

Застосування першої фіксованої комбінації левофлоксацину та дексаметазону після хірургічних втручань із приводу катаракти

У всьому світі катаракта являє собою провідну причину сліпоти, якій можна запобігти. Поширеність цієї хвороби продовжує зростати у зв'язку зі старінням населення планети. За підрахунками науковців, на катаракту страждає понад 95 млн людей (Prokofyeva E. et al., 2013; Liu Y.C. et al., 2017). У США на катаракту страждає кожен шостий мешканець віком більш як 40 років і понад 50% населення віком більш як 80 років (Prevent Blindness America, 2008). Оскільки орган зору забезпечує людині 80% інформації про зовнішній світ, тяжкі порушення зору та сліпоти суттєво погіршують якість життя (Shu Y. et al., 2023)

Запровадження факоемulsифікації зробило хірургію катаракти найпоширенішим плановим хірургічним втручанням: щороку виконуються близько 10 млн катарактальних операцій (Foster A., 2000). Хоча це втручання є відносно безпечним і проводиться в амбулаторних умовах, воно може ускладнитися місцевим запаленням та інфекцією в ділянці операційної рани, набряком рогівки, ендотельмітом (Patel A. et al., 2023). У пацієнтів похилого віку спостерігається особливо високий ризик захворювань поверхні ока, включаючи блефарит, який виступає найчастішою причиною відмови від хірургічного втручання з приводу катаракти, оскільки є провідним чинником ризику ендотельміту (Afsharhamseh N., 2014). Окрім віку, чинниками ризику цього небезпечного ускладнення виступають значна тривалість операції, невеликий досвід хірурга, попередній анамнез офтальмологічних хірургічних втручань, розрив задньої капсули, втрата тканин скловидного тіла, неповне видалення фрагментів кришталика, неадекватна стерилізація операційного поля, контамінація хірургічних інструментів, незадовільна цілісність хірургічної рани (в разі склеротомії і розрізів без швів) (Zagaria M.A.E., 2016; Shoss B.L., Tsai L.M., 2013).

Післяопераційне ведення пацієнтів із катарактою

Після неускладнених операцій пацієнтів зазвичай виписують тоді, коли вони притомні, отямалися після введених анестетиків або седативних засобів, мають стабільні ознаки життєдіяльності та не скаржаться на біль чи мають мінімальні больові відчуття. Пацієнту або особам, які його супроводжують, слід надати чіткі усні та письмові інструкції щодо післяопераційного періоду й подальшого життя. Інструкції мають включати план подальшого спостереження й контактні дані хірурга та/або іншого лікаря, уповноваженого надавати подальшу медичну допомогу. На частоту необхідних післяопераційних візитів впливають розмір і тип розрізу, потреба в знятті швів, контроль післяопераційного запалення й офтальмологічні коморбідні стани. Під час кожного відвідування слід оновлювати анамнез пацієнта, вимірювати очний тиск і проводити обстеження за допомогою щільної лампи. За потреби призначаються додаткові обстеження (оптична когерентна томографія, ангиографія з флуоресцеїном тощо) (Shoss B.L., Tsai L.M., 2013).

Післяопераційне запалення зазвичай має самообмежувальний характер, але в клінічній практиці рекомендовано застосовувати фармакотерапію, здатну скоротити час до повного одужання та зменшити дискомфорт у оці (Dell S.J. et al., 2011). Цієї позиції дотримуються й Американське товариство рефрактивної хірургії катаракти, і Європейське товариство рефрактерної хірургії катаракти, і Канадське офтальмологічне товариство (DeCroos F.C., Afshari N.A., 2008; Juthani V.V. et al., 2017; Wu C.M. et al., 2015).

У зв'язку з потребою в зменшенні ризику ускладнень, постхірургічне лікування катаракти обов'язково має включати засоби контролю запалення та профілактики офтальмологічних інфекцій (глюкокортикоїд [ГК] + антибіотик [АБ]) (Aragona P. et al., 2020). Призначати ці засоби слід зважено й обережно, щоб уникнути зловживання АБ та виникнення значущих побічних ефектів ГК (Banello F. et al., 2020).

Результати факоемulsифікації значною мірою залежать від навичок хірурга, а також від прихильності до складного багатокомпонентного

режиму післяопераційного протизапального та протимікробного лікування (Assil K.K. et al., 2021). Загалом післяопераційна консервативна терапія є не менш важливою, ніж сама операція (Aravind H. et al., 2016), однак успіх цього етапу лікування значною мірою обмежується низькою прихильністю пацієнтів, труднощами в правильній інстиляції очних крапель, їхньою недостатньою біодоступністю або побічними ефектами (Kanclerz P., Tuuminen R., 2022). Нерідко лікарі призначають пацієнтам багатокомпонентні громіздкі схеми лікування зі включенням АБ, ГК, нестероїдних протизапальних засобів і штучних сліз або стимуляторів утворення муцину, а іноді з додаванням крапель для зниження внутрішньоочного тиску з метою профілактики глаукоми (Patel A. et al., 2023).

Навіть у разі призначення лише крапель ГК й АБ режим топічного післяопераційного лікування може бути складним як для пацієнта, так і для осіб, котрі його доглядають у післяопераційному періоді.

Прикладом такого режиму є рекомендація через 6 год після операції почати закрапувати АБ 5-6 р/добу, а ГК – 3 р/добу, з наступного дня перейти на 6 р/добу, а згодом поступово зменшити кількість закрапувань (Aravind H. et al., 2016).

Застосування фіксованих комбінацій препаратів

Тривалість післяопераційного місцевого протизапального й антибактеріального лікування є варіабельною та зазвичай залежить від власного емпіричного досвіду лікаря. Вагомою проблемою в післяопераційному застосуванні ГК й АБ є прихильність до лікування, особливо в пацієнтів похилого віку, які становлять більшість (понад 80%) осіб, яким проводяться втручання з приводу катаракти. Одночасне застосування двох видів крапель є складним для цієї підгрупи хворих і супроводжується різким зниженням прихильності. Натомість застосування одного безпечного, ефективного та зручного у використанні комбінованого препарату може гарантувати високу частку усунення запалення, відмінну профілактику інфекцій та оптимальні показники прихильності (Rizzo S. et al., 2022).

З метою досягнення високих показників профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень і прихильності до виконання рекомендацій лікаря було створено фіксовану комбінацію (ФК) левофлоксацину та дексаметазону.

Зазначена ФК отримала схвалення як препарат для лікування інфекцій, асоційованих із хірургією катаракти в дорослих. Цей інноваційний засіб є першою ФК очних крапель АБ хінолонового ряду та ГК і являє собою прогресивний підхід до лікування, оскільки може призначатися навіть у формі короткого курсу (7 днів) одразу після втручання з приводу катаракти. Ця ФК об'єднує в собі переваги своїх складників: левофлоксацину – АБ широкого спектра, активного щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних патогенів, і дексаметазону – найпотужнішого синтетичного ГК (Rizzo S. et al., 2022).

Левофлоксацин являє собою L-ізомер офлоксацину, синтетичний фторхінолоновий АБ III покоління, що інгібує активність бактерійної ДНК-гірази та топоізомерази IV, таким

чином зупиняючи реплікацію ДНК і, відповідно, розмноження бактерій. Спектр активності левофлоксацину включає аеробні грампозитивні мікроорганізми (метицилінчутливі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*), аеробні грамнегативні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) й інші бактерії (*Chlamydia trachomatis*) (Anderson V.R., Perry C.M., 2008).

Своєю чергою, дексаметазон є синтетичним фторованим ГК і найпотужнішим синтетичним аналогом кортизолу. Як й інші ГК, дексаметазон реалізує свою протизапальну дію шляхом пригнічення експресії молекул клітинної адгезії, циклооксигенази-1 і -2 та продукції прозапальних цитокінів (Holland E.J. et al., 2019). Дексаметазон безпосередньо проникає у водянисту вологу, здійснюючи всі протизапальні ефекти одразу на місці (Mogensen T.H. et al., 2008). Цей ГК вважається золотим стандартом лікування післяопераційного запалення ока (Abadia B. et al., 2016; Grzybowski A. et al., 2019).

На думку експертів, застосування ФК має однозначну перевагу над роздільними інстиляціями окремих препаратів, і не лише через підвищення прихильності пацієнтів завдяки значному спрощенню режиму лікування, а й через те, що виключають вплив фармацевтів, які можуть пропонувати пацієнту інший АБ або ГК замість призначеного чи радити відмовитися від одного з компонентів комплексної терапії. Важливим є й те, що застосування ФК зменшує сумарні витрати на лікування.

Концепція «багато активних речовин – одна крапля» однозначно потребує активного впровадження в рутинний післяопераційний догляд.

За умов застосування ФК прихильність і комфорт пацієнтів забезпечують надійність і високу частку успішності лікування (Goldberg D.F. et al., 2020).

Доклінічні дослідження

Мікробіологічне дослідження K. Matsuura та співавт. (2020) оцінювало антибактеріальну активність ФК левофлоксацин/дексаметазон щодо основних патогенів, які спричиняють зовнішні інфекції ока та постхірургічні ендотельміти, *in vitro*. Серед проаналізованих мікроорганізмів були метицилінчутливі та метицилінрезистентні *S. aureus*, метицилінчутливі *Staphylococcus epidermidis*, метицилінрезистентні *S. epidermidis*, *S. pyogenes* групи А, *S. pneumoniae*, β -лактамазо-позитивні й негативні штами *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter cloacae* та *P. aeruginosa*. Було з'ясовано, що ФК демонструвала аналогічну чистому левофлоксацину бактерицидну дію.

Додавання дексаметазону не знижувало протимікробної активності левофлоксацину.

Експериментальне дослідження офтальмологічної токсичності ФК левофлоксацин/дексаметазон виявило, що закрапування засобу 4 р/добу протягом 4 тиж не провокувало жодних місцевих реакцій. Активні речовини цієї ФК досягали високої концентрації в ділянці очікуваної фармакологічної активності (в тканинах ока) та лише низької концентрації – в плазмі крові (Rizzo S. et al., 2022).

Клінічні дослідження

Рандомізоване засліплене дослідження іPERME виявило відсутність фармакокінетичної інтерференції між активними інгредієнтами ФК левофлоксацин/дексаметазон. У групі монотерапії левофлоксацином цей АБ досягав середньої концентрації 0,77 мкг/мл, а в групі левофлоксацину/дексаметазону – 0,71 мкг/мл (різниця достовірна). Обидві концентрації перевищували мінімальну інгібувальну концентрацію для більшості офтальмологічних патогенів, чутливих до левофлоксацину. Що стосується дексаметазону, то при застосуванні його як монопрепарату концентрація у водянистій волозі була дещо вищою (16,48 нг/мл проти 11,77 нг/мл у групі ФК). У зразках водянистої вологи пацієнтів дексаметазону натрію фосфату виявлено не було, що свідчить про повний гідроліз до вільного дексаметазону (Figus M. et al., 2019).

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому дослідженні LEADER-7, проведеному F. Banello та співавт. (2020), 808 пацієнтів рандомізували в групи лікування

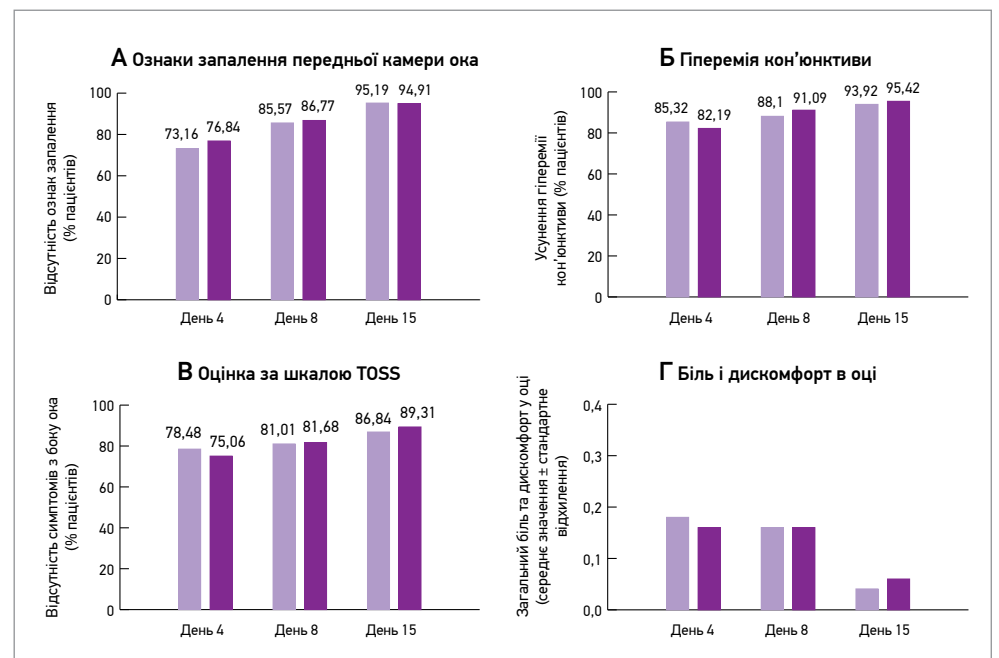


Рис. А – ознаки запалення передньої камери ока (за результатами обстеження за допомогою щільної лампи); Б – гіперемія кон'юнктиви за шкалою від 0 (відсутність запалення) до 3 (значне запалення); В – оцінка за шкалою симптомів із боку ока TOSS (Total Ocular Symptoms Score; свербіж/печіння + гіперемія + слъзотеча); Г – біль і дискомфорт у оці за шкалою від 0 (відсутність болю та дискомфорту) до 3 (значний біль і дискомфорт)

левофлоксацином/дексаметазоном (1 тиждень) із переходом на монотерапію дексаметазоном (1 тиждень) і лікування тобраміцином/дексаметазоном. Тактика застосування ФК левофлоксацин/дексаметазон виявилася не гіршою за тактику, використану в групі контролю.

Через 15 днів після операції в 95,2% осіб групи ФК левофлоксацин/дексаметазон і в 94,9% осіб контрольної групи не відзначалося ознак запалення в ділянці передньої камери ока (рис.).

Тиждень застосування цієї ФК забезпечував повний контроль запалення в абсолютній більшості пацієнтів, без достовірної відмінності між групами. Застосування АБ протягом 1 тиждає змогу зменшити потенціал формування АБ-резистентності, не знижуючи водночас ефективності лікування. Лікування ФК левофлоксацин/дексаметазон протягом 1 тижда усувало запалення ока у 85%, що свідчить про відсутність потреби продовження ГК у більшості пацієнтів, а це зменшує ймовірність розвитку побічних ефектів ГК, як-от підвищення внутрішньоочного тиску та стероїд-індукована глаукома.

Випадків ендотельміту зафіксовано не було. Обидва види лікування добре переношилися; найпоширенішою побічною реакцією був набряк рогівки, найімовірніше, опосередкований хірургічним втручанням. У групі левофлоксацин/дексаметазон він траплявся в 3,29% пацієнтів, а в групі тобраміцин/дексаметазон – у 4,83%.

Прихильність до лікування ФК левофлоксацин/дексаметазон була високою: 90,89% пацієнтів не пропустили жодної дози препарату.

Практичні аспекти

З огляду на результати цих доклінічних і клінічних досліджень ФК левофлоксацин/дексаметазон у формі очних крапель було схвалено в Європі для профілактики та лікування інфекцій, асоційованих із хірургією катаракти в дорослих. Рекомендоване дозування передбачає інстиляцію в кон'юнктивальний мішок однієї краплі препарату 4 рази на добу протягом 7 днів. Не слід переривати лікування передчасно; в разі пропуску дози слід інстилювати наступну дозу за планом. Через тиждень рекомендовано повторно оцінити стан пацієнта, щоби з'ясувати потребу в продовженні лікування у формі монотерапії ГК. Тривалість цього етапу залежить від індивідуальних чинників ризику, результату хірургічного втручання, мікроскопічної картини при огляді за допомогою щільної лампи та тяжкості клінічної картини (зазвичай не більш як 2 тиж) (Rizzo S. et al., 2022).

Клінічні настанови та рекомендації

У рекомендаціях із хірургії катаракти Польського товариства хірургів-офтальмологів (2021) вказано, що АБ слід використовувати в інтенсивному, але короткотривалому режимі, щонайбільше протягом 5-7 днів. Перевагу слід віддавати АБ широкого спектра класу фторхінолонів. Для профілактики розвитку АБ-резистентності поступове зниження дози не рекомендується. Оптимальним рішенням є застосування ФК левофлоксацин/дексаметазон 4 р/добу протягом 7 днів із подальшим переходом на монотерапію ГК до 21 дня після операції. За наявності ризику макулярного набряку ГК можна замінити нестероїдними протизапальними препаратами.

У чинному вітчизняному уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Катаракта» (2016) вказано, що операція з видалення катаракти має включати не лише ретельне усунення всього кришталікового матеріалу з мінімальним травмуванням інших тканин ока, а й профілактику інфекцій. Із цієї метою застосовуються локальні АБ. Через 24-36 год після операції проводиться контрольний огляд, під час якого лікар оцінює гостроту зору пацієнта, його внутрішньоочний тиск і проводить огляд за допомогою щільної лампи. Після завершення першого післяопераційного візиту пацієнта інструктують щодо застосування АБ та/або ГК. Другий контрольний візит проводиться через 7-14 днів після операції; на цьому візиті зазвичай приймають рішення про скасування або продовження застосування АБ.

ВИСНОВКИ

- Хірургічне втручання з приводу катаракти є одним із найпоширеніших офтальмологічних втручань у країнах західного світу. Після операції майже всі пацієнти, включаючи осіб із діабетичною ретинопатією чи віковою макулярною дегенерацією, відзначають достовірне покращення гостроти зору та якості життя.
- Важливим етапом лікування катаракти є післяопераційне ведення пацієнтів, покликане запобігти ускладненням і забезпечити оптимальний результат операції. Основними складовими терапії на цьому етапі є протизапальна

й антибактеріальна терапія, для чого застосовують АБ і ГК.

- Використання ФК левофлоксацин/дексаметазон дає можливість зменшити тривалість АБ-терапії, потенційно знижуючи ризик розвитку АБ-резистентності офтальмологічних патогенів, і покращити прихильність завдяки прийому лише одного виду крапель.
- Доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували високу ефективність і безпечність ФК левофлоксацин/дексаметазон: за даними дослідження LEADER-7, через 7 днів лікування в 95,2% пацієнтів

повністю зникають ознаки запалення передньої камери ока.

- Активне впровадження ФК левофлоксацин/дексаметазон у клінічну практику дає можливість раціональної терапії пацієнтів у післяопераційному етапі катарактальної хірургії. Стратегія застосування ФК зменшує навантаження пацієнта АБ та мінімізує ймовірність виникнення побічних ефектів стероїдних гормонів.
- Оригінальна ФК левофлоксацин/дексаметазон – препарат ДУКРЕССА® – з'явиться на українському фармринку на початку 2024 року.

Підготувала Лариса Стрільчук

КРОК ВПЕРЕД У ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙ З ВИДАЛЕННЯ КАТАРАКТИ



1 мл дексаметазону + 1 мг левофлоксацину, розчин очних крапель



У 95% ПАЦІЄНТІВ ВІДСУТНІ ОЗНАКИ ЗАПАЛЕННЯ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА В КІНЦІ ПЕРІОДУ^{1*}



**ВІДСУТНІ БІЛЬ І ДИСКОМФОРТ В ОЧАХ ЧЕРЕЗ 3 ДНІ
У БІЛЬШ НІЖ У 90% ПАЦІЄНТІВ^{1,**}**



**ПОВНОЦІННА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ
УЖЕ НА 7 ДЕНЬ^{1,***}**

^{1*}У дослідженні пацієнти отримували препарат ДУКРЕССА® (левофлоксацин 5 мг/мл + дексаметазон 1 мг/мл) протягом 7 днів з наступною монотерапією дексаметазоном (1 мг/мл) протягом 7 днів або комбінацію тобраміцину (3 мг/мл) + дексаметазон (1 мг/мл) протягом 14 днів. Після завершення 7-денної терапії препаратом ДУКРЕССА® було рекомендовано обмеження пацієнтів для вирішення питання про необхідність продовження прийому очних крапель кортикостероїдів у режимі монотерапії.

^{1**}У дослідженні пацієнти отримували препарат ДУКРЕССА® (левофлоксацин 5 мг/мл + дексаметазон 1 мг/мл) протягом 7 днів з наступною монотерапією дексаметазоном (1 мг/мл) протягом 7 днів або комбінацію тобраміцину (3 мг/мл) + дексаметазон (1 мг/мл) протягом 14 днів. Очіні симптоми, про які повідомляли пацієнти, включали свербіж/льоння, гіперемію кон'юнктиви та слюзоотечу. Кожному симптому надавали оцінку в балах: 0 – відсутній, 1 – легкого ступеня, 2 – середнього ступеня, 3 – важкого ступеня. Загальна оцінка очних симптомів (TOSS) є сумою цих балів. Частина пацієнтів без очних симптомів за результатами самої оцінки з використанням TOSS у дні 4, 8 та 15 були порівнянними¹. Враховуючи кількість включених пацієнтів у сукупності з дуже низькою частотою ендотельміту в загальній популяції, неможливо зробити статистично достовірний висновок. Незалежно на це, виходячи з обсягу вибірки, яка є однією з найбільших у проведенні клінічних досліджень серед пацієнтів із цим конкретним показником, під час проведення короткотривалої профілактики частота ендотельміту з меляною ймовірністю буде < 0,2% (не перевищує частоту, прогнозовану у популяції, частота якої отримувала внутрішньоочне введення антибіотиків).

^{1***}У дослідженні пацієнти отримували препарат ДУКРЕССА® (левофлоксацин 5 мг/мл + дексаметазон 1 мг/мл) протягом 7 днів з подальшою монотерапією дексаметазоном (1 мг/мл) протягом 7 днів або комбінацію тобраміцину (3 мг/мл) + дексаметазон (1 мг/мл) протягом 14 днів. Після завершення 7-денної терапії препаратом ДУКРЕССА® було рекомендовано обмеження пацієнтів для вирішення питання щодо необхідності продовження прийому очних крапель кортикостероїдів у режимі монотерапії¹. Терапію розпочинали відразу після хірургічного втручання або після зняття очної пов'язки. У всіх випадках режим дозування передбачав інстиляцію по 1 краплі 4 рази на день.

1. Banello F. et al. Eye (Lond) 2020; 34: 2112-2122.
2. DUCRESSA® (dexamethasone + levofloxacin) Summary of Product Characteristics, October 2021.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДУКРЕССА® (DUCRESSA®)
Склад: 5 мг/мл левофлоксацину + 1 мг/мл дексаметазону. Лікарська форма: краплі очні. Фармакотерапевтична група: офтальмологічні засоби. Протизапальні та антибактеріальні засоби у комбінації. Кортикостероїди та антибактеріальні засоби у комбінації. Дексаметазон та антибактеріальні засоби. Показання: лікарський засіб ДУКРЕССА®, краплі очні, призначений для профілактики і лікування запалення та профілактики інфекцій, пов'язаних з хірургічним втручанням з приводу катаракти у дорослих. Слід розглянути необхідність отримання офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин: левофлоксацину (або інших фторхінолонів) та дексаметазону (або інших стероїдів) – або до будь-якої з допоміжних речовин; простий герпес, кератит, вітряна віспа, корова їжа віспа та інші вірусні захворювання рогівки та кон'юнктив; мікобактеріальні інфекції ока, спричинені зокрема, кислотоустійливими бактеріями, такими як Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium abscessus; грибові захворювання очних структур; мелякована гнійна інфекція ока; периферійні розриви. Спосіб застосування та дози. Застосовувати по 1 краплі в кон'юнктиву ока після операції кожні 6 годин. Тривалість лікування – 7 днів. Якщо пропущена одна доза, лікування слід продовжити наступною дозою, як було заплановано. Подальше лікування стероїдними очними краплями не повинно перевищувати 2 тижнів. При супутньому лікуванні іншими очними краплями інстилювання слід здійснювати з 15-хвилинним інтервалом. Взаємодія: дані про застосування дексаметазону і левофлоксацину ватним жінкам відсутні або обмежені. Грудне вигодовування: системні кортикостероїди та левофлоксацин потрапляють в грудне молоко. Відсутні будь-які дані про те, чи потрапляє значна кількість дексаметазону в грудне молоко і чи може вона клінічно впливати на немовля. Не можна виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або про припинення/утримання від терапії препаратом ДУКРЕССА® з урахуванням переваг годування груддю для дитини та користі терапії для жінки. Діти: безпека і ефективність застосування лікарського засобу ДУКРЕССА® дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. ДУКРЕССА® не рекомендується для застосування дітям (віком до 18 років). Побічні реакції: дуже часті < 1/10; Підвищення внутрішньоочного тиску. Часті < 1/100 до < 1/1000; Дискомфорт, подразнення, печіння, поколювання, свербіж і помутніння зменшення зору та слюзоотеча. Нечасті > 1/1000 до < 1/100; Головова біль, дисгевзія, шкірний свербіж, реніт. Подкожні > 1/10000 до < 1/1000; Позабачені алергічні реакції, включаючи шкірний висип. Рідкісні < 1/10000; Набряк обличчя. Термін придатності: 3 роки. Утилізувати через 28 днів після першого відкриття. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упакуванні при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка: по 5 мл у флаконі із наконечником-крапельницею та кришкою. Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: Santen AT /Santen Oy. Місце походження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Келлопортінкату 1, Тампере, 33100, Фінляндія / Kelloportinkatu 1, Tampere, 33100, Finland.

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить наукову та медичну довідкову інформацію, та призначений для персонального використання працівниками охорони здоров'я та розповсюдження у вигляді друку в спеціалізованих медичних виданнях. Поділитися про це небажано, якщо це виникло в період лікування чи поскаржитися на якість лікарського засобу Ви можете за адресою чи телефоном. Представництво чи на e-mail: russia@biomaras.eu. Представництво «Сантен ОІ» в Україні: Київ, вул. М. Пимоненко, 13, корпус 7-В, офіс 12. Тел.: +38 044 200 68 85. E-mail: ua.santen@santen.com. Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням препарату, будь-ласка ознайомтесь з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарських засобів. DUC-UA-230004. Виготовлено: 10.2023. Дієвий доз: 11.10.2026