

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- MOXİFOR® da dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
 - Tendinit ve tendon yırtılması
 - Periferik nöropati
 - Santral sinir sistemi etkileri

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

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOXİFOR® 400 mg/250 ml i.v. infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksifloksasin 400 mg (hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2,0 g
(250 ml infüzyon çözeltisi 34 mmol sodyum içerir.)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Açık sarı renkli, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MOXİFOR® dahil florokinolonlar, 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. **MOXİFOR®**, yalnızca duyarlı bakterilerin yol açtığı kanıtlanmış ya da bu konuda ciddi şüphe bulunan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır.

MOXİFOR®, 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;
*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 değeri ≥ 2 µg/ml olan), 2. jenerasyon sefalosporinler (örn. sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol.
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* 'in neden olduğu **komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında;**
- 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:

Yukarıda belirtilen endikasyonlar için MOXİFOR® günde bir kez 400 mg/250 ml uygulanır 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:

Klinik olarak endike olan durumlarda tedaviye intravenöz uygulama ile başlanıp, oral film tablet uygulaması ile devam edilebilir.

Kronik bronşitin akut alevlenme döneminde: 5 gün

Toplumdan edinilmiş pnömoni: Ardışık uygulama (intravenöz uygulamayı takiben oral uygulama) için tavsiye edilen tedavi süresi: 7-14 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 intraabdominal enfeksiyonlarda ardışık tedavi (intravenöz uygulamayı takiben oral uygulama): 5-14 gün.

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

Uygulama şekli:

İntravenöz uygulama için infüzyon süresi 60 dakikadır.

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya geçimli olduğu infüzyon çözeltileriyle birlikte bir T-tüpü ile uygulanabilir.

Aşağıda belirtilen çözeltilerin, MOXİFOR® ile birlikte uygulanmasıyla, oda sıcaklığında 24 saat stabil kalan karışımlar oluşturduğu görülmüştür ve MOXİFOR® ile geçimli olduğu saptanmıştır.

- Enjeksiyonluk su
- %0,9'luk Sodyum klorür
- 1 molar Sodyum klorür
- %5'lik Glukoz
- %10'luk Glukoz
- %40'luk Glukoz
- %20'lik Ksilitol
- Ringer Solüsyonu
- Ringer Laktat Solüsyonu

MOXİFOR® başka bir ilaçla birlikte verilecekse, iki ilaç ayrı ayrı uygulanmalıdır. Sadece berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dakika/1,73m² dahil) ve hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda MOXİFOR®'un etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır (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 (Bkz. Bölüm 4.6)
- 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 seyreden kardiyak elektrofizyolojide değişiklikler gözlenmiştir. İlaç güvenliliği sebebiyle, moksifloksasin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Doğuştan ya da kazanılmış QT uzaması
- Elektrolit bozukluklar, 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 (ayrıca Bkz. 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

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

MOXİFOR® dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik 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, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu reaksiyonlar, MOXİFOR® 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 MOXİFOR® derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda MOXİFOR® dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde bir başka ajan ile tedavi olasılığı olmadığında tercih edilmelidir.

Bazı hastalarda MOXİFOR®'un elektrokardiyogramda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir. Hızlı intravenöz infüzyona bağlı artan plazma konsantrasyonları ile QT uzamasının büyüklüğü artabilir. Bu nedenle QT uzamasının boyutu, artan ilaç konsantrasyonlarıyla artabileceğinden, önerilen doz ve infüzyon hızı (60 dakikada 400 mg) aşılmamalıdır. Daha fazla detay bilgi aşağıda verilmiş ve Bölüm 4.3 ve 4.5'e refere edilmiştir.

Moksifloksasin ile tedavi sırasında kardiyak aritmi belirtileri EKG bulguları ile veya EKG bulguları olmadan meydana gelirse, tedavi kesilmelidir.

Moksifloksasin, kardiyak aritmiye (örn. akut miyokardiyal iskemi) eğilimi olan olan hastalarda, ventriküler aritmi (örn. torsade de pointes) ve kardiyak arrest için risk faktörünün artmasına neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Potasyum düzeylerini düşürebilen ilaçlar moksifloksasin alan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Klinik açıdan anlamlı bradikardi, akut miyokard iskemisi gibi devam eden proaritmik tabloları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Kadın ve yaşlı hastalar MOXİFOR® gibi QT aralığını artırma etkisine sahip ilaçlara daha duyarlı olabilirler.

Hipersensitivite/alerjik reaksiyonlar

Moksifloksasin dahil olmak florokinolonlar için ilk uygulama sonrasında hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar ilk uygulamadan sonra bile hayatı tehdit eden şok olarak gelişebilir. Moksifloksasin'e bağlı hipersensitivite reaksiyonu klinik

belirtilerin görülmesi durumunda tedavi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. (örneğin; şok tedavisi)

Siddetli karaciğer bozuklukları

Moksifloksasin ile potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine (ölümcül olgular da dahil) yol açan fulminan hepatit olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, karaciğer yetmezliğine ilişkin sarılık ile ilişkili hızla gelişen asteni, koyu renkli idrar, kanama eğilimi veya hepatik ensefalopati gibi semptomlar ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce ivedilikle doktorlarına başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu endikasyonlarının meydana geldiği durumlarda karaciğer fonksiyon testleri/incelemleri yapılmalıdır.

Ciddi 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.

Nöbetlere yatkın hastalar

Kinolonların nöbetleri tetiklediği bilinmektedir. MSS bozuklukları veya varlığı nöbetlere yatkınlık yaratabilecek ya da nöbet eşiğini azaltabilecek diğer risk faktörleri olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Nöbet durumunda MOXİFOR® tedavisi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Periferik nöropati

Moksifloksasin dahil olmak üzere kinolon kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi veya güçsüzlük ile sonuçlanan sensorial veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Moksifloksasin ile tedavi gören hastalarda ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma, halsizlik gibi nöropati belirtileri göstermeden önce geri dönüşümsüz bir durumun gelişmesini önlemek için doktorlarının tavsiyesini istemelidirler (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, MOXİFOR® tedavisine son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Psikoza olan hastalarda veya psikiyatrik hastalık hikayesi olanlarda moksifloksasin dikkatle kullanılmalıdır.

Kolit dahil olmak üzere antibiyotik ilişkili diyare

Psödomembraböz kolit ve *Clostridium difficile* ile ilişkili diyareyi içeren antibiyotik ilişkili diyare (ADD) ve antibiyotik ilişkili kolit (AAC) diyare moksifloksasin dahil geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir ve bu durum hafif dereceli ishalden ölümcül kolite kadar değişebilir. Bu nedenle moksifloksasin kullanımı sırasında veya sonrasında ciddi diyare geliştirmiş hastalarda teşhis önemlidir. Eğer moksifloksasin dahil olmak üzere antibakteriyel ajanlarla devam eden tedavi sırasında antibiyotik ilişkili diyare (ADD) ve antibiyotik ilişkili kolitten (AAC) şüphe duyuluyorsa veya teşhis edilmişse tedavi kesilmeli ve uygun terapötik önlemler acilen alınmalıdır. Ayrıca bulaşma riskini azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Ciddi diyaresi olan hastalarda peristaltiyi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

Myastenia Gravis’li hastalarda kullanımı

Myastenia Gravisli hastalarda semptomları artırabileceğinden dolayı, moksifloksasin dikkatli kullanılmalıdır.

Myastenia Gravis’in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar, florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Tendon enflamasyonu, tendon rüptürü

Moksifloksasini de içeren kinolon tedavisiyle, 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 eş zamanlı kortikosteroid kullanan yaşlı hastalarda artmıştır. Ağrı veya enflamasyonun ilk belirtisinde, hastalar moksifloksasin ile tedaviye devam etmemelidir, etkilenen uzuv dinlendirilmeli ve etkilenen tendonun tedavisine başlamak için hemen doktoruna danışılmalıdır (örn. immobilizasyon) (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanımı

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa moksifloksasin dikkatli 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.

Disglisemi

Tüm florokinolonlarda olduğu gibi, MOXİFOR® ile hipoglisemi ve hiperglisemi dahil olmak üzere kan glukoz düzeyinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir. MOXİFOR® 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).

Fotosensitive reaksiyonlarının önlenmesi

Kinolonların hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, çalışmalar göstermiştir ki moksifloksasinin ışığa duyarlılığı indükleme riski daha düşüktür. Yine de, hastalara moksifloksasin ile tedavi süresince şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda kullanımı

Ailesinde veya kendisinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar kinolonlar ile tedavide hemolitik reaksiyonlara eğilimlidirler. Bu nedenle, moksifloksasin bu hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

Peri-arteriyel doku enflamasyonu

Moksifloksasin sadece intravenöz yoldan kullanılır. Klinik öncesi çalışmalar intra-arteriyel infüzyonun ardından peri-arteriyel doku enflamasyonunun geliştiğini gösterdiğinden intraarteriyel uygulamadan kaçınılmalıdır.

Özel cSSSI kullanan hastalarda

Şiddetli yanık enfeksiyonları, fasiit ve osteomyelitik diyabetik ayak tedavisinde moksifloksasin klinik etkinliği kanıtlanmamıştır.

Biyolojik testlerle girişim

Moksifloksasin, mikobakteriyel gelişimi baskılayarak Mycobacterium spp. kültür testi ile etkileşebilir. Bu nedenle moksifloksasin tedavisi devam eden hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

MRSA enfeksiyonlu hastalarda kullanımı

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde moksifloksasin kullanımı önerilmez. MRSA enfeksiyonundan şüphe ediliyorsa veya teşhis kesinleşmişse uygun bir antibakteriyel ajan ile tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon

Yavru hayvanların kıkırdığı üzerindeki advers etkiler nedeniyle (Bkz. Bölüm 5.3) Moksifloksasin'in çocuklarda ve 18 yaşından küçük adölesanlarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Epidemiyolojik çalışmalar, 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 değerlendirilmesi 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.

Bu tıbbi ürün, her bir flakonda (250mL) 787mg (yaklaşık 34mmol) sodyum içerir, bu miktar DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum sodyum alımının %39'una eşittir. Bu tıbbi ürünün önerilen maksimum günlük dozu olan 1 flakon kullanımı, DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum sodyum alımının %39'una eşittir. MOXİFOR®'un sodyum içeriği yüksek kabul edilir. Bu durum özellikle düşük tuzlu diyet uygulayanlar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle etkileşimler

MOXİFOR® ile aşağıdaki ilaçlar arasında QT aralık uzaması üzerinde ilave bir etki olabileceği göz ardı edilemez. Bu etki özellikle Torsade de Pointes gibi yüksek ventriküler aritmi riskine yol açabilir. Bu nedenle bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda MOXİFOR® 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 ajanlar,
- Bazı antimikrobiyal ajanlar (örn. sakonavir, sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin),
- Bazı antihistaminikler (örn. terfenadin, astemizol, mizolastin),
- Diğerleri (örn. sisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

MOXİFOR® potasyum seviyelerini azaltabilen ilaçları kullanan (örn. loop ve tiazid tipi diüretikler, laksatifler ve enemalar (yüksek dozlar), kortikosteroidler, amfoterisin B) veya klinik olarak anlamlı bradikardi ile ilişkili ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde tekrarlı dozlardan sonra moksifloksasin, digoksinin C_{max} 'ını kararlı durumda, EAA ve vadi seviyelerini etkilemeksizin yaklaşık %30 oranında arttırmıştır. Digoksin ile kullanımı uyarı gerektirmemektedir.

Diyabetik gönüllülerde yapılan çalışmalarda, oral moksifloksasinin glibenklamid ile birlikte uygulanması sonucunda glibenklamidin pik plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %21 düşüş görülmüştür. Ancak, glibenklamid ve moksifloksasin kombinasyonu teorik olarak hafif ve geçici bir hiperglisemiye neden olabilir. Glibenklamid için gözlenen farmakokinetik değişiklikler farmakokinetik parametrelerde (kan glukozu, insulin) değişikliğe neden olmamıştır. Bu nedenle moksifloksasin ile glibenklamid arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

INR (Uluslararası Normalize Oran) değişiklikleri:

Antibakteriyel ajanlar özellikle florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler kullanan hastalarda antikoagülan aktivitenin arttığı raporlanmıştır. Enfeksiyöz ve enflamatuar şartlar, yaş ve hastanın genel durumu risk faktörleridir. Bu koşullar altında enfeksiyonun mu tedavinin mi INR (Uluslararası Normalize Oran) bozukluğuna neden olduğunu değerlendirmek güçtür. Önleyici tedbir INR'nin daha sık izlenmesi olacaktır. Gerekirse oral antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Klinik çalışmalarda moksifloksasinin ranitidin, probenesid, oral kontraseptifler, kalsiyum takviyeleri, parenteral uygulanan morfin, teofilin, siklosporin veya itrakonazol ile birlikte kullanılması durumunda herhangi bir etkileşim görülmemiştir. İnsan sitokrom P450 enzimleri ile gerçekleştirilen in-vitro çalışmalar bu bulguları desteklemiştir. Bu sonuçlar dikkate alındığında sitokrom P450 enzimleri ile metabolik etkileşim olası değildir.

Yiyeceklerle etkileşim:

Moksifloksasinin süt ürünleri dahil yiyecekler ile klinik açıdan bir etkileşimi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda MOXİFOR®'un etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.3).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar doğurganlığın bozulmasını belirtmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi:

MOXİFOR®'un gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel riskleri bilinmemektedir. İmmatüre hayvanlarda florokinolonların ağırlık taşıyıcı eklemlerin kıkırdaklarında hasar oluşturmalarına ilişkin deneysel risk ve bazı florokinolonları kullanan çocuklarda geri dönüşümlü eklem hasarları sebebiyle MOXİFOR® hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi:

Emziren ve lohusa kadınlarla ilgili veri bulunmamaktadır. Klinik öncesi bulgular, az miktarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. Diğer florokinolonlarda olduğu gibi, MOXİFOR®'un da immatüre hayvanların ağırlık taşıyıcı eklemlerinin kıkırdığında lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, MOXİFOR®'un emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvan çalışmaları, fertilite bozukluğuna işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksifloksasinin araç ve makine kullanımı üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla beraber, moksifloksasinin de aralarında bulunduğu florokinolon grubu antibiyotikler, MSS reaksiyonlarına (örn. sersemlik, akut, geçici görme kaybı) veya akut ve kısa süreli bilinç kaybına (senkop) bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüşe neden olabilirler. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce moksifloksasine nasıl reaksiyon verdiklerini gözlemlmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8)

4.8. İstenmeyen etkiler

400 mg moksifloksasin (oral ve ardışık [i.v./oral]/ sadece i.v. uygulama) ile yapılan tüm klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır.

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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$),

Çok seyrek ($< 1/10,000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Dirençli bakteri veya mantar (örn.oral ve vajinal kandidiazis) süperenfeksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Anormal tromboplastin seviyesi

Çok seyrek: Protrombin seviyesinde artış/INR azalması, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, (Bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek: Çok seyrek olarak hayatı tehdit edici şok durumunu içeren anafilaksi, alerjik ödem/anjiyödem (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 halüsinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.4),

Çok seyrek: Kişinin gerçeklerden uzaklaşması (intihar fikri/düşüncesi ya da intihar girişimi) gibi potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek psikotik reaksiyonlar (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 (genellikle 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), çeşitli klinik görünümelerde nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, periferik nöropati ve polinöropati

Çok seyrek: Hiperestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görsel bozukluklar diplopi, bulanık görme (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, palpitasyon, taşikardi, atriyal fibrilasyon, anjina pectoris (Bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek: Ventriküler taşiaritmiler, senkop (örneğin; 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 (psödomembranöz kolit dahil çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde) kolit (Bkz. Bölüm 4.4)

Hepatobiliyer 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 (ölümcül vakalar dahil) karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek fulminan hepatit (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Prurit, kaşıntı, ürtiker, kuru cilt

Çok seyrek: Stevens-Johnson-Sendromu veya toksik epidermal nekroliz (hayati tehlikeye sebep olabilecek) büllöz deri reaksiyonları (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit, kaslarda seğirme ve tonusunda artış ve kramp, kas güçsüzlüğü (Bkz. Bölüm 4.4),

Çok seyrek: Tendon rüptürü, artrit, kas sertliği, Myastenia gravis semptomlarının şiddetlenmesi (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Seyrek: Böbrek bozukluğu (BUN ve kreatinin seviyelerinde artış dahil), böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Hasta hissetme (ağırlıklı olarak asteni veya yorgunluk), ağrılı durumlar (sırtta, göğüste, pelvik ve eller ve ayaklarda), terleme, infüzyon yerinde (trombo-) flebit

Seyrek: Ödem

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ardışık veya ardışık olmayan oral tedaviyi takiben IV tedavi gören hastaların alt grubunda daha yüksek sıklık kategorisinde yer almaktadır.

Yaygın: Gama-glutamil transferaz artışı

Yaygın olmayan: Ventriküler taşiaritmiler, hipotansiyon, ödem, antibiyotik ilişkili kolit (psedomembranöz kolit dahil, çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar

eşliğinde), nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), halüsinasyonlar, böbrek bozukluğu (BUN ve kreatinin seviyelerinde artış) ve böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4).

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, rabdomiyaliz, ışığa duyarlılık reaksiyonları.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kazara doz aşımı sonrasında özel bir önlem önerilmemektedir. Aşırı doz durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığı uzaması olasılığı nedeniyle EKG takibi yapılmalıdır. 400 mg oral veya intravenöz moksifloksasin ile eş zamanlı aktif kömür alındığında ilacın sistemik yararlanımını sırasıyla %80 veya %20'den daha fazla azaltır. Absorpsiyon esnasında aktif kömürün erken kullanımı oral aşırı doz moksifloksasinin sistemik maruziyetinin artışını engeller. Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere, herhangi bir anlamlı istenmeyen etki görülmeksizin, 10 gün süreyle 1.200 mg'a varan tek dozlar ve 600 mg'lık tekrarlı moksifloksasin dozları uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, EKG ölçümleriyle birlikte, hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavinin uygulanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar
ATC kodu: J01MA14

Etki mekanizması

Moksifloksasin bakteriyel tip II topoizomeraz (DNA giraz ve topoizomeraz IV) aktivitesini inhibe eder.

Topoizomerazlar, DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonunu sağlarlar.

FK/FD

Florokinolonlar, konsantrasyona bağı bakterilerin öldürülmesini sağlar. Hayvan enfeksiyonu modellerinde florokinolonların farmakodinamik çalışmaları ve insan denemelerinde, etkinliğin primer determinantının EAA24/MIK oranı olduğu gösterilmiştir.

Direnç mekanizması

Florokinolonlara direnç DNA giraz ve topoizomerez IV'teki mutasyonlarla ortaya çıkabilir. Diğer mekanizmalar drenaj pompalarının aşırı ekspresyonunu, geçirmezliğini ve DNA girazın protein aracılı korumasını içerebilir. Moksifloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç beklenmelidir.

Moksifloksasinin aktivitesi, başka sınıf antibakteriyel ajanlara spesifik direnç mekanizmasından etkilenmez.

Sınır noktaları

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

<u>Organizma</u>	<u>Duyarlı</u>	<u>Dirençli</u>
<u>Staphylococcus spp.</u>	≤0,5 mg/l ≥24 mm	>1 mg/l <21 mm
<u>S. pneumoniae</u>	≤0,5 mg/l ≥22 mm	>0,5 mg/l <22 mm
<u>Streptococcus grupları A, B, C, G</u>	≤0,5 mg/l ≥18 mm	>1 mg/l <15 mm
<u>H. influenza</u>	≤0,5 mg/l ≥25 mm	>0,5 mg/l ≥25 mm
<u>M. catarrhalis</u>	≤0,5 mg/l ≥23 mm	>0,5 mg/l <23 mm
<u>Enterobacteriaceae</u>	≤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 bağı olmayan sınır noktaları esas olarak farmakokinetik/farmakodinamik temelinde belirlenmiştir. Veriler ve belirli türlerin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Onlar sadece türlerin kullanımı 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
<u>Aerobik Gram Pozitif Mikro-organizmalar</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *+ <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> * <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>)
<u>Aerobic Gram Negatif Mikro-organizmalar</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobik Mikro-organizmalar</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>‘Diğer’ Mikro-organizmalar</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Direnç edinilen türler problem olabilir.
<u>Aerobik Gram-pozitif Mikro-organizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobik Mikro-organizmalar</u> <i>Bacterioides fragilis</i> *
<u>Doğal olarak dirençli organizmalar</u>

Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar

Pseudomonas aeruginosa

*Klinik çalışmalarda etkinlik tatmin edici şekilde belirlenmiştir.

+Metisiline dirençli S.aureus, florokinonlara karşı yüksek bir direnç olasılığına sahiptir.

Moksifloksasin direnç oranı Metisiline dirençli S. aureus için >%50'si bildirilmiştir.

ESBL üreten suşlar ayrıca florokinonlara da dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim ve Biyoyararlanım:

400 mg tek dozun intravenöz olarak bir saatlik infüzyonundan sonra, plazmada oral uygulamaya göre (3,1 mg/l) yaklaşık %26 ortalama artışa tekabül eden, 4,1 mg/l'lik pik konsantrasyonlarına ulaşılır. Yaklaşık 39 mg*saat/l olan EAA (Eğri altındaki alan "AUC") değerine göre, ilaca maruz kalma, yaklaşık %91 oranındaki mutlak biyoyararlanıma uygun olarak, oral uygulamadan (35 mg*saat/l) sonraki ilaca maruz kalma ile karşılaştırıldığında çok az yüksektir.

Hastalarda intravenöz moksifloksasin için yaş ve cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Farmakokinetik, 50-1.200 mg oral tek doz aralığında ve 600 mg intravenöz tek dozda ve 10 gün boyunca günlük 600 mg'a kadar lineerdir.

Dağılım:

Moksifloksasin ekstrasvasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. Sabit durumda dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 2 l/kg'a varır. İn vitro ve ex vitro deneylerde proteine bağlanma oranı ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %40-42'dir. Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır.

Oral dozun alınmasından 2.2 saat sonra bronşiyal mukoza ve epitelyal sıvıda maksimum konsantrasyonlar sırasıyla 5,4 mg/kg ve 20,7 mg/l (geometrik ortalama) olarak elde edilmiştir. Alveoler makrofajlarda pik konsantrasyonu 56,7 mg/kg dır. İntravenöz uygulamadan 10 saat sonra deri blister sıvısında konsantrasyon 1,75 mg/l olarak elde edilmiştir. İntravenöz dozun verilmesinden yaklaşık 1.8 saat sonra interstisyel sıvı bağlanmamış konsantrasyon zaman profili ile plazmada bağlanmamış pik konsantrasyonu 1 mg/l (geometrik ortalama) olarak birbirine yaklaşıp.

Biyotransformasyon:

Moksifloksasin Faz II biyotransformasyona uğrar ve değişmemiş ilaç ve bir sulfo-bileşiği (M1) ve bir glukuronid (M2) formunda böbrek (yaklaşık %40) ve safra/feçes yollarıyla

(yaklaşık %60) 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. Oksidatif metabolizmanın belirtisi yoktur.

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. 400 mg intravenöz infüzyondan sonra değişmemiş ilacın idrardan geri kazanımı yaklaşık %22 ve feçesten kazanımı yaklaşık %26'dır. İlacın intravenöz uygulanmasından sonra dozun (değişmemiş ilaç ve metabolitler) geri kazanımı yaklaşık olarak %98 olmuştur. Renal klerens yaklaşık 24-53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübüler reabsorpsiyonunu düşündürmektedir. Moksifloksasinin ranitidin ve probenesid ile birlikte uygulanması ilacın renal klerensini değiştirmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Moksifloksasin'in farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 20 ml>dakika/1,73m² dahil) önemli ölçüde farklı değildir. Böbrek fonksiyonu azaldıkça M2 metaboliti (glukuronid) konsantrasyonları 2,5 kat artar (kreatinin klerensi <30 ml/dakika/1,73m²)

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Şimdiye kadar gerçekleştirilmiş olan farmakokinetik çalışmaların temelinde, karaciğer bozukluğu (Child Pugh A, B) olan hastalarda, sağlıklı hastalar ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık olup olmadığını saptamak mümkün değildir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, plazmada maruz kalınan daha yüksek sulfo-bileşiği (M1) ile ilişkilendirilirken, maruz kalınan ana ilaç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda moksifloksasinin klinik kullanım deneyimi yetersizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel tekrarlanan doz çalışmaları moksifloksasin kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlarda hematolojik ve hepatik toksisiteyi ortaya çıkardı. Maymunlarda MSS üzerine toksik etkileri tespit edildi. Bu etkiler, yüksek dozda moksifloksasin uygulanmasından sonra veya uzun süreli tedaviden sonra ortaya çıkmıştır.

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

İntravenöz uygulamadan sonra, moksifloksasin bolus enjeksiyon ile (45 mg/kg) verildiğinde bulgular sistemik toksisite açısından belirgin bulunmuştur ancak bu durum 50 dakikanın üzerinde moksifloksasin yavaş infüzyon ile verildiğinde gözlenmemiştir.

İntra-arteriyel enjeksiyon sonrasında peri-arteriyel yumuşak doku enflamatuvar değişiklikleri gözlemlendiğinden, moksifloksasinin intra-arteriyel uygulamasından kaçınılmalıdır.

Moksifloksasin bakteri veya memeli hücrelerinin kullanıldığı in-vitro testlerde genotoksikti. İn vivo testlerde çok yüksek dozda moksifloksasin kullanılmasına rağmen genotoksisite tespit edilmemiştir. Moksifloksasin sıçanlardaki başlangıç-tanıtım çalışmasında karsinojenik değildir.

In-vitro, moksifloksasin kardiyak elektrofizyolojik özellikleri ortaya çıkarmıştır ve bu durum yüksek konsantrasyonlarda bile QT aralığının uzamasına neden olabilir.

Moksifloksasinin köpeklere intravenöz olarak uygulanmasının ardından (15, 30 veya 60 dakika süresince infüze edilen 30 mg/kg), QT uzamasının derecesi infüzyon hızına açıkça bağlıdır örneğin; infüzyon zamanı kısaltıkça QT aralığı uzaması daha belirgin hale gelir. 30 mg/kg doz 60 dakikadan fazla süre boyunca infüze edildiğinde QT aralığında uzama görülmemiştir.

Sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda yapılan üreme çalışmalarında moksifloksasinin plasental transferinin gerçekleştiğini göstermektedir. Sıçanlarda (p.o. ve i.v.) ve maymunlarda (p.o.) yapılan çalışmalarda, moksifloksasinin uygulanmasının ardından teratojenik veya fertilitite bozukluğuna dair hiçbir kanıt gösterilmemiştir. Tavşan fetüslerinde vertebral ve kaburga malformasyonlarının insidansı biraz artmış ancak maternal toksisite ile ilişkili olan sadece tek bir doz (20 mg/kg i.v.) bulunmuştur. Maymun ve tavşanlarda insan terapötik plazma konsantrasyonlarında abortus insidansında bir artış vardır.

Moksifloksasin dahil olmak üzere kinolonlar yetişkin olmayan hayvanlarda majör diarthrodiyal eklemlerin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit 0,1 N

Sodyum hidroksit çözeltisi 0,1 N
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Aşağıdaki infüzyon çözeltilerinin moksifloksasin ile geçimsiz olduğu gösterilmiştir:

%10'luk Sodyum klorür

%20'lik Sodyum klorür

%4,2'lik Sodyum hidrojen karbonat

%8,4'lük Sodyum hidrojen karbonat

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Serin saklama derecelerinde (15°C'nin altında), oda sıcaklığında tekrar çözünen çökelti görülebilir.

Bu nedenle, MOXİFOR®'un buzdolabında saklanması tavsiye edilmez.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Askısı ile birlikte 250 ml infüzyon çözeltisi içeren ağzı flip-off tipi alüminyum kapüşon ile sabitleştirilmiş brombutil kauçuk tıpa ile kapatılmış Tip I, borosilikat, saydam cam flakon ve karton kutu ambalaj.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir. Eğer gözle görülebilen herhangi bir partikül içeriyorsa veya bulanıksa, ürün kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe/İSTANBUL

Telefon : (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

235/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ