

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

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

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözleendiği hastalarda MOXHEL kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- MOXHEL da dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda MOXHEL kullanımından kaçınılmalıdır.
- MOXHEL'un da dâhil 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**

MOXHEL 400 mg/250 ml i.v. infüzyon için çözelti içeren flakon

### **2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

#### **Etkin madde:**

Moksifloksasin 400 mg (hidroklorür olarak)

#### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum klorür 2,0 g

(250 ml infüzyon solüsyonu 34 mmol sodyum içerir.) Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### **3. FARMASÖTİK FORM**

250 ml sarı-berrak infüzyon çözeltisi içeren 250 ml cam şişe

### **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

#### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

**MOXHEL 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. MOXHEL, yalnızca duyarlı bakterilerin yol açtığı kanıtlanmış ya da bu konuda ciddi şüphe bulunan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır.**

MOXHEL, 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  $\geq 2$  mcg/mL olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu **toplumdan edinilmiş pnömönide;** çoklu ilaç direnci olan suşların\* sebep olduğu toplumdan edinilmiş pnömöni 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  $\geq 2$  mcg/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 MOXHEL günde bir kez uygulanır (250 ml) 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 kaplı tablet uygulaması ile devam edilebilir. Kronik bronşitte akut alevlenme: 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. Moksifloksasin, 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, MOXHEL ile birlikte uygulanmasıyla, oda sıcaklığında 24 saat stabil kalan karışımlar oluşturduğu görülmüştür ve MOXHEL 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

MOXHEL 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  $\leq 30$  mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup> dahil) ve hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **Diğer:**

Etnik gruplarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Moksifloksasine, diğer kinolonlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda
- Gebelik ve emzirme döneminde (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 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 (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, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar**

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

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

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

Bazı hastalarda MOXHEL'in 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 (örneğin; akut miyokardiyal iskemi) eğilimi olan hastalarda, ventriküler aritmi (torsade de pointes gibi) 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 QT aralığını artırma etkisine sahip MOXHEL gibi ilaçların etkilerine 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)

### Şiddetli karaciğer bozuklukları

Moksifloksasin ile potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine (ölümcül olgular da dahil) yol açan fulminant 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 MOXHEL 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 tedavisi gören hastalar 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, MOXHEL tedavisine son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Psikozu 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) şüphede 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.

#### Myasthenia Gravis’li hastalarda kullanımı

Myasthenia Gravis’li hastalarda moksifloksasin dikkatli kullanılmalıdır çünkü semptomlar artabilir.

#### **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 kaçınmalıdır (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 aşil 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 (örneğin; immobilizasyon) (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

#### Böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanımı

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa moksifloksasin’i 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, moksifloksasin ile hipoglisemi ve hiperglisemi dahil olmak üzere kan glukoz düzeyinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir. MOXHEL tedavisi alan hastalarda disglisemi ağırlıklı olarak eş zamanlı oral hipoglisemik ilaç (örneği; sülfonilüre) veya insülin tedavisi alan yaşlı diyabetik hastalarda ortaya çıkmıştır. Diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

### Fotosensitife reaksiyonlarının önlenmesi

Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, çalışmalar göstermiştir ki moksifloksasin'in 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 osteomyelitli diyabetik ayak tedavisinde moksifloksasin klinik etkinliği kanıtlanmamıştır.

### Sodyum diyetinde olan hastalarda kullanımı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### Biyolojik testlerde girişim

Moksifloksasinin, mikobakteriyel gelişimi baskılayarak *Mycobacterium spp.* kültür testleri ile etkileşebilir. Bu nedenle moksifloksasin tedavisi devam eden hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlar 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 kıkırdağı 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.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle etkileşimler

MOXHEL 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 MOXHEL 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 antimikrobiyaller ajanlar (sakinavir, sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin),
- Bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- Diğerleri (sisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

MOXHEL potasyum seviyelerini azaltabilen ilaçları kullanan (örneğin; 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 Cmaks'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 MOXHEL'in etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır (ayrıca 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:**

MOXHEL'in 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 MOXHEL 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, MOXHEL'in de immatüre hayvanların ağırlık taşıyıcı eklemlerinin kıkırdağında lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, MOXHEL'in emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

## **Üreme yeteneği / Fertilitite:**

Hayvan alışmaları, fertilitite 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, bkz Bölüm 4.8) veya akut ve kısa süreli bilinç kaybına (senkop, bkz. Bölüm 4.8) bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüşe neden olabilirler. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce moksifloksasine nasıl reaksiyon verdiklerini gözlemlenmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Listelenen advers ilaç reaksiyonlarının, bulantı ve diyare hariç görölme 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 örneğin; oral ve vajinal kandidiyazis kaynaklı süperenfeksiyonlar

### **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, agranölösitoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

Seyrek: Çok seyrek olarak hayatı tehdit edici şok durumunu içeren anafilaksi (bkz. Bölüm 4.4), alerjik ödem/ anjiödem (potansiyel olarak hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperlipidemi

Seyrek: Hiperglisemi, hiperürisemi

Çok seyrek: Hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete reaksiyonları, psikomotor hiperaktivite/ ajitasyon

Seyrek: Duygusal kararsızlık, depresyon (çok ender durumlarda intihar fikri/düşüncesi ya da intihar girişimi gibi potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek, bkz. Bölüm 4.4), halüsinasyonlar

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi/Disestezi, tat bozuklukları (çok nadir vakalarda tat alma hissinin kaybı da dahil), konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, uyku bozuklukları (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 görünümde nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, periferik nöropati ve polinöropati

Çok seyrek: Hiperestezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Görsel bozukluklar 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 pektoris (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, 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 karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek fulminan hepatit (ölümcül vakalar dahil, bkz. Bölüm 4.4)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

- Yaygın olmayan: Artralji, miyalji
- Seyrek: Tendinit (bkz. Bölüm 4.4), kaslarda seğirme ve kramp, kas güçsüzlüğü

Çok seyrek: Tendon rüptürü (bkz. Bölüm 4.4), artrit, kas sertliği, Myasthenia 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 (psedomembranoz 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, rabdomiyoliz, ışığa duyarlılık reaksiyonları.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.tick.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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 artışı engeller. Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere,

herhangi bir anlamlı istenmeyen etki görülmemiş, 10 gün süreyle 1200 mg'a varan tek dozlar ve 600 mg'lık tekrarlı moksifloksasin dozları uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, EKG ölçüleriyle 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 topoizomeras (DNA giraz ve topoizomeras IV) aktivitesini inhibe eder.

Topoizomeraslar, DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonunu sağlarlar.

#### FK/FD

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

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

#### Mikrobiyolojik Duyarlılık

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

<b>Genellikle Duyarlı Türler</b>
<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> *
Anaerobik Mikro-organizmalar <i>Prevotella spp.</i>
'Diğer' Mikro-organizmalar <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Direnç edinilen türler problem olabilir.</b>
<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> *
<b><u>Doğal olarak dirençli organizmalar</u></b>
<u>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\*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, 50-1200 mg oral tek doz aralığında ve 600 mg intravenöz tek dozda ve 10 gün boyunca günlük 600 mg'a kadar lineerdir.

#### Dağılım:

Moksifloksasin ektravasküler 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 1,0 mg/l (geometrik ortalama) olarak birbirine yaklaşır.

#### 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/1,73 m<sup>2</sup> dahil) önemli ölçüde farklı değildir. Böbrek fonksiyonu azaldıkça M2 metaboliti (glukuronid) konsantrasyonları 2,5 kat artar (kreatinin klerensi <30 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup>)

#### **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,  $\geq 20$  mg/L'lik plazma konsantrasyonlarına yol açan yüksek oral dozlar ( $\geq 60$  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 enflamatuar değişiklikleri gözlemlendiğinden, moksifloksasinin intra-arteriyel uygulamasından kaçınılmalıdır.

Moksifloksasin bakteri veya memeli hücrelerinin kullanıldığı *in-vitro* testlerde genotoksikti.

*In vivo* testlerde çok yüksek dozda moksifloksasin kullanılmasına rağmen genotoksisite tespit edilmemiştir. Moksifloksasin sıçanlardaki başlangıç-tanıtm 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 kıaldıkça 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,  
Sodyum hidroksit solüsyonu 1 N,  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Aşağıdaki infüzyon çözeltilerinin MOXHEL 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 altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Serin saklama derecelerinde (15°C'nin altında), oda sıcaklığında tekrar çözünen çökelme görülebilir. Bu nedenle, MOXHEL'in buzdolabında saklanması tavsiye edilmez. Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, bromobutil kauçuk tıpa üzerine Alu kapüşon ile kapatılmış mavi renkli flip-off kapaklı 250 ml'lik tip II cam flakonda

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. Eğer gözle görülebilen herhangi bir partikül içeriyorsa veya bulanıksa, ürün kullanılmamalıdır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Helba İlaç İç ve Dış San. Tic. A.Ş.  
Çamlık Mah. Pamuk Sok. A Blok Apt. No: 12-16/17  
Ümraniye/İstanbul/Türkiye

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2016 / 465

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2016 Ruhsat  
yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ ---**