

Состав

действующее вещество: moxifloxacin;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина (в форме моксифлоксацина гидрохлорида) 400 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (PH 102); натрия крахмала (тип А); манит (Е 421) магния стеарат

пленочное покрытие Opadry®: Pink 85F240036 (спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171) макрогол, тальк, железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: двояковыпуклые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов. Код АТХ J01M A14.

Фармакодинамика

Механізм дії

In vitro моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Бактерицидна дія моксифлоксацину спричинена інгібуванням обох типів II топоізомерази (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації, транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК.

Вважається, що С8-метокси залишок сприяє покращанню активності та послаблює селекцію резистентних мутантів грамполозитивних бактерій порівняно з С8-Н залишком. Наявність великого дициклоамінового залишку у С-7 положенні запобігає активному відтоку, пов'язаному з генами *norA* або *rmgA*, які виявлено у деяких грамполозитивних бактерій.

Моксифлоксацин володіє залежною від концентрації бактерицидною активністю. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК), як правило, відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

За результатами досліджень після перорального застосування моксифлоксацину відзначалися нижченаведені зміни у кишковій флорі. Знижувалась кількість *E.coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus* та *Klebsiella spp.*, а також анаеробів *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium* та *Peptostreptococcus*. Спостерігалось підвищення кількості *Bacteroides fragilis*. Кількість вказаних вище мікроорганізмів поверталася у межі норми упродовж 2 тижнів.

Механізм резистентності

Механізми резистентності, за рахунок яких інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникнення (поширені у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, можуть впливати на чутливість до моксифлоксацину.

Формування резистентності до моксифлоксацину *in vitro* спостерігали як поступовий процес, який полягає в точкових мутаціях обох типів II топоізомерази, ДНК-гірази та топоізомерази IV. Моксифлоксацин є слабким субстратом для механізмів активного відтоку у грам-позитивних мікроорганізмів.

Спостерігається перехресна резистентність з іншими фторхінолонами. Однак оскільки моксифлоксацин інгібує обидві топоізомерази II та IV зі схожою активністю деяких грампозитивних бактерій, ці бактерії можуть бути резистентними до інших хінолонів, але чутливими до моксифлоксацину.

Контрольні точки

Клінічні МІК та контрольні точки дискової дифузії для моксифлоксацину (01.01.2012) за даними EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості)

Таблиця 1.

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
---------------	----------	--------------

<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 22 мм	$> 0,5$ мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus, групи A, B, C, G</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 25 мм	$> 0,5$ мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 23 мм	$> 0,5$ мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Контрольні точки, не пов'язані з видом*	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

* Контрольні точки, не пов'язані з видом, були визначені головним чином на підставі даних фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від поширення МІК специфічних видів. Ці дані використовують тільки щодо видів, яким не надавали контрольних точок за окремими видами, та не використовують щодо видів, в яких інтерпретаційні критерії підлягають визначенню.

Мікробіологічна чутливість

Частота набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного розташування регіону та протягом часу, визначеного для певних видів мікроорганізмів. Бажано мати доступ до локальної інформації щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

У разі необхідності слід звертатися за консультацією до експерта з питань антибіотикорезистентності, коли місцеве домінування резистентності виявляється настільки сильним, що вплив певного лікарського засобу щонайменше на деякі види інфекційних збудників залишається під сумнівом.

Чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чутливий до метициліну)

Streptococcus agalactiae (група В)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група А)

Streptococcus viridans група (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаеробні мікроорганізми

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Види з можливою набутою резистентністю

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентний)⁺

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Enterobacter cloacae**

Escherichia coli#*

Klebsiella pneumoniae#*

Klebsiella oxytoca

Neisseria gonorrhoeae+*

*Proteus mirabilis**

Анаеробні мікроорганізми

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Резистентні види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Pseudomonas aeruginosa

* Продемонстровано задовільну активність щодо впливу на чутливі штами під час клінічних досліджень у рамках затверджених клінічних показань.

#Штами, які продукують ESBL, є зазвичай резистентними до фторхінолонів.

⁺Показник резистентності > 50 % в одній або більше країн.

Доклінічні дані з безпеки.

Вплив на кровотворну систему (незначне зниження кількості еритроцитів та тромбоцитів) спостерігався у щурів та мавп. Як і при застосуванні інших хінолонів, гепатотоксичність (підвищення рівня ферментів печінки та вакуольна деградація) відзначалася у щурів, мавп та собак. У мавп фіксували випадки нейротоксичності (ураження ЦНС – судоми). Вказані ефекти спостерігалися тільки після прийому високих доз моксифлоксацину або після його довготривалого застосування.

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, показав генотоксичність під час тестів *in vitro* з бактеріями або клітинами ссавців. Оскільки вказаний ефект пояснюється взаємодією з бактеріальною гіразою та в разі вищої концентрації – взаємодією з топоізомеразою II у клітинах ссавців, можна припустити наявність порогової концентрації для генотоксичності. Під час тестів *in vivo* не було виявлено ознак генотоксичності, незважаючи на застосування високих доз моксифлоксацину. Таким чином, моксифлоксацин показав достатній потенціал безпеки при застосуванні терапевтичної дози для людини. Моксифлоксацин не показав канцерогенного ефекту під час дослідження, яке проводили на щурах.

Багато хінолонів є фотореактивними і можуть провокувати реакції фототоксичності, виявляти фотомутагенний та фотоканцерогенний ефекти. При цьому є дані щодо відсутності фототоксичних та фотогенотоксичних властивостей у моксифлоксацину при його тестуванні в рамках комплексної програми під час досліджень *in vitro* та *in vivo*. В таких самих умовах хінолони демонстрували вказані ефекти.

У високих концентраціях моксифлоксацин діє як інгібітор швидкого компонента кардіального повільного компонента розправляючого калієвого току та, отже, може призвести до подовження інтервалу QT. Токсикологічні дослідження, які проводили на собаках та під час яких моксифлоксацин застосовували перорально в дозах ≥ 90 мг/кг, що забезпечувало концентрацію ≥ 16 мг/л, виявили подовження інтервалу QT без аритмій. Оборотною нелетальною шлуночковою аритмією спостерігали тільки після внутрішньовенного введення високої кумулятивної дози, яка більше ніж у 50 разів перевищувала дозу, передбачену для людини (> 300 мг/кг), що забезпечувало концентрацію в плазмі крові ≥ 200 мг/л (що більше ніж у 40 разів перевищувало терапевтичний рівень).

Відомо, що хінолони спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у молодих тварин. Найнижча пероральна доза моксифлоксацину, яка призводить до артротоксичного ефекту у молодих собак, у чотири рази

перевищувала максимальну рекомендовану терапевтичну дозу 400 мг (передбачену для 50 кг маси тіла), розраховану на підставі співвідношення доза/маса тіла (мг/кг), із концентрацією в плазмі крові у два чи три рази вищою за концентрацію, передбачену в разі застосування максимальної терапевтичної дози.

Тести на токсичність, які проводилися на щурах та мавпах (повторне введення протягом періоду до шести місяців), не виявили ознак ризику для органів зору. Під час досліджень на собаках застосування тільки високих доз перорально (≥ 60 мг/кг) призводило до концентрації в плазмі крові ≥ 20 мг/л, що спричиняло зміни електроретинограми та в окремих випадках призводило до атрофії сітківки.

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію тварин доведено, що моксифлоксацин проникає крізь плаценту. Досліди, що проводились на щурах (при застосуванні моксифлоксацину перорально і внутрішньовенно) і мавпах (при застосуванні моксифлоксацину перорально), не виявили тератогенної дії моксифлоксацину і його впливу на фертильність. При внутрішньовенному застосуванні моксифлоксацину у дозі 20 мг/кг у кролів відзначалась мальформація скелета. Виявлено збільшення кількості викиднів у мавп і кролів при застосуванні моксифлоксацину у терапевтичній дозі. У щурів відзначалося зменшення маси плода, почастищення випадків викиднів, невелике збільшення тривалості періоду вагітності і збільшення спонтанної активності потомства при застосуванні моксифлоксацину, дозування якого у 63 рази перевищувало рекомендоване.

Фармакокінетика

Абсорбція

При пероральному приємі моксифлоксацин быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность достигает почти 91%.

В диапазоне доз 50-800 мг при однократном приеме и в дозе 600 мг в течение 10 суток фармакокінетика линейная. Равновесное состояние достигается в течение 3 суток. После приема внутрь 400 мг максимальная концентрация в крови достигается в течение 0,5-4 ч и составляет 3,1 мг / л. Максимальная и минимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии (400 мг 1 раз в сутки) составляют 3,2 и 0,6 мг / л соответственно.

Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется в экстраваскулярные пространство, после применения дозы 400 мг площадь под кривой «концентрация - время»

(AUC) составляет 35 мкг / л. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 2 л / кг. Как установлено в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*, связывание с белками крови составляет примерно 40-42% и не зависит от концентрации препарата.

Максимальная концентрация (среднее геометрическое) после приема однократной дозы моксифлоксацина 400 мг.

Таблица 2.

Ткань	Концентрация	Местный уровень - уровень в плазме крови
Плазма	3,1 мг/л	-
Слюна	3,6 мг/л	0,75-1,3
Содержание пузыря	1,6 ¹ мг/л	1,7 ¹
Слизистая оболочка бронхов	5,4 мг/кг	1,7-2,1
Альвеолярные макрофаги	56,7 мг/кг	18,6-70,0
Жидкость эпителиального слоя	20,7 мг/л	5-7
Гайморовы пазухи	7,5 мг/кг	2,0
Этмоидальные пазухи	8,2 мг/кг	2,1

Назальные полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,0 ² мг/л	0,8-1,4 ^{2,3}
Женские половые органы*	10,2 ⁴ мг/кг	1,72 ⁴

* Внутривенное введение разовой дозы 400 мг.

1. 10 часов после введения.
2. Свободная концентрация.
3. От 3 часов до 36 часов после введения дозы.
4. В конце инфузии.

Метаболизм

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации II фазы и выводится из организма почками, а также с фекалиями / желчью как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 есть только метаболитами, релевантными для человека, оба они являются микробиологически неактивными. Во время исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболической фармакокинетического взаимодействия с другими средствами, задействованными в биотрансформацию фазы и при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл / мин. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл / мин и свидетельствует о его частичную канальцевую реабсорбцию из почек. После приема в дозе 400 мг выведение с мочой (около 19% - в неизмененном виде, около 2,5% - M1 и около 14% - M2) и калом (около 25% - в неизмененном виде, около 36% - M1 и отсутствие вывода в виде M2) в целом составило около 96%. Одновременное назначение ранитидина и пробенецида не меняет почечный

клиренс моксифлоксацина.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

У здоровых добровольцев с низкой массой тела (в частности у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдали высокую концентрацию моксифлоксацина в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина > 20 мл / мин / $1,73$ м²). Поскольку функция почек снижается, концентрация метаболита М2 (глюкуронида) увеличивается до показателя 2,5 (у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл / мин / $1,73$ м²).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании данных исследований фармакокинетики, которые проводили с участием пациентов с печеночной недостаточностью (классы А-С по классификации Чайлд-Пью), невозможно определить, есть ли разница по сравнению со здоровыми добровольцами. Нарушение функции печени было связано с большим действием М1 в плазме крови, тогда как действие начального лекарственного вещества было сравнимо с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции печени нет.

Показания

Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции», «Фармакологические свойства»), у пациентов в возрасте от 18 лет. По следующим показаниям моксифлоксацин следует применять только тогда, когда считается нецелесообразным применение других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения таких инфекций:

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит,

По следующим показаниям моксифлоксацин следует применять только тогда, когда применение других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для начального лечения следующих инфекций, нецелесообразно, или когда указанное лечение было неэффективным:

- внебольничная пневмония (кроме внебольничной пневмонии с тяжелым течением)
- воспалительные заболевания органов малого таза умеренной и средней степени (включая инфекционное поражение верхнего отдела половой системы у женщин, в том числе сальпингит и эндометрит), не ассоциированных с тубоовариального
- абсцессом или абсцессами органов малого таза.

Таблетированная форма моксифлоксацина не рекомендуется для применения в качестве монотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза умеренной и средней степени, но можно применять в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например цефалоспорины) из-за растущей резистентности моксифлоксацина к *Neisseria gonorrhoeae* (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*) (см. раздел «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Таблетированную форму моксифлоксацина можно применять для окончания курса лечения, в котором начальная терапия парентеральной форме моксифлоксацина была эффективной и предназначена по таким показаниям:

- внебольничная пневмония
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур.

Таблетированная форма моксифлоксацина не рекомендуется для начального лечения любых инфекций кожи и подкожных структур или в случае тяжелого течения внебольничных пневмоний.

Следует обратить внимание на официальные инструкции по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или другим компонентам препарата.
- Наличие в анамнезе заболеваний / нарушений сухожилий, связанных с лечением хинолонами.

- Одновременное применение со средствами, которые удлиняют интервал QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлда-Пью), повышение уровня трансаминаз (в 5 раз выше верхней границы нормы).
- Возраст до 18 лет.
- Беременность.
- Период кормления грудью.

В ходе доклинических и клинических исследований после применения моксифлоксацина наблюдались изменения в электрофизиологии сердца в виде удлинения интервала QT. Поэтому из соображений безопасности препарат противопоказан пациентам:

- с врожденным или диагностированным приобретенным удлинением интервала QT;
- с нарушениями электролитного баланса, в частности при нескорректированной гипокалиемии;
- с клинически значимой брадикардией;
- с клинически значимой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- с симптоматическими аритмиями в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT

Нельзя исключить аддитивный эффект моксифлоксацина и других лекарственных средств, которые могут вызвать удлинение интервала QT. Указанное взаимодействие может привести к увеличению риска развития желудочковых аритмий, включая «пируэт» желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*). По этой причине применение моксифлоксацина в комбинации с любым из нижеперечисленных лекарственных средств противопоказано:

- Антиаритмические средства класса IA (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Антипсихотические средства (например фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопридом).
- Трициклические антидепрессанты.

- Некоторые противомикробные средства (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин для внутривенного введения, пентамидин, противомаларийные препараты, в частности галофантрин).
- Некоторые антигистаминные средства (терфенадин, астемизол, мизоластин).
- Другие (цизаприд, винкамин для внутривенного введения, бепридил, дифеманил).

Средства, которые могут снизить уровень калия (например петлевые и тиазидные диуретики, клизмы и слабительные средства в высоких дозах, кортикостероиды, амфотерицин В), средства, действие которых связано с клинически значимой брадикардией.

При одновременном применении моксифлоксацина с такими средствами следует соблюдать осторожность.

Средства, содержащие биваленты или трехвалентный катионы (например, антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетированной форме, сукральфат и средства, содержащие железо или цинк)

Между приемом средств, содержащих биваленты или трехвалентные катионы (например, антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетках, сукральфат и средства, содержащие железо или цинк), и моксифлоксацином необходимый интервал около 6 часов.

Активированный уголь

При одновременном пероральном применении активированного угля и моксифлоксацина в дозе 400 мг его системная биодоступность снижается более чем на 80% вследствие угнетения абсорбции. В связи с этим одновременное применение этих средств не рекомендуется (за исключением случаев передозировки).

Пероральные антикоагулянты

У пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в сочетании с антибактериальными средствами, в том числе с фторхинолонами, макролидами, тетрациклинами, котримоксазолом и некоторыми цефалоспоридами, отмечались многочисленные случаи повышения антикоагулянтной активности. Факторами риска являются инфекционные заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. В связи с этими обстоятельствами трудно оценить, вызывает инфицирование или лечение отклонения показателя МНО. В качестве меры предосторожности возможен частый мониторинг МНО. В случае необходимости следует провести надлежащее

корректировки дозы приема коагулянта.

Дигоксин

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение C_{max} дигоксина приблизительно 30% в равновесном состоянии без влияния на AUC (площадь под кривой соотношения «концентрация-время») или на более низкие уровни. Следовательно, потребности в мерах мероприятий при одновременном приеме этих средств нет.

Глибенкламид

Во время исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременно пероральное применение моксифлоксацина и глибенкламида приводило к снижению максимальной концентрации последнего примерно на 21%. Одновременное применение глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может привести к незначительной кратковременной гипергликемии. Однако изменения фармакокинетики, которые наблюдались, не приводили к изменениям фармакодинамических параметров (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Таким образом, клинически релевантного взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом не обнаружено.

Средства для которых было доказано отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином: ранитидин, кальциевые добавки, теофиллин, пероральные контрацептивы, циклоспорин, итраконазол, морфин при парентеральном введении, пробенецид. Исследования *in vitro* ферментов цитохрома P450 у человека подтвердили вышесказанное. Учитывая указанные результаты, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома P450 маловероятно.

Абсорбция моксифлоксацина не зависит от приема пищи (включая молочные продукты).

Влияние на исследования

Лечение с применением моксифлоксацина может препятствовать проведению культурального анализа по выявлению *Mycobacterium spp.* в связи с угнетением микробиологического роста, что, в свою очередь, может привести к ложно-отрицательным результатам в образцах от больных, которые на данный момент принимают моксифлоксацин.

Особенности применения

Следует учесть пользу от лечения моксифлоксацином, особенно в случаях инфекций легкой степени тяжести, согласно информации, изложенной в разделе «Особенности применения».

Следует избегать применения препарата пациентам с серьезными побочными реакциями на хинолон - или фторхинолонвмисни средства в анамнезе (см. Раздел «Побочные реакции»). Лечение таких пациентов следует начинать только при отсутствии альтернативного лечения и тщательной оценки соотношения польза / риск (см. Также раздел «Противопоказания»).

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

При применении хинолонов и фторхинолонов очень редко сообщалось о случаях длительных (месяцы или годы), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных, иногда нескольких, систем организма (опорно-двигательного, нервной системы, психики и органов чувств) независимо от возраста и наличия факторов риска. В случае развития первых симптомов и признаков какой-либо серьезной побочной реакции следует немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Аневризма / диссекция аорты и регургитация / недостаточность сердечного клапана.

Эпидемиологические исследования сообщают о повышенном риске аневризмы и диссекции аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, и регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. Сообщалось о случаях аневризмы и диссекции аорты, иногда осложненные разрывом (включая летальные случаи), и о регургитацию / недостаточность любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны (см. Раздел «Побочные реакции»).

Итак, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза / риск и после рассмотрения других терапевтических вариантов лечения пациентов с положительным семейным анамнезом аневризмы или врожденным пороком сердечных клапанов, или у пациентов с существующим диагнозом аневризмы и / или диссекции аорты, или заболеванием сердечного клапана, или при наличии других факторов риска или благоприятных условий

как и для аневризмы и диссекции аорты, так и при регургитации / недостаточности сердечного клапана (например, нарушение соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром

Тернера, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит или дополнительно при аневризме и диссекции аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточных артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена) или дополнительно при регургитации / недостаточности сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит). Риск аневризмы и диссекции аорты и их разрыв может быть повышен у пациентов, которые одновременно получают системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае острой одышки, нового нападения сердцебиение или развития отека живота или нижних конечностей.

Удлинение интервала QTc и клинические состояния, потенциально связанные с удлинением интервала QTc

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Анализ результатов ЭКГ, полученных в рамках программы клинических исследований, показал, что удлинение интервала QTc при применении моксифлоксацина составил $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс} - 1,4\%$ по сравнению с исходным уровнем.

У женщин отмечается длиннее интервал QT по сравнению с мужчинами, они могут оказаться более чувствительными к средствам, которые удлиняют интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивыми к ассоциированным с препаратом эффектам на интервал QT.

Препарат применять с осторожностью пациентам, которые принимают средства, которые могут привести к снижению уровня калия (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Препарат применять с осторожностью пациентам с продолжающимися проаритмогенными состояниями (особенно женщинам и пациентам пожилого возраста), такими как острая миокардиальная ишемия или удлинение интервала QT, поскольку это может приводить к повышению риска развития желудочковых аритмий, включая «пируэт» желудочковой тахикардии (torsade de pointes) и остановки сердца (см. раздел «Противопоказания»).

Степень удлинения интервала QT может повышаться с повышением концентрации препарата. Поэтому не следует превышать рекомендуемую дозу.

Если во время применения препарата возникают симптомы аритмии, следует прекратить лечение и сделать ЭКГ.

Реакции гиперчувствительности

При применении фторхинолонов, включая моксифлоксацин, сообщалось о гиперчувствительности и аллергические реакции после первого применения. Анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока даже после первого приема. В таких случаях следует прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию (например противошоковое).

Тяжелые нарушения функции печени

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводят к печеночной недостаточности (в т.ч. с летальным исходом) (см. раздел «Побочные реакции»). В случае развития таких признаков и симптомов фульминантного гепатита как быстро прогрессирующая астения, ассоциированная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночная энцефалопатия, пациентам следует обратиться к врачу прежде, чем продолжать применение препарата. В случае возникновения симптомов дисфункции печени следует провести анализы функции печени / обследование.

Тяжелые поражения кожи

При применении моксифлоксацина сообщали о тяжелых поражениях кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, также называется синдром Лайелла) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЕП), которые могут угрожать жизни или привести к летальному исходу (см. раздел «Побочные реакции»). Перед назначением препарата следует проинформировать пациентов о признаках и симптомах тяжелых поражений кожи и внимательно следить за их состоянием. В случае развития симптомов и признаков, характерных для таких реакций, следует немедленно прекратить применение препарата и рассмотреть возможность альтернативного лечения. В случае развития серьезных реакций, таких как ССД, ТЭН или ГГЕП при применении моксифлоксацина, его применение нельзя восстанавливать в любое время в будущем.

Периферическая нейропатия

При применении хинолонов, включая моксифлоксацин, сообщалось о случаях сенсорной или сенсорно-двигательной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Для предупреждения

потенциально необратимых нарушений, в случае развития таких симптомов нейропатии как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, пациентам следует обратиться к врачу (см. Раздел «Побочные реакции»).

Со стороны психики

При применении хинолонов, включая моксифлоксацин, возможны реакции со стороны психики даже после первого применения. В редких случаях депрессия или психотические реакции приводили к возникновению суицидальных мыслей и развития самоагрессии, в частности попыток самоубийства (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае развития таких реакций следует прекратить применение препарата и принять соответствующие меры. Препарат следует применять с осторожностью пациентам, страдающим психозами, или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Антибиотикассоциирована диарея (ААД), в том числе колит

При применении антибиотиков широкого спектра действия, в том числе моксифлоксацина, сообщалось о возникновении антибиотикассоциированной диареи (ААД) и антибиотикассоциированного колита (ААК), включая псевдомембранозный и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, которые по степени тяжести варьируют от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учесть этот диагноз у пациентов, у которых во время или после применения препарата наблюдается тяжелая диарея. При подозрении или подтверждении ААД или ААК лечения антибактериальными средствами, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно принять соответствующие терапевтических мероприятий. К тому же, необходимо принять надлежащие санитарно-эпидемических мероприятий с целью уменьшения риска передачи заболевания. Средства, подавляющие перистальтику, противопоказаны пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея.

Воспаление и разрыв сухожилия

При применении хинолонов, включая моксифлоксацин, возможны воспаление и разрыв сухожилий (особенно ахиллова сухожилия), иногда билатеральные, даже в течение первых 48 часов после применения. Сообщалось также о таких случаях, наблюдавшиеся через несколько месяцев после прекращения лечения (см. Разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»). Во время терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, существует повышенный риск развития воспаления и разрыва сухожилий, в том числе у пациентов пожилого возраста, с нарушениями функции почек, с трансплантатами твердых органов и пациентов, получающих терапию кортикостероидами. Таким пациентам следует избегать применения препарата.

При первых симптомах тендинита (болезненный отек, воспаление) следует прекратить применение препарата и рассмотреть альтернативные методы лечения. Следует начать необходимое лечение пораженной (ых) конечности (ок) (например, иммобилизацию) (см. Разделы «Противопоказания», «Побочные реакции»). В случае развития симптомов тендинопатии не следует применять кортикостероиды.

Нарушение зрения

В случае развития нарушений зрения или иного воздействия на органы зрения, следует немедленно обратиться к офтальмологу (см. Разделы «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами», «Побочные реакции»).

Дисгликемия

Как и при применении других фторхинолонов, при применении моксифлоксацина, наблюдались отклонения уровней глюкозы в плазме крови, включая гипогликемию и гипергликемию (см. Раздел «Побочные реакции»). Дисгликемией развивалась преимущественно у пациентов пожилого возраста с диабетом, получавших сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими средствами (например

сульфонилмочевина) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Во время применения препарата пациентам с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в плазме крови.

Фотосенсибилизация

При применении хинолонов возможные реакции фоточувствительности. Однако исследования показали, что моксифлоксацин отличается низким риском возникновения таких реакций. Несмотря на это, во время применения препарата следует избегать как ультрафиолетового облучения, так и длительной и / или интенсивного солнечного света.

Применение пациентам, склонным к судорожным припадкам

Известно, что хинолоны могут спровоцировать развитие судорожных припадков. Препарат следует применять с осторожностью пациентам с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) или с другими факторами риска, которые могут вызвать судорожные припадки или уменьшить порог возникновения последних. В случае возникновения судорог следует прекратить применение препарата и принять соответствующие меры.

Применение пациентам с myasthenia gravis

Препарат применять с осторожностью таким пациентам, поскольку возможно обострение данного заболевания.

Применение пациентам с нарушением функции почек

Препарат применять с осторожностью пациентам пожилого возраста с расстройствами функций почек, если они не могут обеспечить прием достаточного количества жидкости, так как обезвоживание может повысить риск возникновения почечной недостаточности.

Применение пациентам с недостаточной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с семейным или личным анамнезом недостаточной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при лечении хинолонами имеют склонность к гемолитическим реакциям. С осторожностью применять таким пациентам.

Применение пациентам с воспалительным заболеванием органов малого таза

Пациентам с осложненным воспалительным заболеванием органов малого таза (например, ассоциированным с трубно-яичниковым абсцессом или абсцессом малого таза), для которых считается необходимым проведение внутривенной терапии, применение препарата не рекомендуется.

Воспалительное заболевание органов малого таза может быть вызвано бактерией *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к фторхинолонам. Поэтому в таких случаях эмпирическое применение моксифлоксацина следует назначать одновременно с другим соответствующим антибиотиком (например цефалоспорином), если невозможно полностью исключить наличие *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к моксифлоксацину. Если после 3 суток лечения не происходит улучшения клинического состояния, лечение следует пересмотреть.

Применение пациентам с тяжелыми инфекциями кожи и подкожных структур

Клиническая эффективность внутривенного применения моксифлоксацина при лечении тяжелой инфекции, связанной с ожогами, фасцитом и диабетической стопой, сопровождающееся остеомиелитом, не установлена.

Применение пациентам с инфекциями, вызванными метициллин-резистентным золотистым стафилококком

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метицилин-резистентным золотистым стафилококком (MR3C). В случае подозреваемого или подтвержденной инфекции, вызванной MR3C, следует начать лечение соответствующим антибактериальным средством (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Применение детям

Моксифлоксацин вызывает поражение хрящей у молодых животных (см. Раздел «Фармакологические свойства»), поэтому применение препарата детям (в возрасте до 18 лет) противопоказано (см. «Противопоказания»).

Предостережения, связанные с вспомогательными веществами

Препарат содержит менее 1 ммоль / дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут приводить к ухудшению способности управлять автотранспортом или другими механизмами из-за возникновения реакций со стороны ЦНС (например головокружение, острая временная потеря зрения, см. Раздел «Побочные реакции») или острой кратковременной потери сознания (обморок, см. «Побочные реакции»). Пациентам рекомендуется наблюдать за своей реакцией на препарат перед тем, как управлять автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения моксифлоксацина в период беременности не установлена. Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Потенциальный риск для человека не установлена. В связи с риском повреждения фторхинолонами опорных суставов молодых животных (по экспериментальным данным) и с обратными поражениями суставов, описанными у детей, получавших лечение некоторыми фторхинолонами, препарат противопоказан в период беременности (см. Раздел «Противопоказания»).

Моксифлоксацин, как и другие хинолоны, вызывает поражение в хряще суставов молодых животных. Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что небольшое количество моксифлоксацина может попадать в грудное молоко. Нет данных относительно применения препарата в период кормления грудью. Препарат противопоказан в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Исследования на животных не выявили ухудшения фертильности (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения. Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 400 мг (1 таблетка) в сутки.

Продолжительность лечения

- обострение хронического бронхита - 5-10 суток;
- внебольничная пневмония - 10 суток;
- острый бактериальный синусит - 7 суток;
- воспалительные заболевания органов малого таза умеренной и средней степени - 14 суток.

По данным клинических исследований продолжительность лечения таблетированной формой моксифлоксацина составляла до 14 суток.

Ступенчатая (внутривенная пероральная) терапия

Во время клинических исследований ступенчатой терапии большинство пациентов переходила из внутривенного на пероральный путь введения моксифлоксацина в течение 4 суток (внебольничная пневмония) или 6 суток (осложненные инфекции кожи и подкожных тканей). Рекомендуемая общая продолжительность приема и парентерального лечения составляет 7-14 дней для внебольничных пневмоний и 7-21 сутки для осложненных инфекций кожи и подкожных тканей.

Не рекомендуется превышать указанную дозу (400 мг 1 раз в сутки) препарата и продолжительность лечения для каждого показания.

Пациенты пожилого возраста / пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы таким пациентам не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Относительно пациентам с нарушениями функции печени достоверной информации нет (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью умеренной и средней степени тяжести (в том числе при клиренсе креатинина <30 мл / мин / $1,73$ м²), а также для пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина детям не установлены. Препарат противопоказан детям (в возрасте до 18 лет) (см. Также раздел «Противопоказания»).

Передозировка

У разі випадкового передозування не рекомендовано жодних специфічних заходів. Слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримуючу терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу QT. Застосування активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективним для запобігання збільшенню системної дії моксифлоксацину: одночасне застосування активованого вугілля з дозою моксифлоксацину 400 мг перорально призведе до скорочення системної доступності лікарського засобу більше ніж на 80 %.

Побочные реакции

Ниже приведены побочные реакции наблюдались в ходе клинических исследований после применения моксифлоксацина в дозе 400 мг в сутки (только внутривенная терапия, ступенчатая [внутривенная / пероральная] и пероральная) и в послерегистрационный период. Побочные реакции классифицированы по их частотой. Все побочные реакции наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты и диареи. В каждой группе побочные реакции определены в порядке уменьшения их тяжести. Частота определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$);

неизвестно (частоту нельзя определить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии:

часто - суперинфекция, возникшей вследствие бактериальной или грибковой резистентности (например оральный или вагинальный кандидоз).

Со стороны кровеносной и лимфатической систем:

нечасто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени / увеличение МНО (международного нормализованного отношения) очень редко - повышение уровня протромбина / уменьшение МНО, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы:

нечасто - реакции гиперчувствительности (см. раздел «Особенности применения»), редко - анафилаксия (включая редкие случаи шока, угрожающего жизни), аллергический отек / ангионевротический отек (включая отек гортани, потенциально угрожает жизни) (см. раздел «Особенности применения »).

Со стороны эндокринной системы:

очень редко - синдром несоответствующей секреции АДГ (SIADH).

Со стороны метаболизма и питания:

нечасто - гиперлипидемия; редко - гипергликемия, гиперурикемия; очень редко - гипогликемия, гипогликемическая кома.

*Со стороны психики *:*

нечасто - реакции тревоги, повышение психомоторной активности / возбуждение; редко - лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с возможной самоагрессии, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации, делирий; очень редко - деперсонализация, психотические реакции (с возможной самоагрессии, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы *:*

часто - головная боль, головокружение нечасто - парестезии / дизестезии, нарушение вкуса (включая агевзия в редких случаях), спутанность сознания и дезориентация, нарушение сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость редко - гипестезия, нарушение обоняния (включая потерю обоняния),

патологические сновидения, нарушение координации (включая расстройство походки вследствие головокружения или вертиго), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями (в том числе grand mal припадки) (см. раздел «Особенности применения»), нарушение внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; очень редко - гиперестезия.

*Со стороны органов зрения *:*

нечасто - нарушение зрения, включая диплопию и нечеткость зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС) (см. раздел «Особенности применения»); редко - фотофобия; очень редко - транзиторная потеря зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС) (см. разделы «Особенности применения», «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»), увеит, билатеральная острая трансиллюминации радужки (см. раздел «особенности применения »).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата *:*

редко - звон в ушах, нарушение слуха (включая глухоту, обычно обратную).

*Со стороны сердца **:*

часто - удлинение QT-интервала у больных с гипокалиемией (см. разделы «Особенности применения», Противопоказания »); нечасто - удлинение QT-интервала (см. раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия редко - желудочковая тахикардия, обморок (то есть острая и кратковременная потеря сознания) очень редко - неспецифические аритмии, «пируэт» желудочковая тахикардия (torsade de pointes) (см. раздел «Особенности применения»), остановка сердца (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны сосудистой системы **:*

нечасто - вазодилатация редко - артериальная гипертензия, артериальная гипотензия очень редко - васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто - одышка (включая астматический состояние).

Со стороны пищеварительного тракта:

часто - тошнота, рвота, желудочно-кишечный боль, боль в животе, диарея нечасто - снижение аппетита и уменьшению употребления пищи, запор,

диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы; редко - дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, в редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны пищеварительной системы:

часто - повышение уровня трансаминаз; нечасто - нарушение функции печени (включая повышение ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГГТП (гамма-глутамил-транспептидазы), повышение в крови ров

ня щелочной фосфатазы; редко - желтуха, гепатит (преимущественно холестатический) очень редко - фульминантной гепатит, потенциально может привести к развитию опасной для жизни печеночной недостаточности (в т.ч. с летальным исходом) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

нечасто - зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи; очень редко - буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающих жизни) неизвестно - острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел «Особенности применения»)

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани *:*

нечасто - артралгия, миалгия; редко - тендинит (см. раздел «Особенности применения»), подергивание мышц, судороги, мышечная слабость, очень редко - разрыв сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), артриты, ригидность мышц, обострение симптомов myasthenia gravis (см. раздел «Особенности применения»); неизвестно - рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - дегидратация; редко - нарушение функции почек (включая увеличение азота мочевины и креатинина плазмы крови), почечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»).

*Общие расстройства *:*

нечасто - общая слабость (в основном астения или утомляемость), ощущение боли (включая боль в пояснице, грудной клетке, боль в конечностях, болезненность в проекции малого таза), гипергидроз; редко - отек.

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами были зарегистрированы такие побочные реакции, которые могут наблюдаться и при применении моксифлоксацина: повышение внутричерепного давления (включая идиопатической внутричерепной гипертензии), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, фотосенсибилизация (см. Раздел «Особенности применения»).

* Очень редко сообщалось о случаях длительных (месяцы или годы), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных, иногда нескольких, систем организма (тендонит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии с парестезии, депрессией, утомляемостью, нарушением памяти, нарушением сна и нарушением слуха, зрения, обоняния и вкуса), ассоциированные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

** У пациентов, получавших фторхинолоны, сообщали о случаях аневризмы и диссекции аорты, иногда осложненные разрывом (включая летальные случаи), и регургитации / недостаточности любого из клапанов сердца (см. Раздел «Особенности применения»).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за соотношением польза / риск при применении лекарственного средства.

Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере. 1 блистер в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

УОРЛД Медицина ИЛАЧ САН. ВЕ ТиДжей. А.Ш. / WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

15 Теммуз Махаллеши Джамии Йолу Джаддеси №50 Гюнешли Бешикташ / Стамбул, Турция / 15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No: 50 Gunesli Bagcilar / Istanbul, Turkey.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).