

## **Состав**

действующее вещество: moxifloxacin;

1 таблетка содержит 436,8 мг гидрохлорида моксифлоксацина, что соответствует 400 мг моксифлоксацина;

другие составляющие: натрия кроскармеллоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: красные матовые таблетки удлиненной формы, покрытые оболочкой размером 17×7 мм, с надписью «BAYER» с одной стороны и «M400» - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов.

Код АТХ J01M A14.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

In vitro моксифлоксацин эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие моксифлоксацина вызвано ингибированием обоих типов II топоизомеразы (ДНК-гираза и топоизомераза IV), необходимых для репликации, транскрипции и восстановления бактериальной ДНК.

Считают, что остаток C8-метокси способствует улучшению активности и ослабляет селекцию резистентных мутантов грамположительных бактерий по сравнению с остатком C8-H. Наличие большого дициклоаминового остатка в C-7 положении предотвращает активный отток, связанный с генами *poqA* или *rmgA*, обнаруженными у некоторых грамположительных бактерий.

Фармакодинамические исследования показывают, что моксифлоксацин обладает зависимой от концентрации бактерицидной активностью. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК), как правило, соответствуют минимальным ингибирующим концентрациям (МИК).

#### Воздействие на кишечную флору у человека

В двух исследованиях с участием добровольцев после перорального применения моксифлоксацина отмечались следующие изменения в кишечной флоре. Снижалось количество *E.coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus* и *Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus*. Наблюдалось повышение количества *Bacteroides fragilis*. Количество указанных выше микроорганизмов возвращалось в пределы нормы в течение двух недель.

#### Механизм резистентности

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

Формирование резистентности к моксифлоксацину *in vitro* наблюдалось как постепенный процесс, заключающийся в точечных мутациях обоих типов II топоизомеразы, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока у 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 чувствительны 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>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus, группы A, B, C, G</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Контрольные точки, не связанные с видом*	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л

\*Контрольные точки, не связанные с видом, были определены главным образом на основании данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распространения МИК специфических видов. Эти данные используются только в отношении видов, которым не предоставляли контрольные точки по отдельным видам, и не используются в отношении видов, 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 антибиотикорезистентности, когда местное доминирование резистентности оказывается настолько сильным, что влияние определенного лекарственного средства по меньшей мере на некоторые виды инфекционных возбудителей остается под вопросом.

#### Чувствительные 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 А)

*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

*Chlamydia (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* (резистентный к метициллину)+

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*

\*Продемонстрирована удовлетворительная активность влияния на чувствительные штаммы во время клинических исследований в рамках утвержденных клинических показаний.

#Штаммы, производящие ESBL, обычно резистентны к фторхинолонам.

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

Доклинические данные по безопасности

Влияние на кроветворную систему (незначительное снижение количества эритроцитов и тромбоцитов) наблюдалось 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, проявлявшееся судорогами). Эти 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 гиразой и в случае более высокой концентрации – взаимодействием с топоизомеразой II в клетках млекопитающих, можно предположить наличие пороговой концентрации для генотоксичности. Во время тестов *in vivo* не были обнаружены признаки генотоксичности, несмотря на применение высоких доз моксифлоксацина. Таким образом препарат показал достаточный потенциал безопасности для человека при применении в терапевтической дозе. Моксифлоксацин не показал канцерогенного эффекта во время исследования, которое проводили на крысах.

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

В высоких концентрациях моксифлоксацин действует как ингибитор быстрого компонента задержанного выпрямляющего калиевого тока в кардиомиоцитах, следовательно, может приводить к удлинению QT-интервала. Токсикологические исследования, проводимые на собаках и во время которых препарат применяли перорально в дозах 90 мг/кг, что обеспечивало концентрацию 16 мг/л, выявили удлинение интервала QT без аритмий. Обратимую нелетальную желудочковую аритмию наблюдали только после внутривенного введения высокой кумулятивной дозы, более чем в 50 раз превышающей дозу, предусмотренную для человека (> 300 мг/кг), что обеспечивало концентрацию в плазме крови  $\geq$  200 мг/л (что более чем в 40 раз превышало терапевтический уровень).

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

Тесты на токсичность, проводимые на крысах и обезьянах (повторное введение в течение периода до шести месяцев), не выявили риска для органов зрения. Во время исследований на собаках применение высоких доз перорально ( $\geq$  60 мг/кг)

приводило к концентрации в плазме крови  $\geq 20$  мг/л, что приводило к изменениям электроретинограммы и в отдельных случаях – атрофии сетчатки.

При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию животных доказано, что моксифлоксацин проникает через плаценту. Опыты, проводимые на крысах (при применении моксифлоксацина перорально и внутривенно) и обезьянах (при применении моксифлоксацина перорально), не выявили тератогенного действия моксифлоксацина и его влияния на фертильность. При в/в 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 рекомендуемое.

Фармакокинетика.

Всасывание и биодоступность

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

В диапазоне доз 50–800 мг при однократном приеме и в дозе 600 мг/сут в течение 10 суток фармакокинетика линейна. После приема пероральной дозы 400 мг пиковая концентрация в крови достигается в течение 0,5–4 ч и составляет 3,1 мг/л. Максимальная и минимальная плазменная концентрация в равновесном состоянии (400 мг 1 раз в сутки) составляет 3,2 и 0,6 мг/л соответственно. В равновесном состоянии экспозиция в пределах интервала дозирования почти на 30% выше, чем после первой дозы.

Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется в экстраваскулярном пространстве после применения дозы 400 мг AUC составляет 35 мкг/л. Объем распределения в равновесном состоянии равен 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

Пиковая концентрация (среднее геометрическое) после перорального 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
Содержимое волдыря	1,6 <sup>1</sup> мг/л	1,7 <sup>1</sup>
Слизистая 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
Гайморова пазуха	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 <sup>2</sup> мг/л	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Женские половые органы*	10,2 <sup>4</sup> мг/кг	1,72 <sup>4</sup>

\*Внутривенное применение однократной дозы 400 мг.

110 часов после введения.

2Свободная концентрация.

3От 3 часов до 36 часов после введения дозы.

4В конце инфузии.

#### Метаболизм

Моксифлоксацин подлежит биотрансформации II фазы и выводится из организма почками, а также с фекалиями/желчью как в неизмененном состоянии, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 являются только метаболитами, релевантными для человека, оба они микробиологически неактивны. В ходе исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболического фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформации фазы I с участием ферментов системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

#### Выведение из организма



Период полувыведения 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 канальцевой реабсорбции препарата из почек. После приема дозы 400 мг выведения 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 среднем составило около 96%. Сопутствующее применение ранитидина и пробенецида не изменяет почечный клиренс.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

У здоровых добровольцев с низкой массой тела (в том числе у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдалась более высокая концентрация 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 м<sup>2</sup>). Поскольку функция почек снижается, концентрация метаболита М2 (глюкуронида) увеличивается до 2,5 (у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Нарушение функции печени.

На основании данных исследований фармакокинетики, проводимых с участием пациентов с печеночной недостаточностью (классы А-С по классификации Чайлда - 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 было сравнимо с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина для лечения пациентов с нарушением функции печени нет.

## **Показания**

Лечение 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 использование других антибактериальных

средств, обычно рекомендуемых для лечения таких инфекций:

Острый бактериальный синусит.

Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит.

По следующим показаниям моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение других антибактериальных средств, обычно рекомендуемых для начального лечения нижеследующих инфекций, нецелесообразно, или когда указанное лечение было неэффективным:

Негоспитальная пневмония, за исключением негоспитальной 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 тубоовариальным абсцессом или абсцессами органов малого таза. Авелокс® 400 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не рекомендуется для применения как монотерапия при воспалительных заболеваниях органов малого таза умеренной и средней степени тяжести, но может применяться (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*) в комбинации с из-за возрастающей резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину (см. разделы «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Авелокс 400 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно применять для окончания курса лечения, в котором стартовая терапия парентеральной формой препарата Авелокс была эффективной и назначенной по следующим показаниям:

негоспитальная пневмония;

осложненные инфекции кожи и подкожных структур.

Авелокс® 400 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не рекомендуется для стартового лечения каких-либо инфекций кожи и подкожных структур или при тяжелом течении негоспитальных пневмоний.

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

## **Противопоказания**

Известна гиперчувствительность к моксифлоксацину или другим хинолонам или любому из вспомогательных веществ препарата.

Возраст до 18 лет.

Беременность или период кормления грудью (см. раздел Применение в период

беременности или кормления грудью).

Заболевания сухожилий, связанные с лечением хинолонами, в анамнезе.

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

врожденным или диагностированным приобретенным удлинением интервала QT;

нарушениями электролитного баланса, в том числе при некорректированной гипокалиемии;

клинически значимой брадикардией;

клинически значимой сердечной недостаточностью с пониженной фракцией выброса левого желудочка;

симптоматическими аритмиями в анамнезе.

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

В связи с ограниченными клиническими данными применение препарата также противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлда – Пью) и пациентам с повышенным уровнем трансаминаз (в 5 раз выше верхнего предела нормы).

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

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 «пируэтную» желудочковую тахикардию (torsade de pointes). По этой причине применение моксифлоксацина в комбинации с любым из указанных лекарственных средств противопоказано (см. также раздел «Противопоказания»):

антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

антипсихотические препараты (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);

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, которые 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 значимостью брадикардией.

Между приемом препаратов, содержащих биваленты или трехвалентные катионы (такие как антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетках, сукралфат и средства, содержащие железо или цинк), и моксифлоксацином необходим интервал около 6 часов.

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

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение  $C_{max}$  дигоксина примерно на 30% без влияния на AUC (площадь под кривой соотношения "концентрация-время") или на минимальные концентрации. Следовательно, потребности в мерах предосторожности при сопутствующем приеме дигоксина нет.

В ходе исследований с участием добровольцев, больных сахарным диабетом, одновременное применение моксифлоксацина перорально и глибенкламида приводило к снижению концентрации глибенкламида на пиковом уровне примерно на 21%. Комбинация глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может привести к незначительной кратковременной гипергликемии. Однако наблюдавшиеся изменения в фармакокинетике не приводили к изменениям фармакодинамических параметров (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Таким образом, клинически релевантного взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом не выявлено.

Изменение значения международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в сочетании с антибактериальными препаратами, в том числе фторхинолонами, макролидами,

тетрациклинами, котримоксазолом и некоторыми цефалоспоридами, наблюдались многочисленные случаи повышения антикоагулянтной активности. Факторами риска являются инфекционные заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и состояние пациента. В связи с этими обстоятельствами трудно оценить, вызывает ли инфицирование или лечение отклонение показателя МНВ. В качестве меры предосторожности возможен более частый мониторинг МНВ. При необходимости следует провести надлежащую корректировку дозы перорального коагулянта.

Вещества, 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 вышеперечисленное. Учитывая указанные результаты, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома P450 маловероятно.

Абсорбция моксифлоксацина не зависит от еды (включая молочные продукты).

### **Особенности по применению**

Следует избегать применения моксифлоксацина пациентам с серьезными побочными реакциями в анамнезе после применения лекарственных средств, содержащих хинолоны или фторхинолоны (см. «Побочные реакции»). Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативной терапии и после тщательной оценки соотношения преимущества/риска (см. также раздел «Противопоказания»).

Преимущества лечения моксифлоксацином, особенно в случае нетяжелых инфекций, необходимо оценивать, учитывая информацию, содержащуюся в этом разделе.

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

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Анализ результатов ЭКГ, полученных в рамках программы клинических исследований, показал, что удлинение интервала QTc при применении моксифлоксацина составило  $6 \pm 26$  мс (1,4%) по сравнению с исходным уровнем. Поскольку у женщин отмечается более длительный интервал QT по сравнению с мужчинами, они могут оказаться более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивы к ассоциированному с

препаратом влиянию 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 «пируэтну», 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 препаратом возникают симптомы аритмии, следует прекратить лечение и вызвать 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. При клиническом проявлении тяжелых реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение моксифлоксацина и начать соответствующую терапию (например, противошоковую).

#### Тяжелые нарушения функции печени

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

При возникновении признаков нарушения функции печени нужно провести исследование функции печени.

#### Тяжелые кожные реакции

При применении моксифлоксацина (см. раздел «Побочные реакции») сообщалось о случаях тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса – Джонсона (ССД) и острый генерализованный экзантематозный пустынь которые могли угрожать жизни или быть летальными. При назначении лекарственного средства пациентов следует предупреждать о признаках и симптомах тяжелых реакций кожи и тщательно наблюдать за состоянием пациентов. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о таких реакциях, моксифлоксацин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение. Если при терапии моксифлоксацином у пациента развились тяжелые кожные реакции, такие как ССД, ТЭН или ГГЭП, лечение моксифлоксацином у пациента ни в коем случае не следует возобновлять.

Пациенты, склонные к развитию судорог

Известно, что хинолоны могут вызывать судороги. Следует с осторожностью назначать их пациентам с нарушением ЦНС или другими факторами риска, которые могут провоцировать возникновение судорог или снижать судорожный порог. При появлении судорог необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

Сообщалось о редких случаях длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, которые влияли на различные, иногда несколько систем организма (скелетно-мышечную, нервную, психическую и органы чувств) у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста пациента и существующих факторов риска. Следует немедленно прекратить применение моксифлоксацина при развитии первых симптомов серьезной побочной реакции, пациентам следует посоветовать обратиться за консультацией к врачу.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, что приводит к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентам, применяющим 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 необратимых состояний (см. раздел «Побочные

реакции»).

## 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 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 с психическими заболеваниями или наличием таковых в анамнезе.

## Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, включая колит

Случаи диареи, ассоциированной с применением антибиотиков (ААД), и колита, ассоциированного с применением антибиотиков (ААК), включая псевдомембранозный колит и диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, наблюдались в связи с применением антибиотиков широкого спектра действия, в том числе. 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 подозреваемом или подтвержденном ААД или ААК лечении с применением противомикробных средств, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно приступить к соответствующим терапевтическим мерам. Кроме этого, необходимо принять соответствующие меры, направленные на контроль инфекции, с целью снижения риска ее передачи. Пациентам, у которых развивается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, подавляющие перистальтику.

Пациенты, больные тяжелой миастенией.

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

## Воспаление сухожилия и разрыв сухожилий

Во время терапии хинолонами и фторхинолонами могут наблюдаться воспаления и разрывы сухожилий (особенно ахиллова сухожилия) иногда – двусторонние, развивающиеся в течение 48 часов после начала лечения и могут возникать даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции» »). Риск тендинита и разрыва сухожилий повышается у пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с трансплантатами солидных органов и у больных,



получающих сопутствующее лечение кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного применения с кортикостероидами.

При появлении первых симптомов тендинита (например, болезненного опухания, воспаления) применение моксифлоксацина следует прекратить и рассмотреть альтернативную терапию. Для поврежденной конечности следует начать соответствующее лечение (например, иммобилизация). При развитии симптомов тендинопатии не следует использовать кортикостероиды.

Аневризма аорты и расслоение стенки аорты, регургитация/ недостаточность клапанов сердца

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышенном риске аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, и развитии регургитации на аортальном и митральном клапанах после применения фторхинолонов. Сообщалось о редких случаях аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе летальным), а также регургитации/ недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, применявших фторхинолоны (см. раздел «Побочные реакции»). Поэтому фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск и рассмотрения других терапевтических возможностей для пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе или для пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением стенки аорты или заболеванием сердечных клапанов. наличия других факторов риска или состояний, способствующих развитию и аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, и регургитации/ недостаточности клапанов сердца (например, нарушения соединительной ткани, такие как синдром Марфана или васкулярный синдром Эхлерса – Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит) или аневризмы аорты и ее расслоение (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), или также регургитации/ недостаточности клапанов сердца (например,

Риск развития аневризмы и расслоения стенки аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, получающих одновременную терапию системными кортикостероидами

В случае возникновения внезапной абдоминальной боли, боли в груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу за неотложной помощью.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении острой одышки, учащенного сердцебиения или

развития отека живота или нижних конечностей.

#### Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам пожилого возраста, имеющим 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 работе с другими механизмами», «Побочные реакции»).

#### Дисгликемия

Как и при применении всех фторхинолонов, во время лечения моксифлоксацином сообщалось о случаях отклонения от нормы показателей глюкозы в крови как гипогликемии, так и гипергликемии (см. раздел «Побочные реакции»). Дисгликемия развивалась преимущественно у пациентов пожилого возраста, больных сахарным 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.

#### Профилактика реакций фотосенсибилизации

При применении хинолонов у пациентов отмечаются реакции фотосенсибилизации. Однако исследования показали, что моксифлоксацин отличается более низким риском возникновения фотосенсибилизации. Несмотря на это, следует рекомендовать пациентам избегать как ультрафиолетового облучения, так и длительного и/или интенсивного действия солнечного света при лечении моксифлоксацином.

#### Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с недостаточностью активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также пациенты, у которых эта патология имеется в родственном анамнезе, склонны к развитию гемолитических реакций во время лечения хинолонами. Таким образом, моксифлоксацин следует применять с осторожностью в этой категории пациентов.

Пациенты 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, лечение препаратом Авелокс 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 подходящим антибиотиком (например, цефалоспорином), если невозможно полностью исключить наличие *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к моксифлоксацину. Если после 3 дней лечения не происходит улучшения клинического состояния, следует пересмотреть терапию.

Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки.

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

Воздействие на биологические тесты

Лечение с применением моксифлоксацина может препятствовать проведению микробиологического анализа выявления *Mycobacterium* spp. в связи с угнетением микобактериального роста, что, в свою очередь, может привести к ложноотрицательным результатам в образцах от больных, принимающих на данный момент моксифлоксацин.

Пациенты с инфекциями, вызванными резистентным к метициллину золотистым стафилококком (РМИД)

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных резистентным к метициллину золотистым стафилококком (РМИД). В случае подозреваемой или подтвержденной инфекции, вызванной РМИД, необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным средством (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Моксифлоксацин вызывает поражение хрящей у молодых животных (см. раздел «Фармакологические свойства»), поэтому применение препарата детям (до 18

лет) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### Информация о вспомогательных веществах

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, тотальным дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, покрытой оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

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 «Фармакологические свойства»). Потенциальный риск для человека не установлен.

В связи с риском повреждения фторхинолонами опорных суставов молодых животных (по экспериментальным данным) и с обратимыми поражениями суставов, описанными у детей, получавших лечение некоторыми фторхинолонами, моксифлоксацин нельзя назначать беременным женщинам (см. раздел «Противопоказания»).

#### Кормление грудью

Моксифлоксацин, как и другие хинолоны, как показано, приводит к поражению хрящей суставов молодых животных. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что небольшое количество моксифлоксацина может попадать в грудное молоко. Нет данных о применении препарата кормящим грудью. Учитывая это, в период кормления грудью применение моксифлоксацина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### Фертильность

Исследования на животных не оказали влияния на фертильность (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами не проводились. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут приводить к ухудшению способности управлять автотранспортом и работать с другими механизмами из-за возникновения реакций со стороны центральной нервной системы (таких как головокружение, острая временная потеря зрения, см. раздел «Побочные реакции») или острая краткосрочная потеря сознания (обморок, см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует рекомендовать наблюдать за своей реакцией на моксифлоксацин, прежде чем управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

## **Способ применения и дозы**

Дозировка (взрослые)

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

Нарушение функции почек/печени

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

Относительно пациентов с нарушениями функции печени нет информации (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста/ пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста или пациентов с низкой массой тела не требуется.

Способ применения

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

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии таблетированной формой препарата Авелокс зависит от типа инфекций и составляет:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит – 5-10 дней;
- негоспитальная пневмония – 10 дней;

острый бактериальный синусит – 7 дней;  
воспалительные заболевания органов малого таза умеренной и средней степени  
– 14 дней.

По данным клинических исследований длительность лечения таблетированной формой препарата Авелокс составляла до 14 дней.

Ступенчатая (внутривенная/пероральная) терапия

Во время клинических исследований ступенчатой терапии большинство пациентов переходило с внутривенного на пероральный путь введения моксифлоксацина в течение 4 дней (негоспитальная пневмония) или 6 дней (осложненные инфекции кожи и подкожных тканей). Рекомендованная общая продолжительность лечения таблетками и раствором для инфузий Авелокс составляет 7–14 дней для негоспитальных пневмоний и 7–21 день для осложненных инфекций кожи и подкожных тканей.

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

Дети.

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

### **Передозировка**

В случае случайной передозировки не рекомендуется никаких специфических мер. При передозировке 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%. При передозировке в результате перорального приема лекарственного средства применение активированного угля на начальной стадии абсорбции может быть эффективным для предотвращения увеличения системного действия моксифлоксацина.

### **Побочные эффекты**

Нижеследующие побочные реакции наблюдались в ходе клинических исследований после применения моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут (только

внутривенная терапия, ступенчатая [внутривенная/пероральная] и пероральная) и в послерегистрационный период. Побочные реакции классифицированы по их частоте. Все побочные реакции наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты и диареи. В каждой группе нежелательные явления определены в порядке их уменьшения. Частота определена следующим образом: частые ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), редкие ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), единичные ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ), неизвестно (нельзя оценить на основе доступных данных).

Таблица 3

Классы систем органов (MedDRA)	Часто	Нечасто	Одиночные
Инфекционные осложнения	Супер-инфекция, возникшая вследствие бактериальной или грибковой резистентности, например оральный или вагинальный кандидозы		
Со стороны кровеносной и лимфатической систем		Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, удлинение протромбинового времени/увеличение МНВ	

Со стороны  
иммунной системы

Аллергические реакции  
(см. раздел  
«Особенности  
применения»)

Анафилаксия,  
включая редкие  
случаи шока (что  
угрожает жизни),  
аллергический отек  
ангионевротический  
отек, включая отек  
гортани  
(потенциально  
угрожающий жизни)  
(см. раздел  
«Особенности  
применения»)

Эндокринные  
расстройства

Нарушение  
метаболизма и  
питания

Гиперлипидемия

Гипергликемия,  
гиперурикемия

Психические  
расстройства\*

Реакции  
встревоженности,  
повышение  
психомоторной  
активности/возбуждение

Лабильность  
настроения,  
депрессия (в редких  
случаях с возможной  
самоагрессией,  
такой как  
суицидальные  
идеи/мысли или  
попытка  
самоубийства (см.  
раздел «Особенности  
применения»)),  
галлюцинации,  
делирий



Со стороны нервной системы\* головная боль, головокружение

Парестезии/дизестезии, нарушение вкуса (включая агевзию в редких случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость

Гипоэстезия, нарушения обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушения координации (включая расстройство походки вследствие головокружения и вертиго), судорожные приступы с различными клиническими проявлениями (в том числе grand mal приступы (см. раздел «Особенности применения»)), нарушения внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия

Со стороны органов зрения*	Нарушения зрения, включая диплопию и нечеткость зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС (см. раздел «Особенности применения»))	Фотофобия	
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата*		Звон в ушах, нарушение слуха, включая глухоту (обычно обратиму)	
Со стороны сердца**	Удлинение QT-интервала у больных с гипокалиемией (см. раздел «Особенности применения» и «Противопоказания»)	Удлинение QT-интервала (см. раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия	Желудочковые тахиаритмии, обмороки (то есть острая и кратковременная потеря сознания)
Со стороны сосудистой системы**		Вазодилатация	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия

Со стороны  
дыхательной  
системы, органов  
грудной клетки и  
средостения

Одышка (включая  
астматическое  
состояние)

Со стороны  
пищеварительного  
тракта

Тошнота, рвота, боль  
в животе, диарея

Снижение аппетита и  
уменьшение  
употребления пищи,  
запор, диспепсия,  
флатуленция, гастрит,  
повышение уровня  
амилазы.

Дисфагия, стоматит  
ассоциированный с  
применением  
антибиотика коли-  
(включая  
псевдомембранозный  
колит, в редких  
случаях  
ассоциирован с  
угрожающими  
жизни  
осложнениями (см.  
раздел «Особенности  
применения»))

Гепато-билиарные  
нарушения

Повышение уровня  
транс-аминаз

Нарушения функции  
печени (включая  
повышение ЛДГ  
(лактатдегидро-  
геназы)), повышение  
уровня билирубина,  
повышение ГГТП  
(гамма-глутамил-  
транспептидазы),  
повышение уровня  
крови щелочной  
фосфатазы

Желтуха, гепатит  
(преимущественно  
холестатический)

Со стороны кожи и  
подкожной  
клетчатки

Зуд, сыпь, крапивница,  
сухость кожи

Со стороны опорно-  
двигательной  
системы\*

Артралгия, миалгия

Тендинит (см. раз  
«Особенности  
применения»),  
подергивание мышц,  
судороги мышц,  
мышечная слабос

Со стороны почек и  
мочевыделительного  
тракта

Дегидратация

Нарушение функц  
почек (включая  
увеличение азота  
мочевины и  
креатинина плазм  
крови), почечная  
недостаточность (с  
раздел «Особенно  
применения»)

Общие нарушения\*

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

\* Сообщалось о редких случаях длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, которые влияли на различные, иногда несколько систем организма и органов чувств (включая такие реакции, как воспаление сухожилий, разрыв сухожилий, артралгия, боль в конечностях). , нарушение походки, нейропатия, связанная с парестезией, депрессия, утомляемость, нарушение памяти, расстройства сна и нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния), у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и существующих факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

\*\* Сообщалось о редких случаях аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе летальным), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, применявших фторхинолоны (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 идиопатическую внутричерепную гипертензию), гипернатриемию, гиперкальциемию, гемолитическую анемию, реакции фотосенсибилизации. применение»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска применения лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

**Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 5 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

Байер АГ, Германия.

Байер Хелскер Мануфактуринг С.Р.Л., Италия.

### **Адрес**

Кайзер-Вильгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Германия.

Виа Делле Гроане, 126-20024, Гарбаньяте-Миланезе, Италия.