

Состав

действующее вещество: moxifloxacin;

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

вспомогательные вещества:

ядро таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, частично
прежелатинизированный крахмал кукурузный, гидроксипропилцеллюлоза
низкозамещенная, натрия лаурилсульфат, натрия стеарилфумарат;

оболочка: opadry II orange [спирт поливиниловый; титана диоксид (E 171)
полиэтиленгликоль; тальк краситель желтый закат (E 110)].

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: продолговатые двояковыпуклые
таблетки, покрытые пленкой оболочкой, светло-оранжевого цвета с насечкой с
одной стороны. Черта не предназначена для разделения пополам.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Моксифлоксацин - 8-метоксифторхинолоновое средство с широким спектром
бактерицидного действия. In vitro моксифлоксацин эффективен в отношении
многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Установлено, что моксифлоксацин эффективен в отношении бактерий,
устойчивых к β -лактамам и макролидным препаратам. Бактерицидное действие
моксифлоксацина вызвано ингибированием обоих типов топоизомеразы II
(ДНК-гираза и топоизомеразы IV), необходимых для репликации, транскрипции и
восстановления бактериальной ДНК. Считается, что C8-метокси остаток
способствует улучшению активности и ослабляет селекцию резистентных
мутантов грамположительных бактерий по сравнению с C8-H остатком. Наличие

большого дициклоаминового остатка в C-7 положении предотвращает активном оттока, связанном с генами *poxA* или *pmgA*, которые обнаружены в некоторых грамположительных бактерий. Моксифлоксацин обладает зависимой от концентрации бактерицидной активностью. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) обычно соответствуют МПК (МИК).

Влияние на кишечную флору у человека

Отмечались следующие изменения в кишечной флоре добровольцев после перорального применения моксифлоксацина: *E.coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus* и *Klebsiella spp.*, А также анаэробов *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus*. Наблюдалось увеличение количества *Bacteroides fragilis*. Количество указанных выше микроорганизмов возвращалась в пределы нормы на протяжении двух недель.

Резистентность

Механизмы резистентности, за счет которых инактивируются пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, не влияют на антибактериальную эффективность моксифлоксацина. Другие механизмы резистентности, такие как барьеры проникновения (распространены в *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмы оттока, могут влиять на чувствительность к моксифлоксацину.

Формирование резистентности к моксифлоксацину *in vitro* наблюдали как постепенный процесс, который заключается в точечных мутациях обоих типов топоизомеразы II, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока в грамположительных микроорганизмов.

Наблюдается перекрестная резистентность с другими фторхинолонами. Однако поскольку моксифлоксацин ингибирует обе топоизомеразы II и IV с похожей активностью некоторых грамположительных бактерий, эти бактерии могут быть резистентными к другим хинолонам, но чувствительными к моксифлоксацину.

Контрольные точки

Таблица 1

Клинические МИК и контрольные точки дисковой диффузии для моксифлоксацина (01.01.2012) по данным EUCAST (Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности):

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
<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, группы 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
Точки, не связанные с видом *	$\leq 0,5$ мг / л	> 1 мг / л

* Точки, не связанные с видом, были определены главным образом на основании данных фармакокинетики / фармакодинамики и не зависящие от распространения МИК специфических видов. Эти данные используют только по видам, которым не придавали точек по отдельным видам, и не используют по видам, в которых интерпретационные критерии подлежат определению.

Микробиологическая чувствительность

Частота приобретенной резистентности может изменяться в зависимости от географического расположения региона и в течение времени, определенного для определенных видов микроорганизмов. Желательно иметь доступ к локальной информации о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций.

В случае необходимости следует обращаться за консультацией к эксперту по вопросам антибиотикорезистентности, когда местное доминирование резистентности оказывается настолько сильным, что влияние определенного лекарственного средства по меньшей мере на некоторые виды инфекционных возбудителей остается под вопросом.

Чувствительны виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus * (чувствительный к метициллину)

Streptococcus agalactiae (группа B)

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

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes * (группа A)

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

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae *

Haemophilus parainfluenzae *

Legionella pneumophila

Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Анаэробные микроорганизмы

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Другие микроорганизмы

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae **

*Chlamydia trachomatis **

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae **

Виды с возможной приобретенной резистентностью

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis **

*Enterococcus faecium **

Staphylococcus aureus (метициллинрезистентный) +

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Enterobacter cloacae **

*Escherichia coli * #*

*Klebsiella pneumoniae * #*

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae * +*

*Proteus mirabilis **

Анаэробные микроорганизмы

*Bacteroides fragilis **

*Peptostreptococcus spp. **

Резистентные виды

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Pseudomonas aeruginosa

* Продemonстрировано удовлетворительное активностъ в отношении воздействия на чувствительные штаммы во время клинических исследований в рамках утвержденных клинических показаний.

Штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), обычно резистентные к фторхинолонам.

+ Показатель резистентности > 50% в одной или более стран.

Данные по безопасности

Влияние на кроветворную систему (незначительное снижение количества эритроцитов и тромбоцитов) наблюдался у крыс и обезьян. Как и при применении других хинолонов, гепатотоксичность (повышение уровня ферментов печени и вакуольная деградация) отмечалась у крыс, обезьян и собак. У обезьян фиксировали случаи нейротоксичности (поражение ЦНС - судороги). Указанные эффекты наблюдались только после приема высоких доз моксифлоксацина или после длительного применения препарата.

Моксифлоксацин, как и другие хинолоны, показал генотоксичность во время тестов *in vitro* с бактериями или клетками млекопитающих. Поскольку указанный эффект объясняется взаимодействием с бактериальной гиразы и в случае высокой концентрации - взаимодействием с топоизомеразой II во клетках млекопитающих, можно предположить наличие пороговой концентрации для генотоксичности. Во время тестов *in vivo* не было обнаружено признаков генотоксичности, несмотря на применение высоких доз моксифлоксацина. Таким образом, препарат показал достаточный потенциал безопасности при применении терапевтической дозы для человека. Моксифлоксацин не показал канцерогенного эффекта в ходе исследования, которое проводили на крысах.

Многие хинолоны является фотореактивными и могут провоцировать реакции фототоксичности, выявлять фотомутагенный и фотоканцерогенный эффекты. При этом данные об отсутствии фототоксических и фотогенотоксических свойств в моксифлоксацина при его тестировании в рамках комплексной программы во время исследований *in vitro* и *in vivo*. В таких же условиях хинолоны демонстрировали указанные эффекты.

В высоких концентрациях моксифлоксацин действует как ингибитор быстрого компонента кардиального медленного компонента расправляя калиевого тока и, следовательно, может привести к удлинению интервала QT. Токсикологические исследования, проводили на собаках и при которых препарат применяли перорально в дозах ≥ 90 мг / кг, что обеспечивало концентрацию ≥ 16 мг / л,

обнаружили удлинение интервала QT без аритмий. Обратную нелетальную желудочковую аритмию наблюдали только после введения высокой кумулятивной дозы, более чем в 50 раз превышала дозу, предусмотренную для человека (> 300 мг / кг), что обеспечивало концентрацию в плазме крови ≥ 200 мг / л (что больше чем в 40 раз превышало терапевтический уровень).

Известно, что хинолоны вызывают поражения хрящей крупных диартродиальных суставов у молодых животных. Самая низкая пероральная доза моксифлоксацина, которая приводит к артротоксичному эффекту у молодых собак, в четыре раза превышала максимальную рекомендованную терапевтическую дозу 400 мг (предусмотренную для 50 кг), рассчитанную на основании соотношения доза / масса тела (мг / кг), с концентрацией в плазме крови в два или три раза выше концентрацию, предусмотренную в случае применения максимальной терапевтической дозы.

Тесты на токсичность, которые проводились на крысах и обезьянах (повторное введение в течение периода до шести месяцев), не выявили признаков риска для органов зрения. Во время исследований на собаках применения только высоких доз перорально (≥ 60 мг / кг) приводило к концентрации в плазме крови ≥ 20 мг / л, что вызывало изменения электрокардиограмма и в отдельных случаях приводило к атрофии сетчатки.

При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию животных доказано, что моксифлоксацин проникает через плаценту. Опыты, которые проводились на крысах (при применении моксифлоксацина внутрь и внутривенно) и обезьянах (при применении моксифлоксацина внутрь), не выявили тератогенного действия моксифлоксацина и его влияния на фертильность. При внутривенном применении моксифлоксацина в дозе 20 мг / кг у кроликов отмечалась мальформация скелета. Выявлено увеличение количества выкидышей у обезьян и кроликов при применении моксифлоксацина в терапевтической дозе. У крыс отмечалось уменьшение массы плода, учащение случаев выкидышей, небольшое увеличение продолжительности периода беременности и увеличение спонтанной активности потомства при применении моксифлоксацина, дозировка которого в 63 раза превышала рекомендуемую.

Фармакокинетика

Всасывания и биодоступность

При пероральном приеме моксифлоксацин быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность достигает почти 91%.

В диапазоне доз от 50 до 800 мг при однократном приеме и в дозе 600 мг в течение 10 суток фармакокинетика линейная. 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. В равновесном состоянии экспозиция в пределах интервала дозирования составляет почти на 30% выше после применения первой дозы.

Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется в экстраваскулярные пространстве, после применения дозы 400 мг 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.

Таблица 2

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

Ткань	Концентрация	Местный уровень - уровень в плазме крови
Плазма	3,1 мг/л	-
Слюна	3,6 мг/л	0,75 - 1,3
Содержание пузыря	1,61 мг/л	1,71
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

Гайморовой пазухи	7,5 мг/кг	2,0
Етмоидальни пазухи	8,2 мг/кг	2,1
Назальные полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,02 мг/л	0,8 – 1,42,3
Женские половые органы *	10,24 мг/кг	1,724

* В 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 II не наблюдалось метаболической фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформацию фазы II и при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

Выведение

Период полувыведения препарата составляет около 12 часов. Средний общий клиренс после введения 400 мг составляет от 179 до 246 мл / мин. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл / мин и свидетельствует о частичной канальцевую реабсорбцию препарата из почек. После приема дозы 400 мг выведение с мочой (около 19% - лекарственное средство в неизмененном виде,

около 2,5% - М1 и около 14% - М2) и калом (около 25% - лекарственное средство в неизмененном виде, около 36% - М1 и отсутствие вывода в виде М2) в целом составило около 96%. Одновременное применение ранитидина и пробенецида не меняет почечный клиренс.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

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 препарата в плазме крови.

Почечная недостаточность.

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).

Нарушение 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 исходного лекарственного вещества была сравнимой с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции печени.

Показания

Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами (см. Разделы «Фармакодинамика», «Особенности применения», «Побочные реакции»), у пациентов в возрасте от 18 лет.

Моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение антибактериальных средств, которые обычно рекомендуют для начального лечения следующих инфекций, нецелесообразно или когда указанное лечение было неэффективным.

- Острый бактериальный синусит (диагностирован с высокой степенью вероятности);
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит (диагностирован с высокой степенью вероятности);
- негоспитальная пневмония, за исключением 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 ассоциированы с tuboовариальным абсцессом или абсцессами органов малого таза. Препарат Тимокси не рекомендуется для применения в качестве монотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза умеренной и средней степени, но может применяться в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например цефалоспорины) из-за растущей резистентности моксифлоксацина к *Neisseria gonorrhoeae* (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*) (см. раздел «Фармакодинамика», «Особенности применения»).

Препарат Тимокси можно применять для окончания курса лечения, в котором стартовая терапия парентеральной форме моксифлоксацина была эффективной и предназначена по таким показаниям:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур.

Препарат Тимокси не рекомендуется для стартового лечения любых инфекций кожи и подкожных структур или в случае тяжелого течения внебольничных пневмоний.

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к моксифлоксацину или другим хинолонам или любой из вспомогательных веществ препарата.
- детский возраст до 18 лет;
- период беременности и кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- пациенты с заболеваниями сухожилий, связанные с лечением хинолонами в анамнезе.

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

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

Препарат не следует применять одновременно с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В связи с ограниченными клиническими данными применения препарата также противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлда-Пью) и пациентам с повышенным уровнем трансаминаз (в 5 раз выше верхней границы нормы).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Нельзя исключить аддитивный эффект моксифлоксацина и других лекарственных средств, которые могут вызвать удлинение интервала QT. Указанная 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 (см. Также раздел «Противопоказания»):

- антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- антипсихотические препараты (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопридом)
- трициклические антидепрессанты;

- некоторые противомикробные средства (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин для внутривенного введения, пентамидин, противомаларийные препараты, в частности галофантрин);
- некоторые антигистамины (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим препараты, могут снижать уровень калия (например, петлевые и тиазидные диуретики, клизмы и слабительные средства (в высоких дозах), кортикостероиды, амфотерицин В) или препараты, действие которых связано с клинически значимой брадикардией.

Интервал между приемом препаратов, содержащих двовалентный или трехвалентный катионы (таких как антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетках, сукральфат и средства, содержащие железо или цинк), и моксифлоксацином необходимый интервал около 6 часов.

При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% вследствие угнетения его абсорбции. В связи с этим одновременное применение этих препаратов не рекомендуется (за исключением случаев передозировки, см. Также раздел «Передозировка»).

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 меры мероприятий при одновременном приеме дигоксина нет.

Во время исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременное применение моксифлоксацина внутрь и глибенкламида приводило к снижению концентрации глибенкламида в пиковом уровне примерно на 21%. Комбинация глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может привести к незначительной кратковременной гипергликемии. Однако изменения фармакокинетики, наблюдаемые не приводила к изменениям фармакодинамических параметров (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Таким образом, клинически релевантного взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом не обнаружено.

Изменение значения международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в сочетании с антибактериальными препаратами, 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 инфицирования или лечение отклонения показателя МНО. В качестве меры предосторожности возможен частый мониторинг МНО. В случае необходимости следует провести надлежащее корректировки дозы приема коагулянта.

Лекарственные средства, для которых была доказана отсутствие клинически значимой взаимодействия с моксифлоксацином: ранитидин, кальциевые добавки, теофиллин, пероральные контрацептивы, циклоспорин, итраконазол, морфин при парентеральном введении, пробенецид. Исследования *in vitro* ферментов цитохрома Р450 у человека подтвердили вышесказанное. Учитывая указанные результаты, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома Р450 маловероятно.

Абсорбция моксифлоксацина не зависит от приема пищи (включая молочные продукты), ввиду чего моксифлоксацин можно применять независимо от приема пищи.

Особенности применения

Следует избегать применения моксифлоксацина пациентам, которые имели серьезные побочные реакции в прошлом при применении хинолонов или продуктов, содержащих фторхинолон (см. Раздел «Побочные реакции»). Лечение этих пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы / риска (см. Раздел «Противопоказания»).

Преимущества от лечения моксифлоксацином, особенно в случае нетяжелых инфекций, необходимо оценивать, принимая во внимание информацию, которая содержится в этом разделе.

Пролонгированные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны независимо от возраста, были зарегистрированы очень редкие случаи длительных (в течение месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные, иногда множественные системы организма (опорно-двигательную, нервную, психическую и органов чувств) и факторах риска. Моксифлоксацин следует немедленно прекратить при первых признаках

или симптомах любой серьезной побочной реакции, пациентам следует посоветовать обратиться за консультацией к врачу.

Удлинение интервала QTc и клинические условия, при которых возможно удлинение интервала QTc

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на ЭКГ. Анализ результатов ЭКГ, полученных в рамках программы клинических исследований, показал, что удлинение интервала QTc при применении моксифлоксацина составило $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс} - 1,4\%$ по сравнению с исходным уровнем. У женщин отмечается длиннее интервал QT по сравнению с мужчинами, они могут оказаться более чувствительными к препаратам, которые удлиняют интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивыми к ассоциированным с препаратом эффектам на интервал QT.

Пациентам, принимающим моксифлоксацин, следует с осторожностью применять препараты, которые могут привести к снижению уровня калия (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью назначать моксифлоксацин 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 лечения возникают симптомы аритмии, следует прекратить лечение и сделать ЭКГ.

Повышенная чувствительность / аллергические реакции

Сообщалось о случаях развития гиперчувствительности и аллергических реакций после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. Анафилактические реакции могут принимать форму опасного для жизни шока даже после первого применения препарата. В случаях клинического проявления тяжелых реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение моксифлоксацина и начать соответствующую терапию (например, противошоковое).

Тяжелые нарушения печени

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, может приводить к развитию печеночной недостаточности (включая летальные случаи) (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения симптомов фульминантного гепатита, таких как астения, быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом перед началом лечения.

При появлении признаков нарушения функции печени необходимо провести исследование функции печени.

Тяжелые кожные побочные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных побочных реакции (SCARs), включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН: также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса - Джонсона (ССД) и острый генерализованный экзантематический пустулез (ГГЕП), которые могут быть опасными для жизни или быть смертельными (см. раздел «Побочные реакции»). При назначении пациентам следует предупредить о признаках и симптомах выраженных кожных реакций и тщательно их контролировать. Если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие об этих реакции, моксифлоксацин следует немедленно прекратить, а также следует рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развилась такая серьезная реакция, как ССД, ТЭН или ГГЕП, при применении моксифлоксацина, лечение моксифлоксацином у этого пациента ни в коем случае не должно обновляться.

Пациенты, склонные к развитию судорог

Известно, что хинолоны могут вызвать судороги. Следует с осторожностью назначать их пациентам, которые имеют нарушения со стороны ЦНС или другие факторы риска, которые могут провоцировать возникновение судорог или снижать судорожный порог. При появлении судорог необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Периферическая невропатия

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, включая моксифлоксацин, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Пациентам, принимающим моксифлоксацин, рекомендуется сообщать врачу в случае развития у них таких симптомов нейропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, прежде чем продолжать лечение для предупреждения развития потенциально необратимым состояний (см. Раздел «Побочные

реакции»).

Со стороны психики

Психические реакции могут возникать даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В редких случаях депрессия или психические реакции прогрессировали к развитию суицидальных мыслей и таких проявлений самоагрессии как попытки самоубийства (см. Раздел «Побочные реакции»). Если у пациента развиваются такие реакции, лечение моксифлоксацином следует прекратить и принять соответствующие меры. Необходимо соблюдать осторожность, назначая моксифлоксацин пациентам, которые болели в прошлом или больные на данный момент психическими заболеваниями.

Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, включая колит

Случаи диареи, ассоциированной с применением антибиотиков (ААД) и колита, ассоциированного с применением антибиотиков (ААК), включая псевдомембранозный и диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, наблюдались в связи с применением антибиотиков широкого спектра действия, в том числе моксифлоксацина. Степень проявления этих явлений может колебаться от диареи легкой степени до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать вероятность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения моксифлоксацина развивается тяжелая диарея. При подозреваемой или подтвержденной ААД или ААК лечения с применением противомикробных средств, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. Кроме этого, необходимо принять соответствующие меры, направленные на контроль инфекции, с целью снижения риска ее передачи. Пациентам, у которых развивается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, которые подавляют перистальтику.

Пациенты с тяжелой миастенией

Моксифлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с тяжелой миастенией (*myasthenia gravis*), поскольку ее симптомы могут усиливаться.

Воспаление сухожилия, разрыв сухожилий

Воспаление сухожилия и разрыв сухожилия (особенно, но не ограничиваясь ахилловых сухожилием), иногда двустороннее, возможно уже через 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, включая моксифлоксацин, даже в течение 48 часов после начала лечения и, как сообщали, происходит даже до нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития

тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек, пациентов с трансплантацией солидных органов и у тех, кто лечился одновременно с кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного применения кортикостероидов. При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение моксифлоксацином следует прекратить и рассматривать альтернативное лечение. Пораженный (и) конечность (и) следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Кортикостероиды не следует применять, если возникают признаки тендинопатии.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам пожилого возраста, имеющих нарушения со стороны почек, следует с осторожностью назначать моксифлоксацин, если они не способны поддерживать надлежащий объем жидкости в организме, поскольку обезвоживание увеличивает риск возникновения почечной недостаточности.

Со стороны органов зрения

В случае ухудшения зрения или какого-либо влияния на органы зрения необходимо немедленно обратиться за консультацией к врачу-офтальмологу (см. Разделы «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами», «Побочные реакции»).

Дисгликемией

Как и при применении всех фторхинолонов, во время лечения моксифлоксацином сообщалось о случаях отклонения от нормы показателей глюкозы крови, как в виде гипогликемии, так и в форме гипергликемии. Дисгликемией развивалась преимущественно у пациентов пожилого возраста, больных диабетом, получавших одновременно с лечением моксифлоксацином пероральные гипогликемические средства (например, сульфонилмочевину) или инсулин. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Больным сахарным диабетом рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови (см. Раздел «Побочные реакции»).

Профилактика реакций фотосенсибилизации

При применении хинолонов у пациентов отмечаются фотосенсибилизация. Однако исследования показали, что моксифлоксацин отличается низким риском возникновения фотосенсибилизации. Несмотря на это, следует рекомендовать пациентам избегать как ультрафиолетового облучения, так и длительной и / или интенсивного солнечного света во время лечения моксифлоксацином.

Пациенты, страдающие дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

Пациенты с недостаточностью активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, а также пациенты, у которых эта патология является в семейном анамнезе, склонны к развитию гемолитических реакций при лечении хинолонами. Таким образом, моксифлоксацин следует применять с осторожностью этой категории пациентов.

Пациенты с воспалительным заболеванием органов малого таза

Пациентам с осложненным воспалительным заболеваниями органов малого таза (например, ассоциированным с трубно-яичниковым абсцессом или абсцессом малого таза), для которых считается необходимым проведение внутривенной терапии, лечения Тимокси в форме таблеток, покрытых оболочкой, по 400 мг не рекомендуется.

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

Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки

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

Влияние на биологические тесты

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 ложноотрицательных результатов в образцах от больных, которые на данный момент принимают моксифлоксацин.

Пациенты с инфекциями, вызванными метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA)

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метициллин золотистым стафилококком (MRSC). В случае подозреваемой или

подтвержденной инфекции, вызванной МРЗС, необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным средством (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Дети

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

Аневризма и диссекция аорты и регургитация / недостаточность сердечного клапана сердца

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 аневризм и диссекции аорты, иногда осложненные разрывом (включая летальные случаи), и о регургитации / недостаточности 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, гипертензия, ревматоидный артрит) или дополнительно при аневризме и диссекции аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный 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 сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Препарат содержит краситель желтый закат (Е 110), который может вызывать аллергические реакции.

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 острая кратковременная потеря сознания (обморок, см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует рекомендовать наблюдать за своей реакцией на моксифлоксацин перед тем, как управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Безопасность применения моксифлоксацина в период беременности не установлена. Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность (см. Раздел «Фармакодинамика»). 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, моксифлоксацин нельзя назначать беременным женщинам (см. Раздел «Противопоказания»).

Период кормления грудью

Моксифлоксацин, как и другие хинолоны, как показано, вызывает поражение хряща 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. В результате в период кормления грудью применение

моксифлоксацина противопоказано (см. «Противопоказания»).

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния на фертильность (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Способ применения и дозы

Дозировка (взрослые)

Рекомендуется принимать по 1 таблетке (400 мг) моксифлоксацина в сутки.

Нарушение функции почек / печени

Для пациентов с почечной недостаточностью умеренной и средней степени тяжести, а также для пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Для пациентов с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется (см. Также раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста / пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста / пациентов с низкой массой тела не нужна.

Способ применения

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат можно принимать независимо от времени приема пищи.

Длительность терапии

Продолжительность терапии препаратом Тимокси зависит от типа инфекций и составляет:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит, - 5-10 дней;
- внебольничная пневмония - 10 дней;
- острый бактериальный синусит - 7 дней;
- воспалительные заболевания органов малого таза умеренной и средней степени - 14 дней.

По данным клинических исследований продолжительность лечения моксифлоксацином (таблетки) составляла до 14 дней.

Ступенчатая терапия (введение с последующим переходом на пероральный прием)

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

Превышать указанную дозу (400 мг 1 раз в сутки) и продолжительность лечения для каждого показания не рекомендуется.

Дети

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

Передозировка

В случае случайной передозировки не рекомендуется никаких специфических мероприятий. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию и ЭКГ-мониторинг в связи с возможностью удлинения интервала QT.

Одновременное применение активированного угля с дозой моксифлоксацина 400 мг перорально приведет к сокращению системной доступности лекарственного средства более чем на 80%. В случае передозировки в результате приема лекарственного средства применение активированного угля на начальной стадии абсорбции может быть эффективным для предотвращения увеличения системного действия моксифлоксацина.

Побочные реакции

Ниже приведены побочные эффекты, полученные по клиническим исследованиям и послерегистрационных сообщений с применением моксифлоксацина 400 мг (пероральная и ступенчатая терапия), и их частота. Все побочные реакции наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты

и диареи.

В каждой группе нежелательные явления определены в порядке уменьшения их тяжести. Частота определена следующим образом: часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$), редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна.

Таблица 3

Классы систем органов (MedDRA)	часто	нечасто	одиночные	редкие
Инфекционные осложнения	Суперинфекция, возникшей вследствие бактериальной или грибковой резистентности, например оральные или вагинальные кандидозы			
Со стороны кровеносной и лимфатической систем		Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени / увеличение МНО (международного нормализованного отношения)		Повышение протромбинового времени, уменьшение агрегации тромбоцитов

Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции (см. Раздел «Особенности применения») Анафилаксия, включая редкие случаи шока (угрожающее жизни), аллергический отек / ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожает жизни (см. Раздел «Особенности применения»))	
Нарушение метаболизма и питания		гиперлипидемия	Гипергликемия, гиперурикемия	Гипогликемия, гипогликемическая кома
Психические расстройства *		Реакции тревожности, повышение психомоторной активности / возбуждение	Лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с возможной самоагрессией, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства (См. Раздел «Особенности применения»)), галлюцинации, делирии	Депрессия, психомоторная реакция, возможная самоагрессия, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства (См. Раздел «Особенности применения»))

Со стороны нервной системы *	Головная боль, головокружение	парестезии /дизестезии, нарушение вкуса (включая агевзия в редких случаях), спутанность сознания и дезориентация, нарушение сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость	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	гиперс
------------------------------	-------------------------------	---	--	--------

Со стороны органов зрения *		Нарушение зрения, включая диплопию и нечеткость зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС (см. Раздел «Особенности применения»))	фотофобия	Транзиторная потеря зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС) Раздел «Особенности применения» «Способность влиять на реакцию управления автомобилем или другими механизмами» увеит и билатеральная острая трансitory радужки Раздел «Особенности применения»
Со стороны органов слуха и вестибуляр-ного аппарата *			Звон в ушах, нарушение слуха включая глухоту (обычно обратную)	
Со стороны эндокринной системы				Синдром неадекватной секреции диуретического гормона

Со стороны сердца **	Удлинение QT-интервала у больных с гипокалиемией (см. Разделы «Особенности применения» и «противопоказания»)	Удлинение QT-интервала (См. Раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия	Желудочковые тахиаритмии, обморок (то есть острая и кратковременная потеря сознания)	Неспецифические аритмии, желудочковая тахикардия (torsade de pointes) (См. Раздел «Особенности применения»)
Со стороны сосудистой системы **		вазодилатация	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	вазкулит
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка (включая астматический состояние)		
Со стороны пищеварительного тракта	Тошнота, рвота, боль в животе, диарея	Снижение аппетита и уменьшению употребления пищи, запор, диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы	Дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, в редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями (см. Раздел «Особенности применения»))	

Гепатобилиарной нарушения	Повышение уровня трансаминаз	Нарушение функции печени (включая повышение ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГГТП (гамма-глутамил-транспептидазы), повышение в крови уровня щелочной фосфатазы	Желтуха, гепатит (преимущественно холестатический)	Фульминантный гепатит, потенциально может развиваться для жизни, печеночная недостаточность т.ч. с летальным исходом Раздел «Особенности применения»
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи		Буллезная реакция, синдром Джонсона, токсическая эпидермальная некролиз (потенциально угрожающая жизни) (См. Раздел «Особенности применения»)

Со стороны опорно-двигательной системы *		Артралгия, миалгия	тендинит (См. Раздел «Особенности применения»), подергивание мышц, судороги, мышечная слабость	разрыв (См. Ра «Оспе примен артрит ригидн обостре симпто myasthe (См. Ра «Оспе примен
Со стороны почек и мочевыводящих путей		дегидратация	Нарушение функции почек (включая увеличение азота мочевины и креатинина плазмы крови), почечная недостаточность	
Общие расстройства *		Общая слабость (в основном астения или усталость), ощущение боли (включая боль в пояснице, грудной клетке, боль в конечностях, болезненность в проекции малого таза), гипергидроз	отек	

* Очень редкие случаи длительных (до месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций на лекарственные средства, затрагивающих несколько, иногда множественных, классы систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, в некоторых случаях сообщалось о невропатии, связанные с парестезии, депрессией, усталостью, нарушением памяти, нарушениями сна и нарушением слуха, зрения, вкуса и запаха), связанные с применением хинолонов и фторхинолонов, независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации препарата важны. они

позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками применения лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Данный препарат не требует особого температурного режима хранения.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистерах из фольги алюминиевой.

По 7 таблеток в блистере в картоне коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Алкалоид АД Скопье.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бульвар Александра Македонского, 12 Скопье, 1000, Республика Северная Македония.

Источник инструкции

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