матери до родов употребляли большое количество кофеина, необходимо определять исходную концентрацию кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом, в виду того, что кофеин легко проникает через плаценту в кровоток плода. Кормящие матери, дети которых получают лечение кофеина цитратом, не должны употреблять кофеин содержащую пищу, напитки или препараты, в виду того, что кофеин выделяется с грудным молоком.

### *Теofilлин*

У новорожденных, которым предварительно назначался теofilлин, следует определять исходную концентрацию кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом, поскольку у недоношенных новорожденных теofilлин метаболизируется с образованием кофеина.

Кофеина цитрат может быть причиной ускорения метаболизма, что может привести к увеличению потребности в энергии и питательных веществах в ходе лечения.

Диурез и потери электролитов, вызванные кофеина цитратом, могут потребовать коррекции водного и электролитного дисбаланса.

У недоношенных новорожденных  $t_{1/2}$  кофеина удлинён, существует возможность кумуляции препарата, что может потребовать мониторинга новорожденных, длительно получающих этот препарат. Пробы крови для определения концентраций следует брать непосредственно перед введением следующей дозы в случаях отсутствия терапевтического отклика на лечение, и только через 2–4 часа после введения предшествующей дозы при подозрении на токсическое действие. Диапазон терапевтических концентраций кофеина в плазме крови не обозначен, однако в исследованиях, показавших клинический эффект кофеина, концентрация составляла от 8 до 30 мг/л; при концентрации кофеина в плазме менее 50 мг/л проблем с безопасностью обычно не возникало.

### *Содержание натрия*

В одной дозе препарата Кофеина цитрат (1 мл) содержится менее 1 ммоль натрия (8,3 мг), что позволяет отнести лекарственное средство к средствам, по существу, не содержащим натрий.

### **Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами**

Не применимо.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения и приема внутрь, 20 мг/мл.

По 1 мл или 3 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла (I гидролитического класса) с кольцом излома или точкой надлома.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Для стационаров.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия.

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: (495) 984-28-40.

**Производитель**

ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия.

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Мечниково, владение 11, стр. 1.

Тел./факс: (495) 635-00-28.

Генеральный директор

ООО "Лайф Сайнсес ОХФК"

Л.А. Фомин