

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭМФЛОКС

Торговое название препарата: Эмфлокс

Действующее вещество (МНН): моксифлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

1 мл раствора содержит:

активное вещество:

моксифлоксацина (в форме моксифлоксацина гидрохлорида) – 1,6 мг;

вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 8 мг,

раствор натрия гидроксида – д.к.,

раствор хлористоводородной кислоты – д.к.,

вода для инъекций до 1 мл.

Описание: желтого/зеленовато желтого цвета, прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные синтетические средства (группа фторхинолонов).

АТХ код: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Моксифлоксацин — бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями.

Механизм резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7} – 10^{-10}). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно, путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) сопровождается лишь незначительным увеличением МИК. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении C₈ увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении C₇ предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам.

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, а также бактерий, резистентных к β -лактамам и макролидным антибиотикам.

Влияние на микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина.

Отмечалось снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Эти изменения были обратимыми в течение 2 нед. Токсин *Clostridium difficile* не обнаружен.

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
Грамположительные		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфометоксазол		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A)*		
<i>Streptococcus milleri</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> *; <i>Streptococcus constellatus</i> *; <i>Streptococcus intermedius</i> *)		
Группа <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		<i>Staphylococcus aureus</i> (включая чувствительные к

		метициллину/офлоксацину штаммы). ⁺
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), включая чувствительные к метициллину штаммы		Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), включая резистентные к метициллину штаммы
	<i>Enterococcus faecalis</i> * (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	
Грамотрицательные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Bordetella pertussis</i> ;		
<i>Legionella pneumophila</i> ;	<i>Escherichia coli</i> * ^a	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ^a	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i>	
	<i>Enterobacter</i> spp. (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedius</i> ; <i>E. sakazaki</i>)	
	<i>Enterobacter cloacae</i> *	
	<i>Pantoea agglomerans</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Morganella morganii</i>	

	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
	<i>Providencia spp. (P. rettgeri; P. stuartii)</i>	
Анаэробы		
	<i>Bacteroides spp. (B. fragilis*, B. distasonis; B. thetaiotaomicron*; B. ovatus; B. uniformis*; B. vulgaris)</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>		
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Porphyromonas spp.</i>		
<i>Prevotella spp.</i>		
<i>Propionibacterium spp.</i>		
	<i>Clostridium spp.*</i>	
Атипичные		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> *		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnetii</i>		

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

+ Применение препарата Эмфлоск не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение AUC/МИК₉₀, превышает 125, а C_{max}/МИК₉₀ находится в пределах 8–10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК₉₀ >30–40.

Параметр (среднее значение)	AUCIC*, ч	C _{max} /МИК ₉₀ (инфузия в течение 1 ч)
МИК ₉₀ 0,125 мг/л	279	23,6
МИК ₉₀ 0,25 мг/л	140	11,8
МИК ₉₀ 0,5 мг/л	70	5,9

*AUCIC площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК₉₀).

Фармакокинетика

Всасывание. При пероральном приеме всасывается быстро и почти полностью. Абсолютная биодоступность составляет около 91%.

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/сут в течение 10 дней является линейной. Равновесное состояние параметров достигается в пределах 3 дней.

После однократного применения 400 мг моксифлоксацина C_{\max} в крови достигается в течение 0,5–4 ч и составляет 3,1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки C_{ss} (max) C_{ss} (min) составляют 3,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно. При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения C_{\max} (на 2 ч) и незначительное снижение C_{\max} (приблизительно на 16%), при этом длительность всасывания не изменяется. Однако эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно применять независимо от приема пищи.

После однократной инфузии в дозе 400 мг в течение 1 ч C_{\max} достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26% по сравнению с величиной этого показателя при приеме препарата внутрь. Экспозиция препарата, определяемая по показателю AUC после в/в введения, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь. После многократных в/в инфузий препарата в дозе 400 мг продолжительностью 1 ч C_{ss} (max) C_{ss} (min) варьирует в пределах от 4,1 до 5,9 мг/л и от 0,43 до 0,84 мг/л соответственно. Средние стабильные концентрации, равные 4,4 мг/л, достигаются в конце инфузии.

Распределение. Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом с альбуминами) примерно на 45%. V_d составляет приблизительно 2 л/кг.

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме, создаются в легочной ткани (в т.ч. в эпителиальной жидкости, в альвеолярных макрофагах), в слизистой бронхов, в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, очагах воспаления, в содержимом воспалительных пузырьков при поражении кожи. В интерстициальной жидкости и в слюне препарат определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации препарата определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов.

Метаболизм. После прохождения 2-й фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и ЖКТ как в неизменном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение. $T_{1/2}$ моксифлоксацина составляет примерно 12 ч. Средний общий клиренс после приема внутрь или в/в введения в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет 24–53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата. Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96–98%, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22% однократной дозы (400 мг) при приеме внутрь (22% — при в/ввведении) выводится в неизменном виде почками, около 26% — через кишечник.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность. При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33% по показателям AUC и C_{\max} . Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{\max} были обусловлены скорее разницей в весе, чем полом и не считаются клинически значимыми. Не выявлено клинически значимых различий

фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Дети. Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Почечная недостаточность. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с С1 креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) и находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени. Не было существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с нормальной функцией печени.

Показания к применению

Лечение у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;
осложненные инфекции кожи и мягких тканей, (включая инфицированную диабетическую стопу);

осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, (в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы).

Способ применения и дозы

В/в (в виде инфузии длительностью не менее 60 мин).

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. На начальных этапах лечения может применяться Эмфлоск раствор для инфузий, а затем, при наличии показаний, препарат может быть назначен внутрь в таблетках.

- внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7–14 дней;

- осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7–21 день;

- осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5–14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

По данным клинических исследований, продолжительность лечения препаратом Эмфлоск в виде таблеток и раствора для инфузий может достигать 21 дня.

Пациенты пожилого возраста: изменения режима дозирования не требуется.

Дети: эффективность и безопасность моксифлоксацина у детей и подростков не установлена.

Нарушение функции печени: пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется.

Почечная недостаточность: у пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. при тяжелой степени почечной недостаточности с С1 креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

Применение у пациентов различных этнических групп: изменения режима дозирования не требуется.

Побочные действия

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина **400 мг** (внутрь, при ступенчатой терапии — внутривенное введение препарата с последующим его приемом внутрь — и только внутривенно), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (выделены курсивом).

Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3%, за исключением тошноты и диареи.

В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — анемия; лейкопения; нейтропения; тромбоцитопения; тромбоцитемия; удлинение ПВ/увеличение МНО; редко — изменение концентрации тромбопластина; очень редко — повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции; зуд, сыпь, крапивница, эозинофилия; редко — анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко — анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто — гиперлипидемия; редко — гипергликемия, гиперурикемия; очень редко — гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто — тревожность, психомоторная гиперактивность/ажитация; редко — эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки), галлюцинации; очень редко — деперсонализация, психотические реакции (потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки).

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; нечасто — парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость; редко — гипестезия, нарушения обоняния (включая anosmia), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «grand mal» припадки); нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; очень редко — гиперестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); очень редко — преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — шум в ушах ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимая).

Со стороны ССС: часто — удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией; нечасто — удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация; редко — желудочковые тахиаритмии, обмороки; повышение/снижение АД; очень редко — неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes), остановка сердца, (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка (включая астматические состояния).

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, боли в животе, диарея; нечасто — сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; редко — дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто — нарушения функции печени (включая повышение активности ЛДГ), повышение концентрации билирубина, повышение активности ГГТ, повышение в крови активности ЩФ; редко — желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); очень редко — *фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи)*.

Со стороны кожи и мягких тканей: очень редко — *буллезные кожные реакции, например синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)*.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — артралгия, миалгия, редко — тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень редко — *разрывы сухожилий, артрит, нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов myasthenia gravis*.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — *дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости)*; редко — нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Общие расстройства: часто — местные реакции в месте введения; нечасто — *общее недомогание неспецифическая боль, потливость, флебит и тромбоз флебит в месте введения; редко — отек*.

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию: часто — повышение активности ГГТ; нечасто — желудочковые тахикардии, гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «*grand mal*» припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Противопоказания

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- в доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выразившихся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;

- моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT;
- в связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше ВГН.

С осторожностью:

При следующих заболеваниях и состояниях:

- заболевания ЦНС (в т.ч. заболевания, подозрительные в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающие к возникновению судорожных припадков и снижающие порог судорожной активности;
- пациенты с психозами и психиатрическими заболеваниями в анамнезе;
- пациенты с потенциально проаритмическими состояниями (особенно женщины и пациенты пожилого возраста) такими как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- *myasthenia gravis*;
- цирроз печени;
- одновременный прием с препаратами, снижающими содержание калия;
- пациенты с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (такие пациенты склонны к гемолитическим реакциям при терапии хинолонами).

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении с атенололом, ранитидином, кальций содержащими добавками, теофиллином, циклоспорином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином) коррекция дозы не требуется.

Препараты, удлиняющие интервал QT. Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (*torsade de pointes*). Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT:

- антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.);
- трициклические антидепрессанты;
- антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин (в/в), пентамидин; противомаларийные препараты, особенно галофантрин);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин (в/в), бепридил, дифеманил).

Антацидные средства, поливитамины и минералы (для таблеток). Прием моксифлоксацина одновременно с антацидными средствами, поливитаминами и минералами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина после приема внутрь, вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме может быть значительно ниже желаемой. В связи с этим, антацидные препараты, антиретровирусные препараты (например диданозин) и другие препараты, содержащие магний или алюминий, сукральфат и другие препараты, содержащие железо или цинк,

следует применять не менее чем за 4 ч до или через 4 ч после приема внутрь моксифлоксацина.

Варфарин. При сочетанном применении с варфарином ПВ и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значения МНО. У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с синтетическими антибактериальными средствами, в т.ч. с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагулянтной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин. Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз моксифлоксацина C_{max} дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, при этом АUC и C_{min} дигоксина не изменялись.

Активированный уголь. При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% в результате торможения его абсорбции. В случае передозировки применение активированного угля на ранней стадии всасывания препятствует дальнейшему повышению системного воздействия.

При в/в введении моксифлоксацина с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20%) вследствие адсорбции моксифлоксацина в просвете ЖКТ в процессе энтерогепатической рециркуляции.

Молочные продукты и прием пищи. Всасывание моксифлоксацина не изменяется при одновременном приеме пищи (включая молочные продукты). Моксифлоксацин можно принимать независимо от приема пищи.

Несовместимость. Нельзя вводить инфузионный раствор моксифлоксацина одновременно с другими несовместимыми с ним растворами, к которым относятся: раствор натрия хлорида 10 и 20%, раствор натрия гидрокарбоната 4,2 и 8,4 %.

Особые указания

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко даже после первого применения препарата анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение препаратом Эмфлос следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в т.ч. противошоковые).

При применении препарата Эмфлос у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT.

Препарат Эмфлос следует применять с осторожностью у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузий (400 мг в

течение 60 мин). Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. При применении препарата Эмфлоркс может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями. В связи с этим препарат Эмфлоркс противопоказан при следующих состояниях:

- изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT (врожденные и приобретенные документированные удлинения интервала QT);
- электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия;
- клинически значимая брадикардия;
- клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. «Взаимодействие»).

Препарат Эмфлоркс следует применять с осторожностью:

- пациентам с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда;
- пациентам с циррозом печени (т.к. у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

При приеме препарата Эмфлоркс сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Эмфлоркс.

При приеме препарата Эмфлоркс сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Эмфлоркс.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Эмфлоркс следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и нарушениями со стороны ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая препарат Эмфлоркс, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом Эмфлоркс наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Препарат Эмфлоркс следует использовать с осторожностью у пациентов с *myasthenia gravis* в связи с возможным обострением заболевания.

На фоне терапии хинолонами, в т.ч. препаратом Эмфлоркс возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия особенно у пожилых и пациентов, получающих ГКС. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении препарата Эмфлоркс в практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не

менее, пациенты, получающие препарат Эмфлокс, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ света.

Применение препарата в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубоовариальными или тазовыми абсцессами).

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus* резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. «Фармакодинамика»). Способность препарата Эмфлокс подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium spp.*, приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение препаратом Эмфлокс.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая препарат Эмфлокс, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости.

Пациентов, которым проводится лечение препаратом Эмфлокс, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость (см. раздел «Побочные действия»).

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел «Побочные действия»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат Эмфлокс и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Эмфлокс больным психозами и больным с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* при лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином. За исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (например цефалоспорин).

Дисгликемия. Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении препарата Эмфлокс отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии препаратом Эмфлокс дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. «Побочное действие»).

Пациенты, соблюдающие диету с пониженным содержанием соли (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, нефротическом синдроме) должны учитывать, что в растворе для инфузий содержится натрия хлорид. Суточная доза натрия в препарате составляет 34 ммоль.

Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами. Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами

деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

При нарушении целостности флакона и изменении прозрачности раствора использовать запрещено!

Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом. Назначение активированного угля сразу после перорального приема препарата может помочь предотвратить чрезмерное системное воздействие моксифлоксацина в случаях передозировки. |

Форма выпуска

По 250 мл в флаконе (бутылке) из полипропилена. 1 флакон (бутылка) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке или в пакетике из полипропиленовой пленки.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

СП ООО «Samarkand England Eco Medical»

Республика Узбекистан, 140163, г. Самарканд, пос. Фархад, 9.

Тел/Факс: +998662307700

Э-почта: info@seem.uz

www.seem.uz