

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOXDAY® 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Moksifloksasin 400,00 mg (436,40 mg Moksifloksasin hidroklorür olarak)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 199,60 mg

Kroskarmelloz sodyum 16,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Pembe, bikonveks, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MOXDAY®, 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 µg/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,
- *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 enflamatuar 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** (abse gibi polimikrobiyal enfeksiyonlar dahil).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkındaki resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler:

Pozoloji:

MOXDAY® için önerilen doz, tüm endikasyonlar için günde bir kez 400 mg (1 film tablet)'dir ve bu doz aşılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Bronşit: Kronik bronşitin alevlenmesi, 5 gün

Pnömoni: Toplumdan edinilmiş pnömoni, 10 gün

Sinüzit: Akut sinüzit, 7 gün

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında önerilen tedavi süresi: 7 gün

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

Komplike olmayan pelvik enflamatuar hastalıkta önerilen tedavi süresi: 14 gün

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

Tedavi edilmekte olan endikasyon için tedavi süresi aşılmamalıdır. Moksifloksasin 400 mg film tablet klinik çalışmalarda 21 güne varan tedavi süresince araştırılmıştır.

Uygulama şekli:

Film 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 ayakta periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir (Karaciğer sirozu olan hastalarda kullanım için Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda moksifloksasinin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır (ayrıca bkz. Kontrendikasyonlar).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Diğer:

Etnik gruplarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Moksifloksasin tabletin herhangi bir bileşenine ya da diğer kinolonlara 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 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. Florokinolonlar ile (moksifloksasin dahil) ilk uygulamadan sonra hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar ilk uygulamadan sonra bile hayatı tehdit edici şoka kadar ilerleyebilir. Bu durumda doktor derhal haberdar edilmelidir. Böyle durumlarda moksifloksasin tedavisinin durdurulması ve uygun tedavi (örn. şok tedavisi) başlatılması gerekmektedir.

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

Bazı hastalarda moksifloksasinin 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, moksifloksasinin 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 moksifloksasin alan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

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

Moksifloksasin ile Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi büllöz deri reaksiyonu olguları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastalar, deri ve/veya mukozada reaksiyonlar ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce ivedilikle doktorlarıyla temasa geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Kinolon tedavisi ile nöbetler görülebilir. Florokinolonlarla tedavi gören hastalarda konvülsiyonlar ve intrakranyal basınçta artış (psödötümör serebri dahil) bildirilmiştir. Florokinolonlar ayrıca, baş dönmesi, konfüzyon, tremor, halüsinasyonlar, depresyon ve nadiren intihar düşünceleri ve davranışlarını kapsayan merkezi sinir sistemi (MSS) olaylarına neden olabilir. Bu reaksiyonlar ilk dozun ardından meydana gelebilir. Eğer MOXDAY® alan hastalarda bu reaksiyonlar meydana gelirse, ilaca devam edilmemeli ve uygun tedbirler alınmalıdır. Bütün florokinolonlarla olduğu gibi, MOXDAY® de, MSS bozukluklarının (örneğin, şiddetli serebral arteriyoskleroz, epilepsi) olduğu bilinen veya şüphe duyulan durumlarda ve nöbetlere eğitim yaratabilen ya da nöbet eşiğini düşürebilen diğer risk faktörlerinin varlığında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Kinolonlarla tedavi gören hastalarda; parestezi, hipoestezi, disestezi veya halsizlik ile sonuçlanan duyuşsal ve duyu-motor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Moksifloksasin ile tedavi edilen hastalar ağrı, yanma, uyuşukluk, karıncalanma, halsizlik gibi nöropati semptomları oluştuğunda doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Psikiyatrik reaksiyonlar moksifloksasin dahil tüm kinolonlarda ilk uygulamadan hemen sonra oluşabilir. Çok nadir vakalarda depresyon ya da psikotik reaksiyonlar, intihar düşünceleri ve intihar teşebbüsü gibi kendine zarar verme davranışına kadar ileriye gitmiştir (bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Hastanın böyle reaksiyonlar gösterdiği durumlarda moksifloksasin kesilmeli, uygun tedbirler alınmalıdır. Moksifloksasinin, psikotik hastalarda ya da psikiyatrik hastalık geçmişi olanlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Moksifloksasini de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla antibiyotik ilişkili kolit bildirilmiştir. Bu nedenle, moksifloksasin 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. İlk ağrı ya da enflamasyon belirtisinde, tedavi kesilmeli ve etkilenen ekstremiteler dinlendirilmelidir.

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa moksifloksasini 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, moksifloksasin bu hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

İntranevöz tedavinin gerekli görüldüğü komplike pelvik enflamatuvar hastalığı olanlarda (pelvik apse veya tüp - yumurtalıklarla ilişkili komplike enfeksiyonlar), MOXDAY® tedavisi önerilmemektedir. Pelvik enflamatuvar hastalık florokinoline dirençli *Neisseria gonorrhoeae* kaynaklı olabilir. *Neisseria gonorrhoeae*'nin ekarte edilebildiği durumlar haricinde, ampirik moksifloksasin uygun başka bir antibiyotikle (örneğin bir sefalosporinle) birlikte kullanılmalıdır. Eğer klinik iyileşmeye 3 günlük tedavinin ardından ulaşılamıyorsa tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.

Biyolojik testlerle etkileşme:

Moksifloksasin tedavisi, Mycobacterium türlerinin kültür testlerini, mikobakteriyel büyümeyi baskılayarak etkileyebilir ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

MRSA enfeksiyonu olan hastalar:

Moksifloksasin MRSA enfeksiyonlarının tedavisi için tavsiye edilmemektedir. MRSA kaynaklı olduğu şüphelenilen veya kanıtlanan bir enfeksiyon durumunda, tedaviye uygun bir antibakteriyel ajanla başlanmalıdır. (bakınız bölüm 5.1.)

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.

Her bir film tablet 199,60 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MOXDAY® film tablet 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva etmektedir. Bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Moksifloksasinle aşağıdaki ilaçlar arasında QT aralık uzaması üzerinde ilave bir etki dışlanamaz; 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 antimikrobiallar (sparflokasin, 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 moksifloksasin kontrendikedir (bkz ayrıca bölüm 4.3.).

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

Antasitler, mineraller ve multi-vitaminler:

Moksifloksasinin 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:

In-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 belirgin bir etkileşim gözlenmemiştir.

INR (Uluslararası Normalize Oran) değişiklikleri:

Antibiyotikler (moksifloksasini de içeren) ile aynı anda antikoagülan alan hastalarda, antikoagülan 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 görülmemesine rağmen, INR izlenmeli ve gerekirse oral antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Oral kontraseptifler:

Moksifloksasinin oral kontraseptifler ile aynı anda uygulanması ile bir etkileşim görülmemiştir.

Antidiyabetikler:

Glibenklamid ve moksifloksasin arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

İtrakonazol:

İtrakonazolün biyoyararlanımında moksifloksasin 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:

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

Atenolol:

Atenololün farmakokinetiği moksifloksasin ile belirgin olarak değişmemiştir. Sağlıklı deneklerde 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 vct klerensi ve renal klerensi üzerinde anlamlı herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Aktif kömür:

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

Gıda ve strnleri:

Moksifloksasinin absorpsiyonu gıda ve strnlerinin alımı ile değişmemiştir. Dolayısıyla, moksifloksasin gıda alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Moksifloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarre toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Moksifloksasinin gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. Geri dönüşümlü eklem hasarları kinolon alan çocuklarda görülmüştür, ancak bu etki ilaca maruz kalan fetuslarda görülür şeklinde raporlanmamıştır. Hayvan deneylerire toksisitesi olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel riskleri bilinmemektedir. Dolayısıyla moksifloksasinin hamilelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi:

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, moksifloksasinin de immatre hayvanların ağırlık taşıyıcı eklemlerinin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Klinik ncesi bulgular, az miktarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. Emziren kadınlara ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, moksifloksasinin emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

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 fertilité bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksifloksasinin de aralarında bulunduğu florokinolonlar, MSS reaksiyonlarına (örneğin sersemlik; akut, geçici görme kaybı bakınız bölüm 4.8.) ya da akut ve kısa süreli bilinç kaybından dolayı (örneğin senkop bakınız bölüm 4.8.) bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüőe neden olabilirler (bakınız kısım 4.8.). Hastalar araç ya da makine kullanmadan önce moksifloksasine nasıl reaksiyon verecekleri görerek tedbirli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

400 mg moksifloksasin (oral ve ardışık tedavi) ile yapılan tüm klinik araştırmalara dayanan ve CIOMS III sıklık kategorileri ile sınıflandırılan (n= 2535'i ardışık tedavi çalışmasında olan toplam n= 12984; statü: Aralık 2005) advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

“Yaygın” başlığı altında listelenen advers ilaç reaksiyonlarının, bulantı ve diyare hariç görülme sıklıkları %3'ün altındadır.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ≥%1 ila <%10	Yaygın olmayan ≥%0.1 ila <%1	Seyrek ≥%0.01 ila <%0.1	Çok Seyrek <%0.01
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Dirençli bakteriler veya mantarlardan kaynaklanan süperenfeksiyonlar, örneğin oral ve vajinal kandidiyazis			
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları		Anemi Lököpeni(ler) Nötropeni Trombositopeni Trombositemi Kanda eozinofili Protrombin zamanında uzama/INR artışı		Protrombin seviyesinde artış/INR düşüşü Agranülositoz

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları		Alerjik reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.4.)	Anafilaksi (çok ender olarak hayatı tehdit edici şoklar dahil, bkz. bölüm 4.4.) Alerjik ödem / anjiyödem (potansiyel olarak hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil, bkz. bölüm 4.4.)	
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları		Hiperlipidemi	Hiperglisemi Hiperürisemi	
Psikiyatrik Hastalıklar		Anksiyete reaksiyonları Psikomotor hiperaktivite / ajitasyon	Duygusal kararsızlık Depresyon (çok ender durumlarda potansiyel olarak, intihar düşüncesi ve girişimi gibi kendine zarar verme davranışı ile sonuçlanabilecek, bkz. bölüm 4.4.) Halüsinasyonlar	Depersonalizasyon Psikotik reaksiyonlar (potansiyel olarak, intihar düşüncesi ve girişimi gibi kendine zarar verme davranışı ile sonuçlanabilecek, bkz. bölüm 4.4.)
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı Baş dönmesi	Parestezi / Disestezi Tat bozukluğu (çok nadir vakalarda tat alma hissinin kaybı da dahil) Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu Uyku bozuklukları Titreme Vertigo Somnolans	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, bkz. bölüm 4.4.) Dikkat bozukluğu Konuşma bozuklukları Amnezi	Hiperestezi
Göz Hastalıkları		Diplopi ve görme bulanıklığı dahil görsel bozukluklar (özellikle MSS reaksiyonları esnasında, bkz. bölüm 4.4.)		Geçici görme kaybı (özellikle MSS reaksiyonları sırasında bkz. bölüm 4.4. ve 4.7.)

Kulak ve İÇ kulak Hastalıkları			Tinnitus Sağırılık dahil işitme bozuklukları (genellikle reversibl)	
Kardiyak Hastalıklar	Hipokalemili hastalarda QT uzaması (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.)	QT uzaması (bkz. bölüm 4.4.) Palpitasyon Taşikardi Atriyal fibrilasyon Anjina pektoris	Ventriküler taşiaritmiler Senkop (akut ve kısa süreli bilinç kaybı gibi)	Spesifik olmayan aritmiler Torsade de Pointes (bkz. bölüm 4.4.) Kardiyak arrest (bkz. bölüm 4.4.)
Vasküler Hastalıklar		Vazodilatasyon	Hipertansiyon Hipotansiyon	
Solunum, Göğüs ve Mediastinal Hastalıklar		Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)		
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı Kusma Gastrointestinal ve abdominal ağrılar Diyare	Anoreksi Konstipasyon Dispepsi Flatulans Gastrit Amilaz artışı	Disfaji Stomatit Antibiyotik ile ilişkili kolit (psödomembranoz kolit dahil ve çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile ilişkili, bkz. bölüm 4.4.)	
Hepatobiliyer Hastalıklar	Transaminazlarda artış	Hepatik fonksiyon bozukluğu (LDH artışı dahil) Bilirubin artışı Gamma-glutamil-transferaz artışı Kanda alkali fosfataz artışı	Sarılık Hepatit (ağırlıklı olarak kolestatik)	Hayati tehlike arz eden karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek fulminan hepatit (ölümcül vakalar dahil, bkz. bölüm 4.4.)
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları		Kaşınıtı Kızarıklık Ürtiker Kuru cilt		Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi büllöz deri reaksiyonları (hayati tehlikeye sebep olabilecek bkz. bölüm 4.4.)

Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları		Artrajji Miyalji	Tendonit (bkz. bölüm 4.4.) Kas krampı Kas seğirmesi Kas güçsüzlüğü	Tendon rüptürü (bkz. bölüm 4.4.) Artrit Kas sertliği Myasthenia gravis'in şiddetlenmesi
Böbrek ve İdrar Hastalıkları		Dehidrasyon	Böbrek bozukluğu (BUN ve kreatinin artışı dahil) Böbrek yetmezliği (bkz. bölüm 4.4.)	
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar		Hasta hissetme (ağırlıklı olarak halsizlik veya yorgunluk) Ağrı durumları (sırt, göğüs, pelvik ve ekstremiteler ağrısı dahil) Terleme	Ödem	

Aşağıdaki istenmeyen etkiler iv/oral arıdık tedavi gören hastaların alt grubunda daha sık görölmektedir:

Yaygın: Gama-glutamil transferaz artışı

Yaygın olmayan: Ventriküler taşiaritmiler, hipotansiyon, ödem, antibiyotik ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde), çeşitli klinik görünümde nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), halüsinasyonlar, böbrek bozukluğu ve böbrek yetmezliği (özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda dehidrasyon sonucunda).

Diğer florokinolonlarla tedavinin ardından seyrek olarak bildirilen ve moksifloksasinle tedavi esnasında meydana gelme olasılığı olan bazı yan etkiler aşağıda verilmektedir:

Hipernatremi, hiperkalsemi, hemolitik anemi, rabdomiyoliz, fotosensitivite reaksiyonları, periferik nöropati (bkz. bölüm 4.4.).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere herhangi anlamlı istenmeyen etki görölmeksizin 10 gün süreyle 1200 mg'a varan tek dozlar ve 600 mg'lık tekrarlı moksifloksasin dozları uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, QT aralığının uzama

ihtimalinden dolayı EKG ölçümleriyle birlikte, hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavinin uygulanması önerilmektedir. 400 mg oral moksifloksasin ile birlikte aktif kömür uygulaması ilacın sistemik yararlanımını %80'in üzerinde bir oranda düşürecektir. Doz aşımı durumunda, oral uygulamadan hemen sonra aktif kömür uygulanması, sistemik maruz kalışın daha fazla artmasını önler.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Kinolon antibakteriyeller

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.

In-vitro araştırmalar, moksifloksasine karşı direncin çok aşamalı mutasyonlarla, yavaşça geliştiğini göstermiştir. Genel direnç sıklığının çok dşek olduğu (10^{-7} – 10^{-10}) ortaya konulmuştur. Organizmaların moksifloksasin MİK konsantrasyonları altındaki bir konsantrasyona maruz bırakılmaları, moksifloksasinin MİK değerlerinde yalnızca kek bir artış göstermiştir.

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

İnsanlarda bağırsak florası üzerindeki etki

Gönüllüler üzerinde yapılan iki araştırmada, oral moksifloksasin doz uygulamasından sonra bağırsak florasında aşağıdaki değişiklikler grlmştir: *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 dnmştir. *Clostridium difficile* toksini saptanmamıştır.

In-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 (grup A)*</i>		
<i>Streptococcus milleri</i>		
<i>Streptococcus mitior</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Streptococcus anginosus*</i>		
<i>Streptococcus constellatus*</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı suşlar dahil) *	<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin/ofloksasine dirençli suşlar)†	
<i>Staphylococcus cohnii</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisiline duyarlı suşlar dahil)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilin/ofloksasine dirençli suşlar)†	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<i>Staphylococcus simulans</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		
<i>Enterococcus faecalis*</i> (sadece vankomisin, gentamisine duyarlı suşlar)		

* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

† Moksifloksasin, yalnızca MecA genini taşıyan metisiline dirençli stafilokoklarda duyarlı aralıktaki MIC değerleri ile *in-vitro* aktivite göstermiştir. Bu suşların tanımlanması halinde moksifloksasin kullanımı önerilmemektedir.

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>Escherichia coli</i> *		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		
<i>Enterobacter agglomerans</i>		
<i>Enterobacter cloacae</i> *		
<i>Enterobacter intermedius</i>		
<i>Enterobacter sakazaki</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 rettgeri</i>		
<i>Providencia stuartii</i>		

* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Anaeroblar		
<i>Bacteroides distasonis</i>		
<i>Bacteroides eggerthii</i>		
<i>Bacteroides fragilis</i> *		
<i>Bacteroides ovatus</i>		
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> *		
<i>Bacteroides uniformis</i>		
<i>Fusobacterium spp</i>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i> *		
<i>Porphyromonas spp</i>		
<i>Porphyromonas anaerobius</i>		
<i>Porphyromonas asaccharolyticus</i>		
<i>Porphyromonas magnus</i>		
<i>Prevotella spp</i>		
<i>Propionibacterium spp.</i>		
<i>Clostridium perfringens</i> *		
<i>Clostridium ramosum</i>		

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'ten daha büyük ve C_{maks}/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 _{maks} /MIK ₉₀ ^{a)}	EAA [saat]	C _{maks} /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 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 ekstravasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. EAA ($EAA_{norm} = 6 \text{ kg} \cdot \text{saat/l}$) ile ifade edilen ilaca maruz kalma yüksektir; kararlı durumda dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 2 l/kg'a varır. Tükürükte, plazmadakinden daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşabilir. *In-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 $>10 \times \text{MIK}$ 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 konsantrasyonlara ulaşılır. 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	18.6–70.0
Epitel tabaka sıvısı	20.7 mg/l	5–7
Maksiller 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 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 klerensi 179–246 ml/dakika arasında değişmektedir. Renal klerens yaklaşık 24–53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübüler 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 ± standart sapma (SD)]

	Moksifloksasin	Sulfo-bileşiği (M1)	Glukuronid (M2)	Σ
İdrar p.o.	19.4 ± 1.2	2.5 ± 0.6	13.6 ± 2.8	35.4 ± 1.8
Dışkı p.o	25.4 ± 3.1	35.5 ± 3.2	-	60.9 ± 5.1
Σ p.o. (n= 6)	44.8 ± 3.3	37.9 ± 3.6	13.6 ± 2.8	96.3 ± 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 ve C_{maks} 'taki bu farklılıklar, cinsiyete değil vücut ağırlığındaki farka bağlanmıştır. Bunlar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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:

Moksifloksasinin 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.

Pediyatrik hastalar:

Moksifloksasinin farmakokinetiği pediyatrik 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 enflamatuvar 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 yapılmamışsa 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, çok 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 açan ≥ 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) elektroretinogramda değişiklikler ve izole vakalarda retina atrofiği görülmüştür.

Artrotoksisite

Kinolonların immatür hayvanlarda majör 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 (Bölüm 4.6'ya 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

Tablet çekirdeği:

Laktoz

Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol)

Povidon (PVP K-30)

Talk

Magnezyum stearat

Film Kaplama:

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172iii)

FD&C blue indigo carmin (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

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

5 ve 7 film tablet içeren PVC-PVDC/Alüminyum blister şeritler içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri ve 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

İntegri İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkoparan Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2/6

Güngören / İSTANBUL

Tel : 0 212 481 40 26

Faks : 0 212 481 40 26

e-mail : info@integrilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

210/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.04.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ