

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTILMASI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLENMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR

- DEMOXİF de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
 - Tendinit ve tendon yırtılması
 - Periferal nöropati
 - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda DEMOXİF kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- DEMOXİF de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda DEMOXİF kullanımından kaçınılmalıdır.
- DEMOXİF'in de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
 - Akut bakteriyel sinüzit
 - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEMOXİF 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksifloksasin..... 400 mg (436,4 mg moksifloksasin hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

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 dahil florokinolonlar, akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi istenmeyen etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

Antibakteriyel ilaçların doğru kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır. DEMOXİF, yalnızca duyarlı bakterilerin yol açtığı kanıtlanmış ya da bu konuda ciddi şüphe bulunan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır.

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 mcg/ml olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* 'nın 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 mcg/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*, *Bacteriodes 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 klirensi ≤ 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).

Geriatrik 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

Epidemiyolojik alışmalar, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı popülasyonda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir.

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu teşhisi konulan hastalarda, aort anevrizması ve diseksiyonu için diğer risk faktörlerini ya da predispozan durumları içeren hastalarda (örn. Marfan sendromu, vasküler Ehlers-Danlos sendromu, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, hipertansiyon, bilinen ateroskleroz) sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Tendinit ve tendon rüptürü, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar

DEMOXİF dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferal sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu reaksiyonlar, DEMOXİF başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda DEMOXİF derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda DEMOXİF dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde ancak daha önceki tedavilerin başarısız olması veya alternatif oral tedavilerin bulunmaması durumunda kullanılmalıdır.

QTc aralığının uzaması ve potansiyel olarak QTc uzaması ile ilişkili klinik durumlar

Bazı hastalarda DEMOXİF'in elektrokardiyogramda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir. Klinik çalışma programında elde edilen EKG'lerin analizlerinde, moksifloksasinle QTc uzaması 6 milisaniye \pm 26 milisaniye, başlangıçla karşılaştırıldığında %1,4 olmuştur. 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.

Potasyum düzeylerini azaltabilen ilaçlar, DEMOXİF alan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

DEMOXİF, akut miyokardiyal iskemi veya QT uzaması gibi, devam eden proaritmik rahatsızlıkları olan hastalarda (özellikle kadınlar ve yaşlı hastalar) dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu durum ventriküler aritmiler (torsades de pointes de dahil olmak üzere) ve kardiyak arrest riskinde artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.3). QT uzamasının boyutu, artan ilaç konsantrasyonlarıyla artabileceğinden, önerilen doz aşılmamalıdır.

DEMOXİF ile tedavi sırasında kardiyak aritmi belirtileri oluşursa, tedavi durdurulmalı ve EKG çekilmelidir.

Hipersensitivite/alerjik reaksiyonlar

Moksifloksasin da dahil olmak üzere florokinolonlar için ilk uygulamadan sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar yaşamı tehdit edici bir şoka kadar ilerleyebilir ve bu durum ilk uygulamadan sonra bile meydana gelebilir. Şiddetli hipersensitivite reaksiyonlarının klinik seyirinde DEMOXİF tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi (örn. şok tedavisi) başlatılmalıdır.

Şiddetli karaciğer hastalıkları

DEMOXİF ile potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine (ölümcül olgular da dahil) yol açan fulminan hepatit olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda, sarılık, koyu renkli idrar, kanama eğilimi veya hepatik ensefalopati ile ilişkili hızla gelişen asteni gibi fulminan hepatik

hastalığın belirti ve semptomları gelişirse tedaviye devam etmeden önce doktorlarına başvurularını konusunda bilgilendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği endikasyonlarının oluşması durumunda, karaciğer fonksiyon testleri/araştırmaları yapılmalıdır.

Şiddetli büllöz deri reaksiyonları

Moksifloksasin ile Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi büllöz 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.

Nöbet eğilimli hastalar

Kinolonların nöbetleri tetiklediği bilinmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları olan hastalarda veya nöbetlere eğilim yaratabilen ya da nöbet eşiğini düşürebilen diğer risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Nöbet durumunda DEMOXİF tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Kolit dahil antibiyotik ilişkili diyare

DEMOXİF'i de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla, psödomembranöz kolit ve *Clostridium difficile* ilişkili diyare dahil antibiyotik ilişkili diyare ve antibiyotik ilişkili kolit bildirilmiştir ve şiddeti orta derecede diyare ile ölümcül kolit aralığında değişebilir. Bu nedenle, antibiyotik ilişkili diyare ve antibiyotik ilişkili kolit gelişmesi ya da bundan şüphe edilmesi durumunda, DEMOXİF dahil antibakteriyel ajanlarla devam tedavi durdurulmalı ve hemen uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Ayrıca bulaşma riskini azaltmak için uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Ciddi diyare gelişen hastalarda peristaltizmi inhibe eden ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Tendon enflamasyonu, tendon rüptürü

Moksifloksasini de içeren kinolon tedavisiyle, kişilerde tedavi başlangıcından sonraki 48 saat içinde bile gelişebilen tendon enflamasyonu ve rüptür (özellikle aşıl tendonu) görülebilir; tedavinin sonlanmasından aylar sonrasında meydana gelmiş olan vakalar bildirilmiştir. Tendinit ve tendon rüptürü riski yaşlı hastalarda ve eşzamanlı olarak kortikosteroid kullanan hastalarda artmaktadır. İlk ağrı ya da enflamasyon belirtisinde, tedavi kesilmeli ve etkilenen ekstremiteler dinlendirilmeli ve etkilenen tendonun uygun tedavisine başlanması için (örneğin immobilizasyon) hastalar derhal doktora başvurmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalar

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

Görme bozuklukları

Görme bozukluğu ya da gözlerle ilgili herhangi bir sorun ortaya çıkarsa, hemen bir göz doktoruna başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.7 ve 4.8).

Işığa duyarlılık:

Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmalar, moksifloksasin'in ışığa duyarlılığa neden olma riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Yine de, DEMOXİF ile tedavi sırasında hastalara şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

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.

Pelvik inflamatuvar hastalığı olan hastalar

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.

Pelvik inflamatuvar hastalığı florokinolona dirençli *Neisseria gonorrhoeae* sebebiyle oluşabilir. Dolayısıyla böyle durumlarda, moksifloksasin dirençli *Neisseria gonorrhoeae*'nin engellenmesi mümkün olmuyorsa, başka bir uygun antibiyotikle (örn. sefalosporin) eş zamanlı olarak ampirik moksifloksasin uygulanmalıdır. Tedavinin 3 gün sonrasında klinik iyileşme sağlanmamışsa, tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü 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 kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

MRSA enfeksiyonu olan hastalar

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

Biyolojik testlerle etkileşim

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.

Özel komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar

Ciddi yanık enfeksiyonlarında, fasit ve osteomyelitli diyabetik ayak enfeksiyonlarında intravenöz moksifloksasin tedavisinin klinik etkililiği kanıtlanmamıştır.

Periferal nöropati

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).

Psikiyatrik reaksiyonlar

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.

Disglisemi

Tüm florokinolonlarda olduğu gibi, moksifloksasin ile hipoglisemi ve hiperglisemi dahil olmak üzere kan glukoz düzeyinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir. Moksifloksasin tedavisi alan hastalarda disglisemi ağırlıklı olarak eşzamanlı oral hipoglisemik ilaç (örn. sülfonilüre) veya insülin tedavisi alan yaşlı diyabetik hastalarda ortaya çıkmıştır. Diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon

Genç hayvanlarda kıkırdaktaki advers etkilere bağlı olarak (Bkz. bölüm 5.3), çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda DEMOXİF kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle etkileşimler

Moksifloksasin'in QT aralığının uzamasındaki ilave etkisi ve QTc aralığını uzatabilen diğer tıbbi ürünler gözardı edilemez. Bu durum torsade de pointes dahil ventriküler aritmi riskinde artışa neden olabilir. Dolayısıyla DEMOXİF'in aşağıdaki tıbbi ürünlerden herhangi biriyle kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Sınıf IA antiaritmikler (örn; kinidin, hidrokinidin, disopiramid)

Sınıf III antiaritmikler (örn; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),

Antipsikotikler (örn; fenotiyazinler, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),

Trisiklik antidepresan ilaçlar,

Bazı antimikrobiyaller (sakinavir, sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin),

Bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol, mizolastin)

Diğerleri (sisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

DEMOXİF potasyum seviyelerini düşürmek için ilaç kullanan hastalarda (örn. loop ve tiazid tipi diüretikler, laksatifler ve lavmanlar (yüksek dozlarda), kortikosteroidler, amfoterisin B) veya klinik olarak anlamlı bradikardi ile ilişkili ilaç kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Diyabetik gönüllülerle gerçekleştirilen çalışmalarda, oral moksifloksasinin glibenklamid ile eşzamanlı kullanımı, glibenklamid pik plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %21'lik bir düşüşle sonuçlanmıştır. Glibenklamid ile moksifloksasinin kombinasyonu teorik olarak orta şiddette ve geçici hiperglisemi ile sonuçlanabilir. Bununla beraber, glibenklamidde gözlenen farmakokinetik değişiklikler farmakodinamik parametrelerde (kan şekeri, insülin) değişikliklere yol açmamıştır. Dolayısıyla moksifloksasin ve glibenklamid arasında klinik açıdan bir etkileşim gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalar aşağıdaki maddelerin, moksifloksasin ile birlikte kullanımını takiben bir etkileşimin olmadığını göstermiştir: ranitidin, kalsiyum içeren preparatlar, teofilin, siklosporin, oral kontraseptifler, itrakonazol, parenteral yoldan uygulanan morfin, probenesid. İnsan sitokrom P450 enzimleri ile gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar bu bulguları desteklemektedir. Bu sonuçlar dikkate alındığında sitokrom P450 enzimleri yoluyla bir metabolik etkileşim olası değildir.

Antasitler, mineraller ve multi-vitaminler:

Bivalan ve Trivalan katyonlar içeren ajanlarla (magnezyum veya alüminyum içeren antasitler, didanozin tabletler, sukralfat ve demir ve çinko içeren ajanlar), oral moksifloksasin alımı arasında yaklaşık 6 saatlik bir zaman aralığı uygulanmalıdır.

INR (Uluslararası Normalize Oran) değişiklikleri:

Antibakteriyel ajanlar kullanan (özellikle florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler) alan hastalarda, antikoagülan aktivitenin arttığını gösteren çok sayıda vaka rapor edilmiştir. Bulaşıcı hastalık (ve eşlik eden iltihabi durum), yaş ve hastanın genel durumu risk faktörleridir. Bu koşullar altında, INR bozukluğuna enfeksiyonun mu yoksa tedavinin mi neden olduğunu değerlendirmek zordur. Önleyici tedbir INR'nin daha sık izlenmesi olacaktır. Gerekirse oral antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Aktif kömür:

Aktif kömürün 400 mg oral moksifloksasin ile aynı anda uygulanması, ilacın sistemik yararlanımını, *in-vivo* absorpsiyonu önleyerek %80'den daha fazla azaltmıştır. Bu sebeple bu iki ilacın eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (aşırı doz vakaları dışında, aynı zamanda bkz. Bölüm 4.9)

Gıda ve süt ürünleri:

Moksifloksasin'in gıda ve süt ürünleri ile klinik açıdan bir etkileşimi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda moksifloksasin'in etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kategorisi: C

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

Moksifloksasin'in gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. İmmatüre hayvanlarda florokinolonların ağırlık taşıyıcı eklemlerin kırıkdağlarında hasar oluşturmaya ilişkin deneysel risk ve bazı florokinolonları kullanan çocuklarda geri dönüşümlü eklem hasarları sebebiyle, DEMOXİF hamile kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde veya emziren kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Klinik öncesi bulgular, az miktarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. İnsanlara ilişkin veri mevcut bulunmadığından ve immatüre hayvanlarda florokinolonların ağırlık taşıyıcı eklemlerin kırıkdağlarında hasar oluşturmaya ilişkin deneysel risk sebebiyle DEMOXİF'in emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir .

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları fertile bozukluğuna işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksifloksasinin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber, moksifloksasin de aralarında bulunduğu florokinolon grubu antibiyotikler, MSS reaksiyonlarına (örn. sersemlik, akut, geçici görme kaybı, Bkz. Bölüm 4.8) veya akut ve kısa süreli bilinç kaybına (senkop, bkz. Bölüm 4.8) bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüşe neden olabilirler. Hastalar araç veya makine kullanmadan önce moksifloksasine nasıl reaksiyon verdiklerini gözlemlenmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

400 mg moksifloksasin (oral ve ardışık [i.v./ oral] / sadece i.v. uygulama) ile yapılan tüm klinik araştırmalara dayanan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmıştır. Tüm listelenen advers ilaç reaksiyonlarının, bulantı ve diyare hariç görülme sıklıkları %3'ün altındadır.

Her bir 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 :Dirençli bakteri veya mantara bağlı süperenfeksiyonlar (örn. oral ve vajinal kandidiyaz)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan :Anemi, lökopeni (ler), nötropeni, trombositopeni, trombositemi, kanda eozinofili, protrombin zamanında uzama/ INR artışı
Çok seyrek :Protrombin seviyesinde artış/ INR azalması, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan :Alerjik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek :Anafilaksi (çok seyrek olarak hayatı tehdit edici şok dahil, bkz. Bölüm 4.4), alerjik ödem/ anjiödem (potansiyel olarak hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil, bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan :Hiperlipidemi
Seyrek :Hiperglisemi, hiperürisemi
Çok seyrek :Hipoglisemi

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, bkz. Bölüm 4.4), halüsinasyonlar
Çok seyrek :Kişinin gerçeklerden uzaklaşması, psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/ düşüncesi ya da intihar girişimi gibi potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek, bkz. Bölüm 4.4)

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 (çoğunlukla insomnia), 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) nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, periferik nöropati ve polinöropati
Çok seyrek	:Hiperestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan	:Diplopi ve bulanık görme dahil görsel bozukluklar (özellikle MSS reaksiyonları esnasında bkz.Bölüm 4.4)
Çok seyrek	:Geçici görme kaybı (özellikle MSS reaksiyonları esnasında, bkz. Bölüm 4.4 ve 4.7)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın	:Hipokalemili hastalarda QT uzaması (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)
Yaygın olmayan	:QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4), palpıtasyon, taşikardi, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris
Seyrek	:Ventriküler taşiaritmiler, senkop (akut ve kısa süreli bilinç kaybı)
Çok seyrek	:Spesifik olmayan aritmiler, Torsade de Pointes (bkz. Bölüm 4.4), Kardiyak arrest (bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan	:Vazodilatasyon
Seyrek	:Hipertansiyon, hipotansiyon
Çok seyrek	:Vaskülit

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, gastrit, amilaz artışı
Seyrek	:Disfaji, stomatit, antibiyotik ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde psödomembranöz kolit dahil, bkz. Bölüm 4.4)

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, bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan	:Kaşıntı, döküntü, ürtiker, cilt kuruluğu
Çok seyrek	:Stevens-Johnson-Sendromu veya toksik epidermal nekroliz (hayati tehlikeye sebep olabilecek) gibi büllöz deri reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan	:Artralji, miyalji
Seyrek	:Tendinit (bkz. Bölüm 4.4), kaslarda seğirme ve kramp, kas güçsüzlüğü
Çok seyrek	:Tendon rüptürü (bkz. Bölüm 4.4), artrit, kaslarda sertlik, Myasthenia gravis şiddetlenmesi (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	:Dehidrasyon
Seyrek	:Böbrek bozukluğu (BUN ve kreatinin artışı dahil), böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan	:Hasta hissetme (ağırlıklı olarak asteni ve yorgunluk), ağrılı durumlar (sırt, göğüs, pelvik ve ekstremitte ağrıları dahil)terleme
Seyrek	:Ödem

Diğer florokinolonlar ile tedaviyi takiben çok seyrek olarak görülebilen, moksifloksasin ile tedavi sırasında da meydana gelme olasılığı olan aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir: hipernatremi, hiperkalsemi, hemolitik anemi, rabdomiyoliz, ışığa duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4).

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına karşı spesifik bir önlem önerilmemektedir. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığı uzaması olasılığı sebebiyle EKG izlemi yapılmalıdır. Aktif kömürün 400 mg oral moksifloksasin ile aynı anda uygulanması, ilacın sistemik yararlanımını, %80'den daha fazla azaltacaktır. Oral doz aşımı durumunda, absorpsiyonun erken dönemlerinde aktif kömür uygulanması, moksifloksasine sistemik maruziyetin aşırı artışını önlemede faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, Florokinolonlar

ATC kodu: J01MA14

Etki mekanizması

Moksifloksasin geniş bir aralıkta yer alan Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlere karşı *in-vitro* aktiviteye sahiptir.

Moksifloksasinin bakterisid etkisi DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımı için gerekli olan her iki tip II topoizomerazın (DNA giraz ve topoizomeraz IV) inhibisyonu sonucu görülür. C8-metoksi kısmının artırılmış aktiviteye katkıda bulunduğu ve C8-H kısmı ile karşılaştırıldığında Gram-pozitif bakterilerin dirençli mutantlarına daha düşük oranda selekte edilmesini sağladığı düşünülmektedir. C-7'ye bağlı olan büyük bisikloamin sübstitüentinin varlığı, florokinolon direncinin bir mekanizması olan aktif dışarı akışı önler. Bu durum *norA* veya *pmrA* genlerinin Gram-pozitif bakteri içerisinde görülmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Farmakodinamik araştırmalar, moksifloksasinin konsantrasyona bağlı olarak öldürme oranının olduğunu göstermiştir. Minimum bakterisidal konsantrasyonlar (MBK), minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) aralığında bulunmuştur.

İnsanlarda bağırsak florasına etkisi

Gönüllülerle gerçekleştirilen oral moksifloksasin doz uygulamasından sonra bağırsak florasında aşağıdaki değişiklikler görülmüştür: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Klebsiella spp.*'nin yanı sıra, anaeroblar *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* ve *Peptostreptococcus* da azalmıştır. *Bacteroides fragilis* için bir artış gözlenmiştir. Bu değişiklikler iki hafta içinde normale dönmüştür.

Direnç

İnaktif penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları moksifloksasinin antibakteriyel aktivitesini etkilememektedir. Permeasyon bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygın olan) ve dışa akış mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmaları moksifloksasine karşı duyarlılığı etkileyebilir.

Moksifloksasine karşı *in-vitro* direnç, DNA giraz ve topoizomeraz IV tip II topoizomerazlarının hedef bölge mutasyonlarından kaynaklanan aşamalı bir işlem yolu ile

elde edilir. Moksifloksasin, Gram-pozitif organizmaların aktif dışı akış mekanizmaları için zayıf bir substrattır.

Diğer kinolonlarla çapraz direnç gözlenmiştir. Bununla beraber, moksifloksasin bazı Gram-pozitif bakterilerdeki benzer aktivite ile tip II topoizomerazı olan DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü inhibe ettiğinden bu bakteriler diğer kinolonlara karşı dirençli ancak moksifloksasine karşı duyarlı olabilirler.

Sınır noktaları

Moksifloksasin için disk difüzyon sınır noktaları ve EUCAST klinik MİK (01.01.2011)

<u>Organizma</u>	<u>Duyarlı</u>	<u>Dirençli</u>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 mg/l ≥24 mm	>1 mg/l <21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l ≥22 mm	>0,5 mg/l <22 mm
<i>Sterptococcus</i> grupları A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥18 mm	>1 mg/l <15 mm
<i>H. influenza</i>	≤0,5 mg/l ≥25 mm	>0,5 mg/l ≥25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,5 mg/l ≥23 mm	>0,5 mg/l <23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l ≥20 mm	>1 mg/l <17 mm
<u>Türle ilgili olmayan sınır noktaları*</u>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

*Türlere bağlı olmayan sınır noktaları esas olarak farmakokinetik/farmakodinamik temelinde belirlenmiştir. Veriler ve belirli türlerin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Onlar sadece türlerin kullanımını içindir, türe özgü sınır noktası için verilmemiştir ve yorumlayıcı kriterlerin belirlediği türler için kullanılmazlar.

Mikrobiyolojik Duyarlılık

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.

Genellikle Duyarlı Türler
<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(metisiline duyarlı) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B) <i>Streptococcus milleri</i> grup* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ve <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> *

<p><i>Streptococcus pyogenes</i>*(Grup A) <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>)</p>
<p><u>Aerobic Gram Negatif Mikro-organizmalar</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p>Anaerobik Mikro-organizmalar <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
<p>'Diğer' Mikro-organizmalar <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Direnç edinilen türler problem olabilir.</p>
<p>Aerobik Gram-pozitif Mikro-organizmalar <u><i>Enterococcus faecalis</i>*</u> <u><i>Enterococcus faecium</i>*</u> <u><i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)+</u></p>
<p>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>*# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*+ <i>Proteus mirabilis</i>*</p>
<p>Anaerobik Mikro-organizmalar <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus spp.</i> *</p>
<p>Doğal olarak dirençli organizmalar</p>
<p>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>*Aktivite, duyarlı suşlarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarla ve onaylanmış klinik endikasyonlarda gösterilmiştir. #ESBL üreten suşlar ayrıca florokinolonlara da dirençlidir. + Bir veya daha çok ülkede direnç hızı >%50 dir.</p>

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

50-800 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 antimikrobiyal etkinliğinin önceden tahmin edilmesinde en çok EAA (eğri altındaki alan "AUC") / MIK önemli olduğundan bu etki klinik olarak anlamlı değildir. Absorpsiyonun derecesi değişmemiştir. Dolayısıyla, moksifloksasin yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

Moksifloksasin ekstrasvasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. EAA ($EAA_{norm} = 6 \text{ kg} \cdot \text{saat/l}$) 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. *In-vitro* ve *ex-vivo* deneylerde, 0,02 - 2 mg/L aralığındaki proteine bağlanma oranı, ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %40-42'dir.

Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır. Bu değer düşük olmasından dolayı, yüksek serbest pik konsantrasyonları > 10 x MIK 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. İnterstisyel 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
Epitel tabaka sıvısı	20,7 mg/L	5-7
Maksiller sinüs	7,5 mg/kg	2
Etmoid sinüs	8,2 mg/kg	2,1
Nazal polip	9,1 mg/kg	2,6
İnterstisyel sıvı	1 ² mg/L	0,8-1,4 ^{2,3}
Kadın genital sistemi*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

*400 mg'lık tek bir dozun intravenöz uygulaması

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 güvenilirlik 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 klirensi 179 - 246 ml/dakika arasında değişmektedir. Renal klirens yaklaşık 24 – 53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübüler reabsorpsiyonunu düşündürmektedir. Ranitidin ve probenesid ile birlikte uygulama ilacın renal klirensini değiştirmemiştir.

400 mg'lık tek doz sonrası, idrardan geri kazanım (değişmemiş ilaç için yaklaşık %19, M1 için yaklaşık % 2,5, ve M2 için yaklaşık %14) ve feçesten geri kazanım (değişmemiş ilaç için yaklaşık %25, M1 için yaklaşık % 36, ve M2 için geri kazanım yok) toplamda yaklaşık %96'dır.

Moksifloksasinin ranitidin veya probenesid ile beraber kullanımı ana ilacın renal klirensini 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 \pm 3,6	2,5 \pm 0,9	13,8 \pm 2	38,1 \pm 2,1
Dışkı i.v.	25,9 \pm 4,3	34,4 \pm 5,6	-	60,2 \pm 9,2
Σ i.v. (n=5)	47,8 \pm 7,2	36,8 \pm 5,9	13,8 \pm 2	98,4 \pm 10,5

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

50-800 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 klirensi < 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

Sıçanlarda ve maymunlarda hematopoetik sistemde (eritrosit ve trombosit sayısında hafif düşüş) etkiler görülmüştür. Diğer kinolonlarda olduğu gibi, sıçanlar, maymunlar ve köpeklerde hepatoksisite (karaciğer enzimlerde artış ve vaküler dejenerasyon) görülmüştür. Maymunlarda merkezi sinir sistemi toksisitesi (konvülsiyonlar) oluşmuştur. Bu etkiler yalnızca yüksek moksifloksasin dozlarından sonra ya da uzun süren tedaviden sonra görülmüştür.

Moksifloksasin, diğer kinolonlar gibi bakteriler veya memeli hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* testlerde genotoksik özellik göstermiştir. Bu etkiler, bakterilerdeki giraz ile etkileşim ve - daha yüksek konsantrasyonlarda - memeli hücrelerinde topoizomeraz II ile bir etkileşim ile açıklanabileceği için, genotoksisite için bir eşik konsantrasyonu olduğu varsayılabilir. *In vivo* testlerde, çok yüksek moksifloksasin dozlarının kullanılmasına rağmen hiçbir genotoksisite kanıtı bulunmamıştır. Böylece, insandaki terapötik dozda yeterli bir güvenlik marjı sağlanabilir. Sıçanlarda yapılan bir inisiasyon promosyon çalışmasında moksifloksasinin karsinojenik olmadığı tespit edilmiştir.

Birçok kinolon fotoreaktiftir ve fototoksik, fotomutajenik ve fotokarsinojenik etkilere neden olabilir. Bunun aksine, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan oluşan kapsamlı bir programda test edildiğinde moksifloksasinin, fototoksik ve fotojenotoksik özelliklerden yoksun olduğu kanıtlanmıştır. Aynı koşullar altında diğer kinolonlar etkilere neden olmuştur.

Yüksek konsantrasyonlarda, moksifloksasin kalbin gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı bileşeninin bir inhibitörüdür ve dolayısıyla QT aralığının uzamasına neden olabilir. Köpeklerde yapılan toksikoloji çalışmalarında kullanılan ≥ 90 mg/kg'lık oral dozlar, ≥ 16 mg/L'lik plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanarak QT uzamasına neden olmuş, ancak aritmiye neden olmamıştır. Sadece insan dozunun 50 katından fazla (> 300 mg/kg) yüksek kümülatif intravenöz uygulama sonrasında, ≥ 200 mg/L'lik plazma konsantrasyonları oluşmuş (terapötik seviyenin 40 katından fazla) geri dönüşümlü, ölümcül olmayan ventriküler aritmiler görülmüştür.

Kinolonların olgunlaşmamış hayvanlarda majör diarthroidal eklemlerin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Juvenil köpeklerde eklem toksisitesine neden olan en düşük moksifloksasin oral dozu, mg/kg bazında, (50 kg'lık bir vücut ağırlığı varsayılarak) önerilen maksimum 400 mg'lık terapötik dozun dört katıydı ve plazma konsantrasyonları maksimum terapötik dozun iki ila üç katından daha fazlaydı.

Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan toksisite testleri (altı aya kadar tekrarlanan doz uygulaması), okülotoksik risk ile ilgili hiçbir belirti ortaya koymamıştır.

Köpeklerde, ≥ 20 mg/L'lik plazma konsantrasyonlarına yol açan yüksek oral dozlar (≥ 60 mg/kg) elektroretinogramda değişikliklere ve izole vakalarda retina atrofisine neden olmuştur.

Sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda yapılan üreme çalışmaları, moksifloksasinin plasentaya aktarıldığını göstermektedir.

Sıçanlarda (p.o. ve i.v.) ve maymunlarda (p.o.) yapılan çalışmalar, moksifloksasinin uygulanmasının ardından teratojenisite ya da fertilitite bozukluğuna dair herhangi bir kanıt göstermemiştir. Tavşanların fetüslerinde, ağır maternal toksisite ile ilişkili bir dozda (20 mg/kg i.v.) vertebra ve kaburgada malformasyon insidansının hafifçe arttığı gözlemlenmiştir. İnsan terapötik plazma konsantrasyonlarında maymunlarda ve tavşanlarda abortus insidansında bir artış görülmüştür. Sıçanlarda, mg/kg bazında maksimum önerilen dozun 63 katında, fetal ağırlık azalması, prenatal kayıplarda artış, gebelik süresinde biraz artış ve bazı erkek ve dişi yavruların spontan aktivitesinde artış gözlenmiş, plazma konsantrasyonları ise insan terapötik doz aralığında kalmıştır.

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

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C 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

E-mail: deva@devaholding.com.tr

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