

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELANDİA 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksifloksasin hidroklorür.....436.8 mg (400 mg moksifloksasine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421).....175.7 mg

Kroskarmelloz sodyum.....17.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Koyu pembe renkli, oblong, bikonveks görünümlüdür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELANDİA, 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 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu toplumdan edinilmiş pnömonide; çoklu ilaç direnci olan suşların sebep olduğu toplumdan edinilmiş pnömoni de dahil
- *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 kadınlarda 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 theataiotamicron* ya da *Peptostreptococcus* türlerinin neden olduğu komplike intraabdominal enfeksiyonlarda (abse gibi polimikrobiyal enfeksiyonlar dahil).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ELANDİA için önerilen doz, tüm endikasyonlar için günde bir kez 400 mg (1 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 genel olarak aşağıdaki süreler önerilir:

- Bronşit: kronik bronşitin alevlenmesi, 5 gün
- Pnömoni: toplumdaki edinilmiş pnömoni, 10 gün
- Sinüzit: akut sinüzit, 7 gün

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında önerilen tedavi süresi 7 gündür.

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

Komplike olmayan pelvik inflamatuvar hastalıkta önerilen tedavi süresi 14 gündür.

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

Tedavi edilmekte olan endikasyon için tedavi süresi aşılmamalıdır, klinik çalışmalar 21 güne kadar uygulanan tedaviler için mevcuttur.

Uygulama şekli:

Tablet, yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır. Yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerens ≥ 30 ml/dakika/1.73m² dahil) ve hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir. Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, ELANDİA ağır karaciğer bozukluğu (Child Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda moksifloksasinin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır (ayrıca bkz. kontrendikasyonlar). 18 yaşın altında kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ELANDİA, herhangi bir bileşenine ya da diğer kinolonların bilinen aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Moksifloksasinin etkinliği ve güvenilirliği çocuklarda, 18 yaşın altındaki adölesanlarda, hamilelerde ve süt veren annelerde kanıtlanmadığından kullanılmamalıdır.

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

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

Moksifloksasin'in, bazı hastaların elektrokardiyogramında QT aralığını uzattığı gösterilmiştir. QT aralığının uzadığı bilinen hastalarda, düzeltilemeyen hipokalemisi olan hastalarda ve sınıf IA (örn. kinidin, prokainamid) ya da sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) antiaritmik almakta olan hastalarda kullanılmamalıdır; zira bu ilaç ile söz konusu hasta popülasyonlarında yeterli klinik deneyim bulunmamaktadır.

Sisaprid, eritromisin, antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar gibi QT aralığını uzatan ilaçlar ve moksifloksasinin aditif etkisi dışlanamaz. Bu nedenle ELANDİA bu ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Moksifloksasin, klinik olarak belirgin bradikardi, akut miyokard iskemisi gibi devam eden proaritmik durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

QT uzamasının şiddeti ilacın artan konsantrasyonlarıyla birlikte artabilir, bu nedenle önerilen doz aşılmamalıdır. Pnömoni geçiren hastalarda, moksifloksasinin plazma konsantrasyonları ve QTc uzaması arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. QT uzaması, torsades de pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi riskinde bir artışa yol açabilir. Moksifloksasin tedavisi ile 9000'in üzerindeki hastada yapılan klinik çalışmalarda QTc uzamasına bağlanabilen herhangi bir kardiyovasküler mortalite ya da morbidite meydana gelmemiştir, ancak belirli bazı predispozan koşullar ventriküler aritmi riskini arttırabilir.

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Kinolon tedavisi ile nöbetler görülebilir. Nöbetlere eğilim yaratabilen ya da nöbet eşiğini düşürebilen merkezi sinir sistemi bozuklukları olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle ELANDİA, ağır karaciğer bozukluğu (Child Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir.

Moksifloksasini de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla antibiyotik ile ilişkili psödomembranoz kolit bildirilmiştir. Bu nedenle, moksifloksasin kullanımıyla ilişkili ciddi diyare gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Bu klinik durumda yeterli terapötik önlemler alınmalıdır.

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.

Işığa duyarlılık: Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Preklinik ve klinik çalışmalarda, moksifloksasin ile ışığa duyarlılık reaksiyonları

gözlenmemiştir. Buna rağmen, hastalara şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmektedir.

İntravenöz tedavinin gerekli görüldüğü komplike pelvik inflamatuvar hastalığı (pelvik abse veya tüp-yumurtalıkla ilişkili komplike enfeksiyonlar) olanlarda, moksifloksasin tablet kullanımı önerilmemektedir.

Mannitol (E 421) içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Sodyum içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Bununla birlikte, 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 (Uluslararası Normalize Oran) izlenmeli ve gerekirse oral antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Antasitler, mineraller ve multi-vitaminler: Moksifloksasinin antasitler, mineraller ve multi-vitaminlerle birlikte alınması, bu preparatlarda bulunan çok değerli katyonlarla kelat komplekslerinin oluşmasından dolayı ilacın absorpsiyonunun bozulmasına yol açabilir. Bu da istenenden daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Dolayısıyla, antasitler, antiretroviral ilaçlar ve magnezyum, alüminyum, sukralfat, demir ve çinko gibi diğer mineralleri içeren preparatlar, oral moksifloksasin dozu alındıktan en az 8 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır.

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 kullanımın daha fazla artmasını önler.

Gıda ve süt ürünleri: Moksifloksasinin absorpsiyonu gıda alımı ile değişmemiştir. Dolayısıyla, moksifloksasin gıda alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Moksifloksasinin gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. Dolayısıyla moksifloksasinin hamilelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Klinik öncesi bulgular, az miktarlarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. Emziren kadınlarda herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarda, düşük bir SSS reaksiyon insidansı gözlenmiştir. Bununla birlikte, hastalar araç ya da makine kullanmadan önce nasıl reaksiyon verdiklerini kontrol etmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 il e <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 il e < 1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar

Yaygın: Antibiyotik kaynaklı mikotik süperenfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, trombositemi, protrombin zamanında uzama veya INR artışı, kanda eozinofili

Seyrek: Anormal tromboplastin seviyesi

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, kızarıklık, ürtiker, kaşıntı

Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, alerjik ödem/anjiyoödem (potansiyel olarak hayatı tehdit eden larinks ödemi dahil)

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperlipidemi

Seyrek: Hiperglisemi, hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete reaksiyonları, psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

Seyrek: Duygusal kararsızlık, depresyon (çok nadir vakalarda kendine zarar verme şeklinde sonuçlanabilecek olan)

Çok seyrek: Kişinin gerçeklerden uzaklaşması, psikotik reaksiyonlar (potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek olan), hiperestezi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi ve disestezi, tat bozuklukları, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, titreme, vertigo, uyku hali, görsel bozukluklar (özellikle SSS reaksiyonları esnasında)

Seyrek: Halüsinasyon, hipoestezi, koku bozuklukları (koku alma hissinin azalması ya da kaybı dahil), anormal rüyalar, koordinasyon bozukluğu (özellikle baş dönmesi veya vertigodan kaynaklanan yürüme bozuklukları dahil; çok nadir bazı vakalarda yaralanmaya neden olabilecek düşmelere yol açabilir – özellikle yaşlılarda), çeşitli klinik tablolara eşlik eden nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipokalemili hastalarda QT uzaması

Yaygın olmayan: QT uzaması, palpasyon, taşikardi, dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

Seyrek: Ventriküler taşiaritmiler, senkop, hipertansiyon, hipotansiyon

Çok seyrek: Spesifik olmayan aritmiler, Torsade de pointes ve kardiyak arrest (klinik olarak anlamlı bradikardi veya akut miyokard iskemisi gibi altta yatan ciddi proaritmik durumları olan hastalarda)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vazodilatasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, antibiyotik kaynaklı diyare

Yaygın olmayan: Anoreksi, konstipasyon, dispepsi, gaz şişkinliği, gastroenterit (erozif gastroenterit hariç), amilaz artışı, dehidrasyon (diyare veya azalmış sıvı alımından kaynaklanan sıvı kaybı)

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatik transaminazlarda artış

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

Seyrek: Sarılık, hepatit (ağırlıklı olarak kolestatik)

Çok seyrek: Fulminan hepatit (hayati tehlike arz eden karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas – iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit, kas tonusunda artış ve kramp

Çok seyrek: Tendon rüptürü, artrit, yürüyüş bozukluğu (kas, tendon ve eklem semptomlarından kaynaklanan)

Böbrek hastalıkları

Seyrek: Renal bozukluk, renal yetmezlik (dehidrasyona bağlı – özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda), ödem

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Hasta hissetme, spesifik olmayan ağrı, terleme

Aşağıdaki istenmeyen etkiler i.v./oral ardışık tedavi gören hastaların alt grubunda daha sık görülmektedir:

Sık: Gama-glutamil transferaz artışı

Sık değil: Ventriküler taşiaritmiler, hipotansiyon, ödem, antibiyotik ile ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde), çeşitli klinik tablolara eşlik eden nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), halüsinasyon, renal bozukluk ve özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda böbrek yetmezliğine (dehidrasyona bağlı) sebep olabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere herhangi anlamlı istenmeyen etki görülmezsizin 10 gün süreyle 1200 mg'a varan tek dozlar ve 600 mg'lık çoğul dozlar uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, EKG çekimi de dahil olmak üzere, hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavinin uygulanması önerilmektedir.

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: İnfeksiyona karşı kullanılan ilaçlar (Antibakteriyel İlaçlar-Kinolonlar-Fluorokinolonlar)

ATC Kodu: J01MA14

Moksifloksasin, florokinolon grubu, geniş spektrumlu ve bakterisid etkili, antibakteriyel bir ajandır. Gram-pozitif ve gram-negatif organizmalar, anaeroblar, aside dirençli bakteriler ve Mycoplasma türleri, *Chlamydia* türleri ve *Legionella* türleri gibi atipik bakterilerin geniş bir bölümüne karşı *in-vitro* aktiviteye sahiptir.

Moksifloksasin, β – laktam ve makrolidlere dirençli bakterilere karşı etkilidir. Enfeksiyon modelleri ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek *in-vivo* aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır.

Aşağıdaki mikroorganizmaların pek çok suşları üzerinde *in-vitro* ve klinik olarak etkilidir:

Gram-pozitif mikroorganizmalar: *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (PRSP (penisiline dirençli *S. pneumoniae*) olarak bilinen suşlar ve penisilin (MİK \geq 2 μ g/mL), 2. jenerasyon sefalosporinler (örneğin; sefuroksim), makro lidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotiklerinden iki ya da daha fazlasına dirençli suşlar gibi çoklu direnci olan *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP) suşları dahil) *Streptococcus pyogenes* (grup A), *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (sadece vankomisin ve gentamisine duyarlı suşlar), *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*

Gram-negatif mikroorganizmalar: *Haemophilus influenzae* (β -laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (β - laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloaca*, *Proteus mirabilis*

Atipik bakteriler: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

Anaeroblar: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Peptostreptococcus türleri*, *Clostridium perfringens*

In-vitro çalışmalara göre aşağıdaki mikroorganizmalar moksifloksasine hassas olmasına rağmen, bu mikroorganizmaların neden olduğu klinik enfeksiyonların tedavisinde etkinlik ve güvenliği henüz yeterli ve kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır.

Gram-pozitif mikroorganizmalar: *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis* (metisiline duyarlı suşlar dahil), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*

Gram-negatif mikroorganizmalar: *Gardnerella vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*

Anaeroblar: *Bacteriodes distasonis*, *Bacteriodes eggerthii*, *Bacteriodes ovatus*, *Bacteriodes uniformis*, *Fusobacterium türleri*, *Porphyromonas türleri*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella türleri*, *Propionibacterium türleri*, *Clostridium ramosum*

Atipik bakteriler: *Mycoplasma hominis*, *mycoplasma genitalum*, *Coxiella burnetti*

Etki Mekanizması: Moksifloksasinin bakterisid etkisi, topoizomeraz II ve IV'ün aktivitesini inhibe etmesi sonucu görülür. Topoizomerazlar, DNA topolojisini kontrol eden ve DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonuna yardım eden çok önemli enzimlerdir.

Moksifloksasin, konsantrasyona bağımlı bakterisid etkinlik göstermektedir. Minimum bakterisid konsantrasyonlar genellikle minimum inhibe edici konsantrasyonlarla benzerdir.

Direnç: Penisilinleri, sefalosporinleri, aminoglikozidleri, makrolidleri ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları, moksifloksasinin antibakteriyel aktivitesini etkilememektedir. Moksifloksasin ile bu ajanlar arasında çapraz direnç yoktur. Plazmid kaynaklı direnç bugüne kadar gözlenmemiştir.

In-vitro araştırmalar, moksifloksasine karşı direncin çoğul aşamalı mutasyonlarla yavaşça geliştiğini göstermiştir. Çok düşük bir genel direnç sıklığı (10^{-7} – 10^{-10}) gösterilmiştir. Organizmaların moksifloksasinin MİK konsantrasyonlarının altındaki bir konsantrasyona maruz bırakılmaları, moksifloksasinin MİK değerlerinde yalnızca küçük bir artış göstermiştir.

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

İnsanlarda barsak florası üzerindeki etki: Gönüllüler üzerinde yapılan bir araştırmada, oral moksifloksasin uygulanmasından sonra *Clostridium difficile* toksini saptanmadığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

• Emilim:

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 farmakokinetiği 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')/MİK 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. ($EAA_{norm} = 6$ kg*saat/l) bakımından ilaca maruz kalma yüksektir; kararlı durumda dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 2 l/kg'a varır. Tükürükte, plazmadakinden daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşabilir. İn-vitro ve ex-vivo deneylerde, 0.02 – 2 mg/l aralığındaki proteine bağlanma oranı, ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık % 45'tir. Moksifloksasin esas olarak serum albuminine bağlanmaktadır.

Moksifloksasin akciğerde (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar, biotik doku), sinüslerde (maksiller ve etmoid sinüs, nazal polip) ve enflamasyonlu lezyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır; buralarda plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonlara ulaşılır. İnterstisyel vücut sıvılarında (tükürük, intramüsküler, subkutan) yüksek serbest ilaç konsantrasyonları görülür.

- 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.

- Eliminasyon:

Moksifloksasinin eliminasyonu yaklaşık 12 saatlik bir ortalama terminal yarılanma ömrü ile plazmadan gerçekleşmektedir. 400 mg'lık bir 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 düşürmüştür. Dozun yaklaşık % 19'u değişmemiş olarak idrar içinde ve yaklaşık % 25'i feçes içinde atılmaktadır. Yaklaşık % 2,5'i M1 olarak idrarda ve % 36'sı feçeste geri alınmaktadır. Yaklaşık % 14'ü M2 olarak idrarda geri alınmaktadır. Ranitidin ve probenesid ile birlikte uygulama ilacın renal klerensini değiştirmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kinolonların erişkin olmayan hayvanlarda artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Köpek yavruları ile yapılan çalışmalarda, moksifloksasinin 30 mg/kg/gün'e eşit ya da üzerindeki oral dozlarının (sistemik maruziyet üzerinden bakıldığında tavsiye edilen maksimum insan dozunun yaklaşık olarak 1.5 katı) 28 gün kullanımı artropati ile sonuçlanmıştır.

Av köpeklerinde 60 ve 90 mg/kg/gün oral dozlarının 2 hafta boyunca kullanılmasıyla elektoretinografik (ERG) değişiklikler gözlenmiştir.

Köpeklerle yapılan çalışmalarda, insan terapötik düzeyinin yaklaşık beş katı olan plazma konsantrasyonlarında, moksifloksasinin QT'yi uzatma etkisinin olduğu bulunmuştur. Köpeklerde sotalol'un moksifloksasin'le kombine infüzyonu, aynı dozda moksifloksasinin (30 mg/kg/gün) tek başına verilmesinden daha yüksek derecede QT_c uzamasını indüklemiştir.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada, moksifloksasinin intra-arteriyel enjeksiyonundan sonra periarteriyel yumuşak dokuda inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir, bu da moksifloksasinin intra-arteriyel olarak enjeksiyonundan kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Karsinogenez, Mutagenез, Fertilitenin Bozulması

Moksifloksasinin karsinojenik potansiyelini belirlemek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

Moksifloksasinin, Ames Salmonella reversiyon tahlilinde kullanılan 4 bakteri neslinde (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) mutajenik olmadığı belirlenmiştir. Diğer kinolonlarda olduğu gibi, aynı tahlili kullanarak TA 102 neslinde moksifloksasinle görülen olumlu yanıt, DNA girazın inhibisyonuna bağlı olabilir. Moksifloksasinin, CHO/HGPRT memeli hücresi gen mutasyonu tahlilinde de mutajenik olmadığı görülmüştür. Farelerde in vivo yapılan mikronukleus testi ya da baskın öldürücü teste genotoksisiteye yönelik hiçbir kanıt bulunamamıştır.

Moksifloksasin, vücut yüzey alanı üzerinden (mg/m²) tavsiye edilen maksimum insan dozunun yaklaşık 12 katı olan oral 500 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda kullanıldığında erkek ve dişi sıçanların fertilitesine etki göstermemiştir. Bu dozda erkek sıçanlarda sperm morfolojisi (baş-kuyruk ayrılması), dişi sıçanlarda menstrüel siklus üzerinde hafif etkilere neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz
Povidon K-30
Mannitol
Kroskarmelloz Sodyum
Magnezyum Stearat
Titanyum dioksit
Talk
Lesitin
Ksantan Gam
Kırmızı demir oksit
Sarı demir oksit

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, 7 ve 10 tabletlik PVC/PVDC Alüminyum blister ambalajda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdica İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kore Şehitleri Cad. No:19
Zincirlikuyu/Şişli/İstanbul
Tel: 0212 365 49 00
Faks: 0212 272 90 46

8. RUHSAT NUMARASI

226/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ