

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEMOXİF 400 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksifloksasin.....400 mg (436.4 mg moksifloksasin hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Mannitol (Mannitol 60).....70.0 mg

Kroskarmelloz sodyum10.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Koyu pembe renkli, bikonveks, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DEMOXİF, duyarlı suşların neden olduğu aşağıdaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu **kronik bronşitin akut alevlenmesinde;**
- *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* 'nin neden olduğu **toplumdan edinilmiş pnömonide;** çoklu ilaç direnci olan suşların* sebep olduğu toplumdan edinilmiş pnömoni de dahil;

* Penisiline dirençli *S. Pneumoniae* suşları gibi çoklu ilaç direnci olan *Streptococcus pneumoniae* ve aşağıdaki antibiyotiklerden iki ya da daha fazlasına karşı dirençli suşlar: penisilin (MİK ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan), 2. jenerasyon sefalosporinler (örn., sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol.

- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu **akut sinüzitte**;
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu **komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında**;
- **Komplike olmayan pelvik inflamatuvar hastalıkta** (salpenjit ve endometrit dahil kadın üst genital kanal enfeksiyonları gibi);
- Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 'nin neden olduğu **komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (diyabetik ayak dahil)**;
- *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides thetaiotaomicron* ya da *Peptostreptococcus* türlerinin neden olduğu **komplike intraabdominal enfeksiyonlarda** (apse gibi polimikrobiyal enfeksiyonlar dahil).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkındaki resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

DEMOXİF için önerilen doz, tüm endikasyonlar için günde bir kez 400 mg'dır (1 film kaplı tablet) ve bu doz aşılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin süresi, endikasyonun şiddetine ya da klinik yanıtı göre belirlenmelidir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için aşağıdaki genel öneriler yapılmaktadır:

Bronşit: Kronik bronşitin akut alevlenmesi, 5 gün

Pnömoni: Toplumdan edinilmiş pnömoni, 10 gün

Sinüzit: Akut sinüzit, 7 gün

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: 7 gün

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ardışık tedavi süresi (intravenöz uygulamayı takiben oral uygulama): 7-21 gün

Komplike olmayan pelvik inflamatuvar hastalık: 14 gün

Komplike intraabdominal enfeksiyonlarda ardışık tedavi (intravenöz uygulamayı takiben oral uygulama): 5-14 gün

Tedavi edilmekte olan endikasyon için tedavi süresi aşılmamalıdır. Moksifloksasin klinik çalışmalarda (komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında) 21 güne varan tedavi süresince araştırılmıştır.

Uygulama şekli:

Film kaplı tablet yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır ve yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dakika/1.73m² dahil) ve hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yeterli veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda moksifloksasinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Diğer:

Etnik gruplarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Moksifloksasine, diğer kinolonlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda
- Gebelik ve emzirme döneminde

- 18 yaşın altındaki hastalarda
- Kinolon tedavisiyle bağlantılı tendon hastalığı/ hasarı öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Hem klinik öncesi araştırmalar hem de insanlar üzerindeki çalışmalarda, moksifloksasine maruz kaldıktan sonra QT uzaması şeklinde kardiyak elektrofizyolojide değişiklikler gözlenmiştir. İlaç güvenliliği nedenlerinden dolayı, moksifloksasin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Doğuştan ya da kazanılmış QT uzaması
- Elektrolit bozuklukları, özellikle de düzeltilmemiş hipokalemi
- Klinik olarak anlamlı bradikardi
- Düşük sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu olan klinik olarak anlamlı kalp yetmezliği
- Semptomatik aritmi öyküsü

Moksifloksasin QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz ayrıca bölüm 4.5).

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, moksifloksasin aynı zamanda ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child Pugh C) hastalarda ve transaminaz düzeyleri normal üst sınırın 5 katından fazla artmış hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bazı durumlarda, ilk uygulamadan hemen sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumda doktor derhal haberdar edilmelidir.

Çok nadir durumlarda anafilaktik reaksiyonlar yaşamı tehdit edici bir şoka kadar ilerleyebilir ve bazı olgularda bu durum ilk uygulamadan sonra meydana gelebilir. Bu durumlarda, DEMOXİF tedavisi kesilmeli ve tıbbi tedavi (örn. şok tedavisi) uygulanmalıdır.

Bazı hastalarda DEMOXİF'in elektrokardiyogramda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir.

Erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda başlangıç QTc aralıkları daha uzun olma eğilimi gösterdiğinden, kadınlar QTc-uzatıcı ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Yaşlı hastalar da QT aralığı üzerindeki ilaca bağlı etkilere daha duyarlı olabilirler.

QT uzamasının boyutu, artan ilaç konsantrasyonlarıyla artabileceğinden, önerilen doz ve infüzyon hızı (60 dakikada 400 mg) aşılmamalıdır. Bununla birlikte pnömoni şikayeti olan hastalarda moksifloksasin plazma konsantrasyonları ile QTc uzaması arasında hiçbir korelasyon gözlemlenmemiştir. QT uzaması torsades de pointes de dahil olmak üzere ventriküler aritmiler açısından bir risk artışına neden olabilir. 9000' den fazla hastanın katıldığı klinik çalışmalarda, moksifloksasin tedavisi sırasında QTc uzamasına atfedilebilecek hiçbir kardiyovasküler morbidite ya da mortalite izlenmemiştir ancak belirli bazı predispozan tablolar ventriküler aritmi riskini artırabilmektedir.

Dolayısıyla, klinik deneyim bulunmamasına bağlı olarak, aşağıdaki hasta gruplarında moksifloksasin tedavisinden kaçınılmalıdır:

- QT aralığı uzaması olduğu bilinen hastalar,
- Düzeltilmemiş hipokalemisi olan hastalar,
- Sınıf IA (örn, kinidin, prokainamid) ya da sınıf III (örn, amiodaron, sotalol) antiaritmik ajan kullanan hastalar.

Aşağıdaki koşullarda, DEMOXİF'in QT aralığı üzerindeki ilave etkisi dışlanamadığı için, dikkatle kullanılması önerilmektedir:

- Sisaprid, eritromisin, antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar gibi QT aralığını uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavi uygulanan hastalar,
- Klinik açıdan anlamlı bradikardi, akut miyokard iskemisi gibi devam eden proaritmik tabloları olan hastalar,
- Karaciğer sirozu olan hastalar; çünkü bu hastalarda önceden mevcut olan QT uzaması dışlanamaz.
- QTc 'yi uzatan ilaçlara daha duyarlı olabilen kadın ve yaşlı hastalar.

Potasyum düzeylerini azaltabilen ilaçlar, DEMOXİF alan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

DEMOXİF ile potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine (ölümcül olgular da dahil) yol açan fulminan hepatit olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, karaciğer yetmezliğine ilişkin semptomlar ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce ivedilikle doktorlarına başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

DEMOXİF ile Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi bülloz deri reaksiyonu olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, deri ve/veya mukozada reaksiyonlar ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce ivedilikle doktorlarıyla temasa geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Kinolon tedavisi ile nöbetler görülebilir. Nöbetlere eğilim yaratabilen ya da nöbet eşğini düşürebilen santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

DEMOXİF'i de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla antibiyotik ilişkili kolit bildirilmiştir. Bu nedenle, DEMOXİF kullanımıyla ilişkili ciddi diyare gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Bu klinik durumda hemen uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Ciddi diyare gelişen hastalarda peristaltizmi inhibe eden ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Moksifloksasini de içeren kinolon tedavisiyle, özellikle yaşlı hastalarda ya da aynı zamanda kortikosteroidlerle tedavi edilmekte olan kişilerde tendon enflamasyonu ve rüptür görülebilir; tedavinin sonlanmasından aylar sonrasında meydana gelmiş olan vakalar bildirilmiştir. İlk ağrı ya da enflamasyon belirtisinde, tedavi kesilmeli ve etkilenen ekstremiteler dinlendirilmelidir.

Florokinolonlarla tedavi gören hastalarda, konvülsiyonlar ve intrakraniyal basınçta artış (psödötümör serebri dahil) bildirilmiştir.

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa DEMOXİF'i dikkatle kullanılmalıdır, çünkü dehidrasyon böbrek yetmezliği riskini artırabilir.

Görme bozukluğu ya da gözlerle ilgili herhangi bir sorun ortaya çıkarsa, hemen bir göz doktoruna başvurulmalıdır.

Işığa duyarlılık: Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte özel olarak düzenlenmiş prelinik ve klinik çalışmalarda, moksifloksasin ile ışığa duyarlılık reaksiyonları gözlenmemiştir. Ayrıca, pazara verildiğinden bu yana da, moksifloksasinin ışığa duyarlılık reaksiyonlarına yol açtığı yönünde bir klinik veri

bulunmamaktadır. Yine de, hastalara şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Aile öyküsünde ya da halihazırda glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar kinolonlar ile tedavide hemolitik reaksiyonlara eğilimlidirler. Bu nedenle, DEMOXİF bu hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

İntravenöz tedavinin gerekli görüldüğü komplike pelvik inflamatuvar hastalığı olanlarda (pelvik apse veya tüp - yumurtalıklarla ilişkili komplike enfeksiyonlar), DEMOXİF 400 mg film kaplı tablet tedavisi önerilmemektedir.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar noromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post-marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar, florokinolon kullanımından kaçınmalıdır.

Metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde moksifloksasin kullanımı önerilmez. MRSA'dan kaynaklandığı belirlenen veya MRSA enfeksiyonu olduğundan şüphe edilen enfeksiyonlarda, uygun antibiyotiklerle tedaviye başlanmalıdır. (bkz. Bölüm 5.1).

Moksifloksasinin *in vitro* aktivitesi, mikobakteriyel türlerin büyümelerini baskılayarak *Mycobacterium* kültür testleri ile etkileşebilir. Bu nedenle DEMOXİF kullanmakta olan hastalardan alınan kültürlerde yanlış negatif sonuçlar görülebilir.

Moksifloksasin de dahil olmak üzere, kinolon grubu antibiyotikleri kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olabilen duyuusal veya duyuusal-motor polinöropati vakaları bildirilmiştir. DEMOXİF tedavisi almakta olan hastaların ağrı, yanma veya batma hissi, uyuşukluk veya güçsüzlük gibi nöropati semptomlarının ortaya çıkması durumunda, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bilgilendirmeleri önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Moksifloksasin de dahil olmak üzere kinolon tedavisi uygulanan hastalarda psikiyatrik reaksiyonlar görülebilir. Bu durum ilk uygulama sonrasında bile ortaya çıkabilir. Çok nadir vakalarda, ortaya çıkan depresyon veya psikotik reaksiyonlar intihar düşüncesi ve intihar teşebbüsü gibi kendine zarar verme davranışına kadar ilerleyebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Böyle bir reaksiyonun ortaya çıkması durumunda, DEMOXİF tedavisine son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Psikoza olan hastalarda veya psikiyatrik hastalık hikâyesi olanlarda DEMOXİF dikkatle kullanılmalıdır.

Florokinolonlara dirençli *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonlarının yaygın ve artan prevalansı nedeniyle, etkenin florokinolonlara dirençli *N. gonorrhoeae* olmadığı saptanmadığı sürece, pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinde DEMOXİF ile monoterapiden kaçınılmalıdır. Eğer etkenin florokinolonlara dirençli *N. gonorrhoeae* olup olmadığı belirlenemiyorsa, ampirik moksifloksasin tedavisine *N. gonorrhoeae* 'ya karşı etkili olduğu bilinen uygun bir antibiyotiğin (örneğin bir sefalosporinin) eklenmesi düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DEMOXİF ile aşağıdaki ilaçlar arasında QT aralık uzaması üzerinde ilave bir etki hariç tutulamaz; sınıf IA antiaritmikler (örn; kinidin, hidrokinidin, disopiramid) ya da sınıf III antiaritmikler (örn; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), nöroleptikler (örn; fenotiyazinler, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), trisiklik antidepresif maddeler, bazı antimikrobiyaller (sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin), bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol, mizolastin) ve diğerleri (sisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil). Bu etki özellikle torsade de pointes gibi yüksek ventriküler aritmi riskine yol açabilir. Bu nedenle bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda DEMOXİF kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Antidiyabetik ilaçlar (örneğin; insülin, gliburid/glibenklamid):

Kinolonlar ve bir antidiyabetik ilacın eşzamanlı uygulandığı hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi gibi kan glukoz değerlerinde bozukluklar bildirilmiş olduğundan, bu ilaçlar ile birlikte kullanıldığı zaman kan glukoz değerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Aşağıdaki maddeler için, DEMOXİF ile klinik açıdan anlamlı bir etkileşimin söz konusu olmadığı kanıtlanmıştır; atenolol, ranitidin, kalsiyum içeren preparatlar, teofilin, oral kontraseptifler, glibenklamid, itrakonazol, digoksin, morfin, probenesid. Bu ilaçlar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Antasitler, mineraller ve multi-vitaminler:

DEMOXİF'in antasitler, mineraller ve multi-vitaminlerle birlikte alınması, bu preparatlarda bulunan çok değerlikli katyonlarla kelat komplekslerinin oluşmasından dolayı, ilacın absorpsiyonunun bozulmasına yol açabilir. Bu da istenilenden önemli oranda daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Dolayısıyla, antasitler, anti-retroviral ilaçlar (örn. didanozin) ve magnezyum, alüminyum, sukralfat, demir ve çinko gibi diğer mineralleri içeren preparatlar, oral moksifloksasin dozu alındıktan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır.

Ranitidin:

Ranitidin ile birlikte uygulama moksifloksasinin absorpsiyonunu değiştirmemiştir. Absorpsiyon parametreleri (C_{maks} , t_{maks} , EAA) son derece benzer olup, mide pH 'sının moksifloksasinin gastrointestinal sistemden alınımı üzerinde bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Kalsiyum destek preparatları:

Yüksek dozda kalsiyum desteği verildiğinde, absorpsiyon hızı çok az düşerken, absorpsiyon boyutu değişmez. Yüksek dozda kalsiyum içeren preparatların moksifloksasin absorpsiyonu üzerindeki etkisinin klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir.

Teofilin:

İn-vitro verilerle uyumlu biçimde, insanlarda, kararlı durumda moksifloksasinin teofilin farmakokinetiği üzerinde ve teofilinin moksifloksasin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır ve bu da, moksifloksasinin sitokrom P450 enzimlerinin 1A2 alt tipleri üzerine etki etmediğini göstermektedir.

Varfarin:

Varfarin ile birlikte tedavi sırasında, protrombin zamanı ve diğer koagülasyon parametreleri üzerinde hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

INR (Uluslararası Normalize Oran) değişiklikleri:

Antibiyotikler (DEMOKİF'i de içeren) ile aynı anda antikoagölan alan hastalarda, antikoagölan aktivitenin arttığı vakalar rapor edilmiştir. Bulaşıcı hastalık (ve eşlik eden iltihabi durum), yaş ve hastanın genel durumu risk faktörleridir. Klinik çalışmalarda moksifloksasin ve varfarin arasında bir etkileşim görölmemesine rağmen, INR izlenmeli ve gerekirse oral antikoagölan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Oral kontraseptifler:

DEMOKİF ile oral kontraseptiflerin ile aynı anda uygulanması ile bir etkileşim görölmemiştir.

İtrakonazol:

İtrakonazolün biyoyararlanımında DEMOKİF ile birlikte kullanıldığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. İtrakonazolle, moksifloksasinin farmakokinetiği değişmemiştir. Moksifloksasin ile birlikte itrakonazolün birlikte kullanılması gerektiğinde, her iki ürün için de doz ayarlamasına gerek yoktur.

Digoksin:

Digoksinin farmakokinetiği moksifloksasin ile, ve moksifloksasinin farmakokinetiği digoksin ile anlamlı ölçüde etkilenmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde tekrarlı dozlardan sonra moksifloksasin, digoksinin C_{maks} 'ını kararlı durumda, EAA ve vadi seviyelerini etkilemeksizin yaklaşık %30 oranında arttırmıştır.

Morfin:

DEMOKİF ile birlikte parenteral morfin uygulaması, moksifloksasinin oral biyoyararlanımını azaltmamıştır, sadece C_{maks} 'ı hafifçe düşürmüştür (%17).

Atenolol:

Atenolölün farmakokinetiği DEMOKİF ile belirgin olarak değişmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulamasını takiben, EAA marjinal düzeyde artmıştır (yaklaşık % 4) ve pik konsantrasyonları % 10 azalmıştır.

Probenesid:

Probenesidin, renal atılım üzerindeki etkisini araştıran bir klinik çalışmada, probenesidin,

moksifloksasinin görünür toplam vücut klerensi ve renal klerensi üzerinde anlamlı herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Aktif kömür:

Aktif kömürün 400 mg oral DEMOXİF ile aynı anda uygulanması, ilacın sistemik yararlanımını, *in-vivo* absorpsiyonu önleyerek %80'den daha fazla azaltmıştır. DEMOXİF 'in aşırı dozda alınması durumunda, absorpsiyonun erken dönemlerinde aktif kömür uygulanması, sistemik ilaç temasının daha fazla artmasını önler.

Gıda ve süt ürünleri:

DEMOXİF 'in absorpsiyonu gıda ve süt ürünlerinin alımı ile değişmemiştir. Dolayısıyla, DEMOXİF gıda alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Moksifloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

DEMOXİF 'in gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. Geri dönüşümlü eklem hasarları kinolon alan çocuklarda görülmüştür, ancak bu etki ilaca maruz kalan fetuslarda görülür şeklinde raporlanmamıştır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel riskleri bilinmemektedir. Dolayısıyla DEMOXİF 'in hamilelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, DEMOXİF 'in de immatüre hayvanların ağırlık taşıyıcı eklemlerinin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Klinik öncesi bulgular, az miktarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. Emziren

kadınlara ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, DEMOXİF 'in emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir .

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan, tavşan ve maymunlarda yapılan üreme araştırmaları, moksifloksasinin plasentadan geçtiğini göstermektedir. Sıçanlarda (oral ve i.v.) ve maymunlarda (oral) gerçekleştirilen araştırmalar, moksifloksasin uygulamasından sonra teratojenite ya da fertilite bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. 20 mg/kg intravenöz doz ile tedavi edilen tavşanlarda iskelet malformasyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları kinolonların iskelet gelişimi üzerindeki etkileri ile tutarlıdır. Maymun ve tavşanlarda, insan terapötik konsantrasyonlarında, düşük insidansında bir artış saptanmıştır. Sıçanlarda, insan terapötik doz aralığındaki plazma konsantrasyonları ile mg/kg bazında önerilen maksimum dozun 63 katı olan dozlarda fetüs ağırlığında azalma, prenatal kayıpta artış, gebelik süresinde hafif bir artış ve bazı erkek ve dişi yavruların spontan aktivitesinde artış gözlenmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksifloksasinin de aralarında bulunduğu florokinolon grubu antibiyotikler, MSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüşe ve göz hastalıklarına neden olabilirler (bkz. Bölüm 4.8)

4.8 İstenmeyen etkiler

400 mg moksifloksasin (oral ve ardışık [i.v./ oral] / sadece i.v. uygulama) ile yapılan tüm klinik araştırmalara dayanan ve CIOMS III sıklık kategorileri ile sınıflandırılan (n=4.583'ü ardışık / intravenoz tedavi çalışmasında olan toplam n=17.951; statü: Mayıs 2010) advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmıştır. "Yaygın" başlığı altında listelenen advers ilaç reaksiyonlarının, bulantı ve diyare hariç görülme sıklıkları %3 'ün altındadır.

Pazarlama sonrası raporlardan derlenen advers ilaç reaksiyonları (Mayıs 2010) *italik olarak* yazılmıştır.

Herbir sıklık grubundaki advers reaksiyonlar ciddiyetlerine göre azalacak şekilde sıralanmıştır.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın	$\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$
Çok seyrek	$< 1/10,000$
Bilinmiyor	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Yaygın: Mikotik süperenfeksiyonlar

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, lökopeni (ler), nötropeni, trombositopeni, trombositemi, protrombin zamanında uzama/ INR artışı

Seyrek: Anormal tromboplastin seviyesi

Çok seyrek: Protrombin seviyesinde artış/ INR azalması, anormal protrombin seviyesi / anormal INR

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, kaşıntı, döküntü, ürtiker, kanda eozinofili

Seyrek: Anafilaktik/ anafilaktoid reaksiyonlar, alerjik ödem/ anjiödem (potansiyel olarak hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil)

Çok seyrek: Anafilaktik/ anafilaktoid şok (potansiyel olarak hayatı tehdit edici)

Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperlipidemi

Seyrek: Hiperglisemi, hiperürisemi

Psikiyatrik Hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete reaksiyonları, psikomotor hiperaktivite/ ajitasyon

Seyrek: Duygusal kararsızlık, depresyon (*çok ender durumlarda intihar fikri/ düşüncesi ya da intihar girişimi gibi potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek*), halüsinasyonlar

Çok seyrek: Kişinin gerçeklerden uzaklaşması, psikotik reaksiyonlar (*intihar fikri/ düşüncesi ya da intihar girişimi gibi potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek*)

Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi/Disestezi, tat bozuklukları (çok nadir vakalarda tat alma hissinin kaybı da dahil), konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, titreme, vertigo, uyku hali

Seyrek: Hipoestezi, koku bozuklukları (koku alma hissinin kaybı da dahil), anormal rüyalar, koordinasyon bozukluğu (özellikle baş dönmesi veya vertigodan kaynaklanan yürüyüş bozuklukları dahil; *çok nadir bazı vakalarda yaralanmaya neden olabilecek düşmelere yol açabilir-özellikle yaşlılarda*), çeşitli klinik görünümde nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, periferik nöropati ve polinöropati

Çok seyrek: Hiperestezi

Göz Hastalıkları

Yaygın olmayan: Görsel bozukluklar (özellikle MSS reaksiyonları esnasında)

Çok seyrek: Geçici görme kaybı (özellikle MSS reaksiyonları esnasında)

Kulak ve İç kulak Hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması, sağırılık da dahil olmak üzere duyma bozuklukları (genellikle geri dönüşlüdür)

Kardiyak ve Vasküler Hastalıklar

Yaygın: Hipokalemili hastalarda QT uzaması

Yaygın olmayan: QT uzaması, palpasyon, taşikardi, vazodilatasyon

Seyrek: Ventriküler taşiaritmiler, senkop, hipertansiyon, hipotansiyon

Çok seyrek: Spesifik olmayan aritmiler, Torsade de Pointes *, Kardiyak arrest*

(*Özellikle klinik olarak anlamlı bradikardi veya akut miyokard iskemisi gibi altta yatan ciddi proaritmik durumları olan hastalarda)

Solunum, Göğüs ve Mediastinal Hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, diyare

Yaygın olmayan: İştah ve yemek yemenin azalması, konstipasyon, dispepsi, gaz şişkinliği, gastroenterit (erozif gastroenterit hariç), amilaz artışı

Seyrek: Disfaji, stomatit, antibiyotik ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde)

Hepato-biliyer Hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon bozukluğu (LDH artışı dahil), bilirubin artışı, gamma-glutamil-transferaz artışı, kanda alkali fosfataz artışı

Seyrek: Sarılık, hepatit (ağırlıklı olarak kolestatik)

Çok seyrek: *Hayati tehlike arz eden karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek fulminan hepatit (ölümcül vakalar dahil)*

Deri ve Derialtı Dokusu Hastalıkları

Çok seyrek: *Stevens-Johnson-Sendromu veya toksik epidermal nekroliz (hayati tehlikeye sebep olabilecek) gibi bülloz deri reaksiyonları*

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker, ciltte kuruma

Kas-iskelet Bozuklukları, Bağ Dokusu ve Kemik Hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit, kas tonusunda artış ve kramp, kas güçsüzlüğü

Çok seyrek: *Tendon rüptürü, artrit, yürüyüş bozukluğu (kas, tendon veya eklem semptomlarından kaynaklanan), Myasthenia gravis şiddetlenmesi*

Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları

Yaygın olmayan: *Dehidrasyon (diyare ya da sıvı alımında azalma sonucunda)*

Seyrek: Böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği (özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda dehidrasyon sonucunda)

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine ilişkin Hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Hasta hissetme, spesifik olmayan ağrı, terleme, infüzyon yerinde (trombo-) flebit

Seyrek: Ödem

Aşağıdaki istenmeyen etkiler iv/oral ardışık tedavi gören hastaların alt grubunda daha sık görülmektedir:

Yaygın: Gama-glutamil transferaz artışı

Yaygın olmayan: Ventriküler taşiaritmiler, hipotansiyon, ödem, antibiyotik ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde), çeşitli klinik görünümünde

nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), halüsinasyonlar, böbrek bozukluğu ve böbrek yetmezliği (özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda dehidrasyon sonucunda)

Diğer florokinolonlar ile tedaviyi takiben çok seyrek olarak görülebilen, moksifloksasin ile tedavi sırasında da meydana gelme olasılığı olan aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir: geçici görme kaybı, hipernatremi, hiperkalsemi, hemoliz, rabdomiyoliz, ışığa duyarlılık reaksiyonları.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere, herhangi bir anlamlı istenmeyen etki görülmezsizin, 10 gün süreyle 1200 mg 'a varan tek dozlar ve 600 mg 'lık tekrarlı moksifloksasin dozları uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, EKG ölçümleriyle birlikte, hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavinin uygulanması önerilmektedir.

Doz aşımı durumunda, oral uygulamadan hemen sonra aktif kömür uygulanması, sistemik ilaç temasının daha fazla artmasını önler.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC kodu: J01MA14

Etki mekanizması

Moksifloksasin, geniş spektrumlu ve bakterisid aktiviteye sahip, 8-metoksi-fluorokinolon türevi bir antibiyotiktir. Moksifloksasin, geniş bir aralıkta yer alan gram-pozitif ve gram-negatif organizmalar, anaeroblar, aside dirençli bakteriler ve *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* ve *Legionella spp.* gibi atipik organizmalara karşı *in-vitro* aktiviteye sahiptir.

Bakterisid etkisi topoizomerez II ve IV 'ün aktivitesini inhibe etmesi sonucu görülür. Topoizomerezlar, DNA topolojisini kontrol eden ve DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonuna yardım eden çok önemli enzimlerdir.

Moksifloksasin, konsantrasyona bağlı bakterisid etkinlik göstermektedir. Minimum bakterisid konsantrasyonlar genellikle minimum inhibe edici konsantrasyonlar ile benzerdir.

Moksifloksasin β -laktam ve makrolide dirençli bakterilere karşı etkilidir. Hayvan enfeksiyon modellerinde gerçekleştirilen araştırmalar, yüksek *in-vivo* aktivitesini kanıtlamıştır.

Direnç

Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları moksifloksasinin antibakteriyel aktivitesini etkilememektedir. Moksifloksasin ile bu ajanlar arasında çapraz direnç yoktur. Plazmid kaynaklı direnç bugüne değin gözlenmemiştir.

C-8'deki metoksi grubu C-8'deki hidrojen grubuna kıyasla, gram (+) bakterilerdeki dirençli mutantlara karşı aktivite artışına ve bu mikroorganizmaların daha düşük oranda selekte edilmesine katkıda bulunmaktadır. C-7 'ye bağlı olan büyük bisikloamin sübstitüentinin varlığı, florokinolon direncinin bir mekanizması olan aktif dışarı akışı önler.

İn-vitro araştırmalar, moksifloksasine karşı direncin çok aşamalı mutasyonlarla, yavaşça geliştiğini göstermiştir. Genel direnç sıklığına çok düşük olduğu (10^{-7} – 10^{-10}) ortaya konulmuştur. Organizmaların moksifloksasin MİK konsantrasyonları altındaki bir konsantrasyona maruz bırakılmaları, moksifloksasinin MİK değerlerinde yalnızca küçük bir artış göstermiştir.

Kinolonlar arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Ancak, diğer kinolonlara dirençli olan bazı gram-pozitif ve anaerobik organizmalar moksifloksasine duyarlıdır.

İnsanlarda barsak florası üzerindeki etki

Gönüllüler üzerinde yapılan iki araştırmada, oral moksifloksasin doz uygulamasından sonra barsak florasında aşağıdaki değişiklikler görölmüştür: *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococci* ve *Klebsiella spp.* 'nin yanı sıra, anaeroblar *Bifidobacterium*, *Eubacterium* ve *Peptostreptococcus* da azalmıştır. Bu değişiklikler iki hafta içinde normale dönmüştür. *Clostridium difficile* toksini saptanmamıştır.

İn-vitro Duyarlılık Verileri

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Gram- pozitif bakteriler		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *; birçok ilaca dirençli <i>streptococcus pnömoniae</i> suşları dahil penisilin ve makrolide dirençli suşlar ve aşağıdaki antibiyotiklerden iki veya daha fazlasına dirençli olan suşlar dahil: penisilin (MIK ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), 2. kuşak sefalosporinler (ör., sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfometoksazol		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grup A) *		
<i>Streptococcus milleri</i> grup (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, ve <i>S. intermedius</i> *)		
<i>Streptococcus viridans</i> grup (<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> (metisiline duyarlı suşlar) *		<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin/ ofloksasine dirençli suşlar) ⁺
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok suşlar (<i>Staphylococcus S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , stafilocok <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>)		Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok suşlar (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>)
	<i>Enterococcus faecalis</i> *	

	(sadece vankomisin, gentamisine duyarlı suşlar)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	

*/** Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.
+ DEMOXİF metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.
MRSA 'nın etken olduğu veya etken olmasından şüphelenildiği enfeksiyonlarda tedaviye uygun bir antibiyotikle başlanmalıdır.

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Gram- negatif bakteriler		
<i>Haemophilus influenzae</i> (β laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (β laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter</i> türleri (<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 gonorrhoea</i> **	
	<i>Providencia</i> türleri (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	

*/** Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Anaeroblar		
	<i>Bacteroides</i> sp (<i>B. fragilis</i> *, <i>B. distasoni</i> *, <i>B. thetaiotaomicron</i> *, <i>B. ovatus</i> *, <i>B. uniformis</i> *, <i>B. vulgaris</i> *)	
<i>Fusobacterium</i> spp		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. *	
<i>Porphyromonas</i> spp		
<i>Prevotella</i> spp		
<i>Propionibacterium</i> spp.		
	<i>Clostridium</i> türleri	

*/** Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Atipik organizmalar		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> **		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalum</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnettii</i>		

*/** Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

Edinilmiş direncin sıklığı belirli bazı türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilmektedir. Özellikle ağır enfeksiyonları tedavi ederken, organizmaların dirençleri hakkında yerel bilgi gereklidir. Yukarıdaki bilgiler, bir organizmanın moksifloksasine duyarlı olma olasılığına ilişkin bir kılavuz olarak verilmektedir.

Tek doz 400 mg moksifloksasinin intravenöz ve oral uygulamalarında, farmakokinetik ve farmakodinamik temsil parametrelerinin karşılaştırması:

Hastane tedavisi gerektiren hastalarda EAA/MIK₉₀ parametrelerinin 125'den daha büyük ve C_{max}/MIK₉₀=8-10 olması, klinik iyileşmenin öngörücüsüdür. Ayaktan tedavi olan hastalarda, bu yedek parametreler genellikle daha küçüktür, örn. EAA/MIK₉₀ > 30-40.

Aşağıdaki tablo, 400 mg moksifloksasinin intravenöz ve oral uygulaması için tek doz verilerinden hesaplanan ilgili farmakokinetik/farmakodinamik yedek parametreleri göstermektedir:

Uygulama yolu	İntravenöz		Oral	
	EAA [saat]	C _{max} /MIK ₉₀ ^{a)}	EAA [saat]	C _{max} /MIK ₉₀
MIK ₉₀ 0.125 mg/L	313	32.5	279	23.6
MIK ₉₀ 0.25 mg/L	156	16.2	140	11.8
MIK ₉₀ 0.5 mg/L	78	8.1	70	5.9

^{a)} 1 saatlik enfüzyon

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim ve biyoyararlanım:

Oral uygulamayı takiben, moksifloksasin hızla ve hemen hemen tamamen absorbe olur. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %91 'dir.

50-1200 mg arasında tek dozdan sonra ve 10 gün süreyle günlük 600 mg'a kadar dozlarda farmakokinetik lineerdir. Kararlı duruma 3 gün içinde ulaşılır. 400 mg 'lık bir oral dozu takiben, 3.1 mg/l 'lik pik konsantrasyonlara 0.5 - 4 saat içinde ulaşılır. Kararlı durumda (günde bir kez 400 mg) pik ve taban plazma konsantrasyonları sırasıyla 3.2 ve 0.6 mg/l olarak saptanmıştır.

Moksifloksasinin gıdalarla birlikte alınması, pik konsantrasyonlara ulaşma süresini yaklaşık 2 saat uzatır ve pik konsantrasyonları yaklaşık %16 oranında hafifçe düşürür. Kinolonların antimikrobiyel etkinliğinin önceden tahmin edilmesinde en yok EAA (eğri altındaki alan

“AUC”) / MİK önemli olduğundan bu etki klinik olarak anlamlı değildir. Absorpsiyonun derecesi değişmemiştir. Dolayısıyla, moksifloksasin yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

Moksifloksasin ekstravasküler alanlara son derece hızla bir dağılım göstermektedir. EAA ($EAA_{norm} = 6 \text{ kg*saat/l}$) ile ifade edilen ilaca maruz kalma düzeyi yüksektir; sabit durumda dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 2 l/kg 'a varır. Tükürükte, plazmadakinden daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşılabilir. *İn-vitro* ve *ex-vivo* deneylerde, 0.02 - 2 mg/l aralığındaki proteine bağlanma oranı, ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %45'tir. Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır. Bu değer düşük olmasından dolayı, yüksek serbest pik konsantrasyonları > 10 x MİK görülür.

Moksifloksasin akciğerde (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar, biyotik doku), sinüslerde (maksiller ve etmoid sinüs, nazal polip) ve enflamasyonlu lezyonlarda (blister sıvısı) yüksek konsantrasyonlara ulaşır; buralarda plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonlar oluşur. interstisyel vücut sıvılarında (tükürük, intramüsküler, subkutan) yüksek serbest ilaç konsantrasyonları görülür. Ayrıca, abdominal doku ve sıvılarda ve kadın genital kanalında da yüksek ilaç konsantrasyonları tespit edilmiştir.

400 mg tek dozun oral uygulamasını takiben insan dokularında bulunan pik konsantrasyonları (geometrik ortalama):

Doku	Konsantrasyon	Plazma oranı
Plazma	3.1 mg/L	--
Tükürük	3.6 mg/L	0.75-1.3
Kabarcık sıvısı	1.6 ¹ mg/L	1.7 ¹
Bronşiyel mukoza	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Alveolar Makrofajlar	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Epitelyum tabaka sıvısı	20.7 mg/L	5-7
Maksiler sinüs	7.5 mg/kg	2.0
Etmoid sinüs	8.2 mg/kg	2.1
Nazal polip	9.1 mg/kg	2.6
İnterstisyel sıvı	1.0 ² mg/L	0.8-1.4 ^{2,3}

¹ Uygulamadan 10 saat sonra,

² Bağlanmamış konsantrasyon

³ Dozdan sonra 3 saatten 36 saate kadar

Biyotransformasyon:

Moksifloksasin Faz II biyotransformasyona uğrar ve değişmemiş ilaç ve bir sulfo-bileşiği (M1) ve bir glukuronid (M2) formunda böbrek ve safra/ feçes yollarıyla atılır. M1 ve M2 insanlarda ilgili tek metabolitler olup, her ikisi de mikrobiyolojik olarak inaktiftir.

Ne *in-vitro*, ne de faz I klinik çalışmalarında, sitokrom P-450 enzimlerini kapsayan faz I biyotransformasyona uğrayan diğer ilaçlarla herhangi bir metabolik farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Uygulama yolundan bağımsız olarak, M1 ve M2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ana ilaçtan daha düşüktür. Preklinik çalışmalarda her iki metabolit de ele alınmış, böylelikle güvenlik ve tolerabiliteye yönelik potansiyel etkileşimler ekarte edilmiştir.

Eliminasyon:

Moksifloksasinin eliminasyonu, yaklaşık 12 saatlik bir ortalama terminal yarılanma ömrü ile plazmadan gerçekleşmektedir. 400 mg 'lık tek dozu takiben ortalama görünür toplam vücut klerensi 179 - 246 ml/dakika arasında değişmektedir. Renal klerens yaklaşık 24 – 53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübuler reabsorpsiyonunu düşündürmektedir. Ranitidin ve probenesid ile birlikte uygulama ilacın renal klerensini değiştirmemiştir.

Ana bileşiğin kütle dengesi ve moksifloksasinin faz II metabolitleri, uygulama yolundan bağımsız olarak, oksidatif metabolizma verileri bulunmaksızın, yaklaşık %96-98'lik reabsorpsiyon göstermektedir. Eliminasyon yollarına göre (renal, renal olmayan, metabolik, metabolik olmayan gibi) kütle dengesinin detaylı incelenmesi ve uygulama yolu aşağıdaki tabloda verilmiştir:

400 mg 'lık tek dozun reabsorpsiyonu (aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD))

	Moksifloksasin	Sulfo-bileşiği (M1)	Glukuronid (M2)	Σ
İdrar p.o.	19.4 \pm 1.2	2.5 \pm 0.6	13.6 \pm 2.8	35.4 \pm 1.8
Dışkı p.o.	25.4 \pm 3.1	35.5 \pm 3.2	-	60.9 \pm 5.1
Σ p.o. (n=6)	44.8 \pm 3.3	37.9 \pm 3.6	13.6 \pm 2.8	96.3 \pm 4.3

İdrar i.v.	21.9 ± 3.6	2.5 ± 0.9	13.8 ± 2.0	38.1 ± 2.1
Dışkı i.v.	25.9 ± 4.3	34.4 ± 5.6	-	60.2 ± 9.2
Σ i.v. (n=5)	47.8 ± 7.2	36.8 ± 5.9	13.8 ± 2.0	98.4 ± 10.5

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

50-1200 mg arasında tek dozdan sonra ve 10 gün süreyle günlük 600 mg'a kadar dozlarda farmakokinetik doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Etnik gruplar arasında farklılıklar:

Beyaz, Japon, Siyah ve diğer etnik gruplarda olası etnik farklılıklar incelenmiştir. Farmakokinetik açıdan klinik olarak anlamlı herhangi bir etnik farklılık saptanamamıştır.

Cinsiyet:

Moksifloksasinin farmakokinetiğinde (EAA ve C_{maks}) erkek ve kadın denekler arasında % 33 farklılık vardır. İlacın absorpsiyonu cinsiyetten etkilenmemiştir. EAA and C_{maks} 'daki bu farklılıklar, cinsiyete değil vücut ağırlığındaki farka bağlanmıştır. Bunlar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hafif ve şiddetli karaciğer bozukluğu (Child Pugh A-C) olan hastaların moksifloksasin plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllüler veya normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Karaciğer sirozu olan hastalarda kullanım için Uyarılar bölümüne bakınız.)

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Moksifloksasin farmakokinetiği böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1.73m² dahil) ile ve hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında anlamlı olarak değişmemektedir.

Yaşlılar:

Moksifloksasinin farmakokinetiği yaştan etkilenmemektedir.

Çocuklar ve adölesanlar hastalar:

Moksifloksasin farmakokinetiği pediatrik hastalarda araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, moksifloksasin için de başlıca toksikolojik hedef organlar hematopoetik sistem (köpek ve maymunlarda kemik iliğinin hiposelülaritesi), merkezi sinir sistemi (maymunlarda konvülsiyonlar) ve karaciğer (sıçan, köpek ve maymunlarda yüksek karaciğer enzimleri, tek hücre nekrozu) olmuştur. Bu değişiklikler sıklıkla, yalnızca yüksek moksifloksasin dozlarından sonra ya da uzun süren tedaviden sonra görülmüştür.

Köpeklerde yapılan bir lokal tolerabilite çalışmasında, moksifloksasin intravenöz olarak uygulandığında lokal intolerabilite işaretleri görülmemiştir. İntraarteriyel enjeksiyondan sonra, periarteriyel yumuşak dokuyu kapsayan inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir, ki bu da moksifloksasinin intraarteriyel olarak uygulanmasından kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

Karsinojenite, Mutajenite

Her ne kadar moksifloksasinin karsinojenik potansiyelini belirlemeye yönelik konvansiyonel uzun süreli araştırmalar yapılmasa da, ilaç bir dizi *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksisite testine tabi tutulmuştur. Ayrıca, sıçanlarda insan karsinogenezi için hızlandırılmış bir biyolojik tayin (başlatma/ilerletme testi) yapılmıştır. Ames testinin 4 suşunda, Çin hamsteri over hücrelerindeki HPRT mutasyon testinde ve sıçan primer hepatositlerindeki UDS testinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Diğer kinolonlarla olduğu gibi, TA 102 ile Ames testi pozitif olmuş ve Çin hamsteri v79 hücrelerindeki *in-vitro* test yüksek konsantrasyonlarda (300 mcg/ml) kromozom anormallikleri göstermiştir. Bununla birlikte, farelerde yapılan *in-vivo* mikronükleus tayini negatif olmuştur. Bir diğer *in-vivo* test, farelerdeki dominant letal testi de negatif olmuştur. Negatif *in-vivo* sonuçların genotoksisite açısından *in-vivo* durumu yansıttığı sonucuna varılmıştır. Sıçanlarda yapılan bir başlatma/ilerletme testinde herhangi bir karsinojenite kanıtı bulunmamıştır.

Fototoksisite

Moksifloksasin son derece fotostabil olup, yok düşük bir fotogenotoksisite potansiyeline sahiptir. *In-vitro* ve hayvan modellerinde moksifloksasinin, fototoksisite ve fotogenotoksisite indüklenme yönüyle, tüm diğer kinolonlardan daha düşük potens gösterdiği düşünülmektedir. Bazı kinolonların ultraviyole ışığa maruz bırakılmış farelere eş zamanlı olarak uygulandıklarında UV -A kaynaklı fotokarsinojenite etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Moksifloksasin ile herhangi bir fotokarsinojenite araştırması yapılmamıştır. Fototoksik potansiyelin bulunmaması, gönüllülerde yapılan bir Faz I araştırmada doğrulanmıştır.

EKG

Yüksek konsantrasyonlarda, moksifloksasin kalbin gecikmiş rektifiye edici potasyum akımını inhibe eder ve dolayısıyla QT aralığının uzamasına yol açabilir. Köpeklerde ≥ 16 mg/l plazma konsantrasyonlarına yol ayan ≥ 90 mg/kg 'lık oral dozlar kullanılarak yapılan toksikoloji araştırmalarında QT uzamaları saptanmış ancak aritmi saptanmamıştır. Ancak insan dozunun 50 kat üzerinde (>300 mg/kg) olan ve ≥ 200 mg/l 'lik plazma konsantrasyonlarına (intravenöz uygulamadan sonra terapötik düzeyin 30 katından fazla) yol açan çok yüksek kümülatif intravenöz uygulamadan sonra geri dönüşümlü, ölümcül olmayan ventrikül aritmileri görülmüştür.

Okülotoksisite

Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan toksisite çalışmalarında (6 aya kadar tekrarlı dozlar ile) okülotoksik riske ilişkin herhangi bir belirti görülmemiştir. Köpeklerde, ≥ 20 mg/l plazma konsantrasyonları oluşturan yüksek dozlarda (≥ 60 mg/kg) elektoretinogramda değişiklikler ve izole vakalarda retina atrofisi görülmüştür.

Artrotoksisite

Kinolonların immatür hayvanlarda major diartoidal eklemlerin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Moksifloksasinin juvenil köpeklerde eklem toksisitesine neden olan en düşük dozu, mg/kg bazında, önerilen maksimum terapötik dozun dört katı (400 mg/50 kg kişi) ve plazma konsantrasyonları önerilen terapötik dozdakinden iki ila üç kat daha yüksek bulunmuştur.

Üreme toksisitesi

Sıçan, tavşan ve maymunlarda yapılan üreme araştırmaları, moksifloksasinin plasentadan geçtiğini göstermektedir. Sıçanlarda (oral ve i.v.) ve maymunlarda (oral) gerçekleştirilen araştırmalar, moksifloksasin uygulamasından sonra teratojenite ya da fertilitte bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. 20 mg/kg intravenöz doz ile tedavi edilen tavşanlarda iskelet malformasyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları kinolonların iskelet gelişimi üzerindeki etkileri ile tutarlıdır ("Gebelik ve laktasyon" bölümüne bakınız). Maymun ve tavşanlarda, insan terapötik konsantrasyonlarında, düşük insidansında bir artış saptanmıştır. Sıçanlarda, insan terapötik doz aralığındaki plazma konsantrasyonları ile mg/kg bazında önerilen maksimum dozun 63 katı olan dozlarda fetüs ağırlığında azalma, prenatal

kayıpta artış, gebelik süresinde hafif bir artış ve bazı erkek ve dişi yavruların spontan aktivitesinde artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek Tablet:

Mannitol (Mannitol 60),

Kroskarmelloz Sodyum (Akdisol),

Kolloidal Silikon Dioksit (Aerosil 200),

Povidon K30,

Mikrokristalin Selüloz Tip 112 (Avisel PH 112)

Magnezyum stearat,

Kaplama: (Opadry II 85F250020 Kırmızı)

Titanyum Dioksit,

Sarı Demir Oksit,

Talk,

Demir Oksit Kırmızısı,

Polivinil Alkol-Kısmen Hidrolize Olmuş,

Makrogol/PEG 3350,

FD&C Blue 2 İndigo Karmin Alüminyum Lake,

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Al blister

5, 7 ve 10 Film Tabletten oluşan blister ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.

Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

241/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ