

Склад

діюча речовина: cefepime;

1 флакон препарату містить цефепіму (у формі цефепіму дигідрохлориду моногідрату) 1,0 г;

допоміжна речовина: аргінін.

1 ампула розчинника містить води для ін'єкцій 10 мл.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат – порошок від білого до блідо-жовтого кольору; розчинник – прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. b-лактамі антибіотики. Код АТХ J01D E01.

Фармакодинаміка

Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини і має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю b-лактамаз, має малу спорідненість щодо b-лактамаз, які кодуються хромосомними генами, і швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім активний щодо нижчезазначених мікроорганізмів.

Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують b-лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи A); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи B); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з середньою стійкістю до пеніциліну - МПК від 0,1 до 1 мкг/мл); інші b-гемолітичні стрептококи (групи C, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*.

Більшість штамів ентерококів, наприклад *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових

антибіотиків, включаючи цефепім.

Грамнегативні аероби: *Pseudomonas* spp., включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter* spp., включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus* spp., включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують б-лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують б-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують б-лактамазу); *N. meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas maltophilia* і *Pseudomonas maltophilia*.

Анаероби: *Bacteroides* spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення наведені у таблиці.

Доза цефепіму	Концентрації цефепіму в плазмі (мкг/мл)					
	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,5
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,5

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин. У здорових добровольців, які одержували дози до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалось кумуляції препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид

N-метилпіролідину. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже виключно за рахунок ниркових механізмів регуляції, головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі проявляється приблизно 85 % уведеної дози у вигляді незміненого цефепіму, 1 % – N-метилпіролідину, близько 6,8 % – оксиду N-метилпіролідину та близько 2,5 % – епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

Хворим віком понад 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з молодими хворими.

Дослідження, проведені за участю хворих з різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення у хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують діалізу, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин при перитонеальному діалізі.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Показання

Дорослі.

- Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою;
- інфекції дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні інфекції;

- септицемія.
- Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.
- Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

- Пневмонія.
- Інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит.
- Інфекції шкіри та підшкірної клітковини.
- Септицемія.
- Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.
- Бактеріальний менінгіт.

Протипоказання

Підвищена чутливість до цефепіму або аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших b-лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з препаратом Роксипім, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Роксипім у концентрації від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 1/6М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Роксипім (як і більшості інших b-лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення Роксипіму із зазначеними препаратами кожен антибіотик вводять окремо.

Особливості застосування

Для пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що відбувається на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою

нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші b-лактамі антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату варто припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у разі виникнення діареї під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати самостійно після прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Як і у разі застосування інших антибіотиків, застосування препарату Роксипім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно вжити відповідних заходів.

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 60 мл/хв) дозу цефепіму слід відкоригувати, щоб компенсувати повільну швидкість ниркового виведення. Через те що пролонговані концентрації антибіотика у сироватці можливі при звичайних дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршити функцію нирок, підтримуючу дозу потрібно знизити при введенні цефепіму таким пацієнтам. Ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і сприйнятливості до організмів, які спричинили інфекцію, слід враховувати при визначенні наступної дози. У ході постмаркетингового нагляду були зареєстровані тяжкі побічні явища, які становили загрозу для життя, або летальні випадки: енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ступор і кома), міоклонія і судоми. Більшість випадків зафіксовано у пацієнтів з порушеною функцією нирок, які приймали дози цефепіму, що перевищували рекомендовані. Деякі випадки спостерігалися у пацієнтів, які отримували дози, що були скореговані з урахуванням стану їх нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були оборотні і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Застосування антибактеріальних засобів спричиняє зміну нормальної флори товстої кишки і може спричинити розростання клостридій. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною

причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вжити терапевтичних заходів. Псевдомембранозний коліт помірного ступеня може зникнути після припинення застосування препарату. У разі помірного і тяжкого ступенів слід розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

Застереження.

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування буде корисним, але це може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У разі розвитку суперінфекції слід вжити адекватних заходів. Багато цефалоспоринов, включаючи цефепім, асоціюються зі зниженням активності протромбіну. До групи ризику входять пацієнти з порушенням функції печінки або нирок, пацієнти, які погано харчуються, а також ті, хто проходить тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і в разі необхідності призначати вітамін К.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи крові перекресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або у ході тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринов до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату. Цефепім (цефепіму гідрохлорид) з обережністю призначають пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі, особливо з колітом.

Було доведено, що аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівні калію у сироватці крові при застосуванні доз, які у 33 рази перевищують максимально рекомендовану дозу цефепіму.

Ефекти при більш низьких дозах на даний момент невідомі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Оскільки під час лікування можуть виникати побічні реакції з боку центральної нервової системи, слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Немає відомостей про проведення адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок, тому препарат у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім потрапляє у грудне молоко в дуже невеликій кількості, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Спосіб застосування та дози

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайна доза для дорослих становить 1 г, яку вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Однак, дозування і шлях введення можуть варіювати залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації стосовно дозування препарату для дорослих наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

<i>Показання</i>	<i>Доза та спосіб введення для дорослих</i>	<i>Частота застосування</i>
Інфекції сечових шляхів легкого та середнього ступеня	500 мг - 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції легкого та середнього ступеня	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 12 годин

Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні
--	---------------------	-------

Профілактика розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. По закінченні вводиться додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Роксипім. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення такої ж дози препарату з подальшим введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. Для хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату необхідно відкоригувати.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози для дорослих із порушенням функцію нирок			
> 50	Звичайне дозування, адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю); коригування дози не потрібно			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
	Коригування дози відповідно кліренсу креатиніну			

2 г кожні 12 годин		2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	
11-29	2 г кожні 24 години		1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
£ 10	1 г кожні 24 години		500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	500 мг кожні 24 години		500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

Якщо відома тільки концентрація креатиніну в сироватці крові, тоді кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою.

Чоловіки:

маса тіла (кг) ´ (140 - вік)

кліренс креатиніну (мл/хв) = -----;

72 ´ креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

кліренс креатиніну (мл/хв) = кліренс креатиніну, розрахований для чоловіків $\times 0,85$.

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування препаратом, потрібно постійно контролювати.

Дітям при порушеннях функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$0,55 \times \text{зріст (см)}$

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) = -----

сироватковий креатинін (мг/дл)

або

$0,52 \times \text{зріст (см)}$

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) = ----- - 3,6

сироватковий креатинін (мг/дл)

Діти віком від 1 до 2 місяців. Препарат призначають тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекціях шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт - кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати більш тривалого лікування.

Дітям з масою тіла 40 кг і більше препарат призначають як дорослим.

Введення препарату. Препарат можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – *gluteus maximus*).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення прийнятніше у разі тяжких або загрозливих для життя інфекцій.

При внутрішньовенному способі введення препарат розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено в таблиці 3. Вводять внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Препарат можна розчиняти в стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, що вказані нижче в таблиці 3.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 3

Спосіб введення	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак препарат можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що він має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У разі ризику змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування препаратом Роксипім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти

Застосовують дітям віком від 1 місяця.

Передозування

Симптоми. У разі значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушеною функцією нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію (що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією) епілептоформні напади, нейром'язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергійні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні реакції

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

З боку дихальної системи: кашель, біль у горлі, задишка.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія.

З боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, кандидоз ротової порожнини, зміна відчуття смаку, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний).

З боку нервової системи: головний біль, безсоння, неспокій, судоми.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип, свербіж, кропив'янка.

Інші: астенія, пітливість, гарячка, вагініт, еритема, біль у грудях, біль у спині, периферичні набряки.

З боку дихальної системи: розлади дихання.

З боку травного тракту: біль у животі, запор.

З боку нервової системи: запаморочення, парестезія.

З боку серцево-судинної системи: вазодилатація.

Інші: генітальний свербіж, гарячка та кандидоз.

З боку імунної системи: анафілаксія.

З боку нервової системи: епілептоформні напади.

Локальні реакції у місці введення препарату:

- при внутрішньовенному – флебіт та запалення;
- при внутрішньом'язовому – біль, запалення.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися у менш ніж 0,5 % хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нефропатія, апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестаза, панцитопенія.

Термін придатності

Препарат Роксипім – 3 роки.

Розчинник – 5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Приготований розчин придатний для застосування протягом 24 годин при температурі 15-25 °С або протягом 7 діб при температурі 2-8 °С.

Упаковка

1 флакон з порошком в комплекті з 1 ампулою розчинника (води для ін'єкцій) по 10 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш. / PharmaVision San. ve Tic. A.S.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Давутпаша Джад. №145, Топкапі, Стамбул, Туреччина / Davutpasa Cad. No.145, Topkapı, Istanbul, Turkey.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).