

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- AVELOX 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 gözlemlendiği hastalarda AVELOX kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

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

## **1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

AVELOX® 400 mg film kaplı tablet

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

### **Etkin madde:**

Moksifloksasin 400 mg (hidroklorür olarak)

### **Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)..... 68 mg (66,56 mg laktoza eşdeğer)

Sodyum kroskarmelloz..... 32 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mat-kırmızı, 17x7 mm boyutunda oblong, bir yüzünde M400, diğer yüzünde Bayer baskısı bulunan film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

AVELOX, 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  µg/ml olan), 2. jenerasyon sefalosporinler (örn., sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol.
- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu **akut sinüzitte**;
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu **komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında**;
- **Komplike olmayan pelvik inflamatuvar hastalıkta** (salpenjit ve endometrit dahil kadın üst genital kanal enfeksiyonları gibi);
- Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*'nin neden olduğu **komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (diyabetik ayak dahil)**;

- *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides 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:**

AVELOX için önerilen doz, tüm endikasyonlar için günde bir kez 400 mg'dır (1 film kaplı tablet) ve bu doz aşılmamalıdır.

##### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

Bronşit: Kronik bronşitin akut alevlenmesi, 5 gün

Pnömoni: Toplumdan edinilmiş pnömoni, 10 gün

Sinüzit: Akut sinüzit, 7 gün

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: 7 gün

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

Komplike olmayan pelvik inflamatuvar hastalık: 14 gün

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

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

##### **Uygulama şekli**

Film kaplı tablet yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır ve yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Bir doz atlanırsa, bir sonraki belirlenmiş dozdan en geç 8 saat önce olmak üzere herhangi bir zamanda alınmalıdır. Bir sonraki doza 8 saatten daha az bir süre kalmışsa, unutilan doz alınmamalı ve bir sonraki belirlenmiş dozla tedaviye reçete edildiği şekilde devam edilmelidir. Kaçırılan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek / karaciğer yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 30$  mL/dakika/1,73m<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 AVELOX'un etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **Diğer:**

Etnik gruplarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Moksifloksasine, diğer kinolonlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda (Bkz. Bölüm 6.1)
- 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 kardiyak elektrofizyolojide değişiklikler gözlenmiştir. İlaç güvenliliği nedenlerinden dolayı, moksifloksasin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Doğuştan ya da kazanılmış QT uzaması
- Elektrolit bozuklukları, özellikle de düzeltilmemiş hipokalemi
- Klinik olarak anlamlı bradikardi
- Düşük sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu olan klinik olarak anlamlı kalp yetmezliği
- Semptomatik aritmi öyküsü

Moksifloksasin QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (Bkz. 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

Geçmişte kinolon veya florokinolon içeren ürünler kullanırken ciddi advers reaksiyon yaşamış hastalarda moksifloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların moksifloksasinle tedavisi yalnızca alternatif tedavi seçenekleri bulunmadığında ve dikkatli yarar/risk değerlendirmesinden sonra başlatılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Özellikle düşük şiddetli enfeksiyonlarda moksifloksasin tedavisinin faydası, uyarılar ve önlemler bölümünde yer alan bilgiler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

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

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

AVELOX dâhil 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, AVELOX 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 AVELOX derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda AVELOX dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Bazı hastalarda AVELOX'un elektrokardiyogramda QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir. Klinik çalışma programında elde edilen EKG'lerin analizlerinde, moksifloksasinle QTc uzaması 6 milisaniye  $\pm$  26 milisaniye, başlangıçla karşılaştırıldığında %1,4 olmuştur. Erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda başlangıç QTc aralıkları daha uzun olma eğilimi gösterdiğinden, kadınlar QTc-uzatıcı ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Yaşlı hastalar da QT aralığı üzerindeki ilaca bağlı etkilere daha duyarlı olabilirler.

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

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

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

#### **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 ilacın pazara verilmesi sonrası görülen ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **Hipersensitivite/alerjik reaksiyonlar**

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

#### **Şiddetli karaciğer hastalıkları**

AVELOX ile potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine (ölümcül olgular da dahil) yol açan fulminan hepatit olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda, sarılık, koyu renkli idrar, kanama eğilimi veya hepatik ensefalopati ile ilişkili hızla gelişen asteni gibi fulminan hepatik hastalığın belirti ve semptomları gelişirse tedaviye devam etmeden önce doktorlarına başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

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

#### **Şiddetli kütanoz advers reaksiyonlar**

AVELOX ile toksik epidermal nekroliz (TEN: Lyell sendromu olarak da bilinir), Stevens Johnson sendromu (SJS), hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen Akut Genelleştirilmiş Ekzantematöz Püstüloz (AGEP) ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere şiddetli kütanoz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Reçeteleme sırasında, hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları

düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, AVELOX derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Hasta AVELOX kullanımı ile SJS, TEN, AGEP veya DRESS gibi ciddi bir reaksiyon geliştirmişse, bu hastada AVELOX tedavisine hiçbir zaman yeniden başlanmamalıdır.

#### Nöbet eğilimli hastalar

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

#### Uzamış, sakatlığa yol açan ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları

Yaşları ve önceden mevcut olan risk faktörlerinden bağımsız olarak kinolon ve florokinolon alan hastalarda, bazen çoklu olmak üzere farklı vücut sistemlerini (kas-iskelet, sinir, psikiyatrik ve duyu dahil) etkileyen, uzamış (aylardır veya yıllardır devam eden), sakatlığa yol açan ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Florokinolonlarla ilişkili uzun süreli veya sakatlığa yol açan yan etkilerin semptomlarının tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış farmakolojik tedaviler bulunmamaktadır. Moksifloksasin herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk emare veya belirtisinde derhal kesilmeli ve hastaların tavsiye için reçete yazan hekimle iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Böylece semptomlar uygun şekilde araştırılabilir ve advers reaksiyonları daha da kötüleştirebilecek başka maruziyetlerden kaçınılabilir.

#### Periferik nöropati

Kinolon ve florokinolon grubu antibiyotikleri kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olabilen duyu veya duyu-motor polinöropati vakaları bildirilmiştir. AVELOX tedavisi almakta olan hastaların ağrı, yanma veya batma hissi, uyuşukluk veya güçsüzlük gibi nöropati semptomlarının ortaya çıkması durumunda; potansiyel olarak geri dönüşümsüz bu durumun oluşmasını engellemek amacıyla, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bilgilendirmeleri önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Psikiyatrik reaksiyonlar

AVELOX da 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, AVELOX tedavisine son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Psikotik hastalarda veya psikiyatrik hastalık hikayesi olanlarda AVELOX dikkatle kullanılmalıdır.

#### Kolit dahil antibiyotik ilişkili diyare

AVELOX'u da içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla, psödomembranöz kolit ve *Clostridium difficile* ilişkili diyare dahil antibiyotik ilişkili diyare ve antibiyotik ilişkili kolit bildirilmiştir ve şiddeti orta derecede diyare ile ölümcül kolit aralığında değişebilir. Bu nedenle, moksifloksasin kullanımı sırasında veya sonrasında ciddi diyare gelişen hastalarda bu tanıyı göz önünde bulundurmak önemlidir. Antibiyotik ilişkili diyare ve antibiyotik ilişkili kolit gelişmesi ya da bundan şüphe edilmesi durumunda, AVELOX dahil antibakteriyel ajanlarla devam tedavi durdurulmalı ve hemen uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Ayrıca bulaşma riskini azaltmak için uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Ciddi diyare gelişen hastalarda peristaltizmi inhibe eden ilaçların kullanımı kontrendikedir.

#### Miyastenia gravisli hastalar

AVELOX, Miyastenia Gravis'i olan hastalarda semptomların şiddeti artabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

#### Tendinit ve tendon yırtığı

Kinolonlar ve florokinolonlarla tedaviye başlandıktan sonra 48 saat gibi kısa bir süre içinde kimi zaman çift yönlü olan tendinit ve tendon yırtığı (özellikle Aşıl tendonunu içeren ancak bununla sınırlı olmayan) meydana gelebilir ve tedavi bittikten aylar sonra bile meydana geldiği bildirilmiştir (bkz. Bölümler 4.3 ve 4.8). Tendinit ve tendon yırtığı riski yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, solid organ nakli yapılmış hastalarda ve eş zamanlı olarak kortikosteroidlerle tedavi görenlerde artar. Bu nedenle, eş zamanlı kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Tendinitin ilk belirtisinde (örn. ağrılı şişlik, iltihaplanma), moksifloksasinle tedavi kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Etkilenen uzuv(lar) uygun şekilde tedavi edilmelidir (örn. immobilizasyon). Tendinopati belirtileri meydana gelirse kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

#### Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapağı yetmezliği/yetersizliği

Epidemiyolojik çalışmalar, özellikle yaşlı hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ve florokinolon alımından sonra aort ve mitral kapak yetersizliği riskinin arttığını bildirmektedir.

Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile komplike olan aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarından herhangi birinde regürjitasyon/yetersizlik vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle florokinolonlar, ailede anevrizma hastalığı veya konjenital kalp kapağı hastalığı öyküsü olan veya önceden aort anevrizması ve/veya diseksiyonu veya kalp kapağı hastalığı teşhisi konan hastalarda veya hastalık veya diğer risk faktörlerinin veya predispozan durumların



varlığında, dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesi yapıldıktan ve diğer terapötik seçenekler değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

- Hem aort anevrizması hem diseksiyonu hem de kalp kapağı yetmezliği/yetersizliğine zemin hazırlayan diğer risk faktörleri veya durumların varlığında (örn. bağ dokusu bozuklukları, örneğin Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit) veya ek olarak
- Aort anevrizması ve diseksiyonu için (örn. Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit veya bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu gibi vasküler bozukluklar) veya ek olarak
- Kalp kapağı yetmezliği/yetersizliği için (örneğin enfektif endokardit).

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve bunların rüptürü riski, sistemik kortikosteroidler ile aynı anda tedavi edilen hastalarda da artabilir.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara derhal acil servisteki bir doktora başvurmaları önerilmelidir.

Hastalara akut dispne, yeni başlayan kalp çarpıntısı veya karın veya alt ekstremitelerde ödem gelişmesi durumunda derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

#### Böbrek bozukluğu olan hastalar

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa AVELOX'u dikkatle kullanmalıdır, çünkü dehidrasyon böbrek yetmezliği riskini artırabilir.

#### Görme bozuklukları

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

#### Disglisemi

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

#### Işığa duyarlılık reaksiyonlarının önlenmesi

Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmalar, AVELOX'un ışığa duyarlılığa neden olma riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Yine de, AVELOX ile tedavi sırasında hastalara şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8)

#### Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

Aile öyküsünde ya da hali hazırda glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar kinolonlar ile tedavide hemolitik reaksiyonlara eğilimlidirler. Bu nedenle, AVELOX bu hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

#### Pelvik inflamatuvar hastalığı olan hastalar

İntravenöz-tedavinin gerekli görüldüğü komplike pelvik inflamatuvar hastalığı olanlarda (örn. pelvik apse veya tüp - yumurtalıklerle ilişkili komplike enfeksiyonlar), AVELOX tedavisi önerilmemektedir.

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

#### Özel komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar

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

#### Biyolojik testlerle etkileşim

Moksifloksasinin *in vitro* aktivitesi, mikobakteriyel türlerin büyümelerini baskılayarak *Mycobacterium* kültür testleri ile etkileşebilir. Bu nedenle AVELOX kullanmakta olan hastalardan alınan kültürlerde yanlış negatif sonuçlar görülebilir.

#### MRSA enfeksiyonu olan hastalar

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

#### Pediyatrik popülasyon

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

#### Yardımcı maddeler hakkında bilgiler

AVELOX, tablet başına 66,56 mg laktoz (68 mg laktoz monohidrat şeklinde) içerir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

AVELOX her bir film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

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

##### Tıbbi ürünlerle etkileşimler

Moksifloksasin ve QTc aralığını uzatabilen diğer tıbbi ürünlerin QT aralığının uzaması üzerindeki aditif etkisi göz ardı edilemez. Bu durum torsade de pointes dahil ventriküler aritmi riskinde artışa neden olabilir. Dolayısıyla AVELOX'un aşağıdaki tıbbi ürünlerden herhangi biriyle birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3):

- Sınıf IA antiaritmikler (örn; kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- Antipsikotikler (örn; fenotiyazinler, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- Trisiklik antidepresan ilaçlar,
- Bazı antimikrobikler (sakonavir, sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin),
- Bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- Diğerleri (sisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

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

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

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

Klinik çalışmalar aşağıdaki maddelerin, AVELOX ile birlikte kullanımını takiben bir etkileşimin olmadığını göstermiştir; ranitidin, kalsiyum içeren preparatlar, teofilin, siklosporin, oral kontraseptifler, itakonazol, parenteral yoldan uygulanan morfin, probenesid.

İnsan sitokrom P450 enzimleri ile gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar bu bulguları desteklemektedir. Bu sonuçlar dikkate alındığında sitokrom P450 enzimleri yoluyla bir metabolik etkileşim olası değildir.

Antasitler, mineraller ve multi-vitaminler:

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

INR (Uluslararası Normalize Oran) değışiklikleri:

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

Aktif kömür:

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

Digoksin:

Sağlıklı gönüllülerde tekrarlanan dozlamadan sonra, moksifloksasin, EAA veya dip seviyelerini etkilemeden digoksin Cmaks.'ını yaklaşık %30 arttırmıştır. Digoksin ile kullanım için herhangi bir önlem gerekli değildir.

Gıda ve süt ürünleri:

AVELOX'un gıda ve süt ürünleri ile klinik açıdan bir etkileşimi bulunmamaktadır.

### **Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popölasyon:**

Moksifloksasin çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) kontrendikedir. Çocuklarda ve adolesanlarda AVELOX'un etkililiğı ve güvenliliğı kanıtlanmamıştır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Moksifloksasinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

Moksifloksasinin gebe kadınlarda güvenli kullanımı saptanmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İmmatüre hayvanlarda florokinolonların ağırlık taşıyıcı eklemlerin kıkırdaklarında hasar oluşturmalarına ilişkin deneysel risk ve bazı

florokinolonları kullanan çocuklarda geri dönüşümlü eklem hasarları sebebiyle, AVELOX hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

### **Laktasyon dönemi**

Laktasyon döneminde veya emziren kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Klinik öncesi bulgular, az miktarda moksifloksasinin insan sütünde salgılanabileceğini göstermektedir. İnsanlara ilişkin veri bulunmadığından ve immatüre hayvanlarda florokinolonların ağırlık taşıyıcı eklemlerin kıkırdaklarında hasar oluşturmaya ilişkin deneysel risk sebebiyle AVELOX'un emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Moksifloksasinin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber, 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 veya makine kullanmadan önce moksifloksasine nasıl reaksiyon verdiklerini gözlemlmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

400 mg moksifloksasin (oral ve ardışık [i.v./oral]/ sadece i.v. uygulama) ile yapılan tüm klinik araştırmalara dayanan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

Tüm 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 ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

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

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

Çok seyrek: Protrombin seviyesinde artış/ INR azalması, agranülositoz, pansitopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (Bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek: Anafilaksi (çok seyrek olarak hayatı tehdit edici şok dahil, Bkz. Bölüm 4.4), alerjik ödem/ anjiyoödem (potansiyel olarak hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil, Bkz. Bölüm 4.4)

**Endokrin hastalıkları**

Çok seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperlipidemi

Seyrek: Hiperglisemi, hiperürisemi

Çok seyrek: Hipoglisemi, hipoglisemik koma

**Psikiyatrik hastalıklar\***

Yaygın olmayan: Anksiyete reaksiyonları, psikomotor hiperaktivite/ ajitasyon

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

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

**Sinir sistemi hastalıkları\***

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi/Disestezi, tat bozuklukları (çok nadir vakalarda tat alma hissinin kaybı da dahil), konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, uyku bozuklukları (çoğunlukla insomnia), titreme, vertigo, uyku hali

Seyrek: Hipoestezi, koku bozuklukları (koku alma hissinin kaybı da dahil), anormal rüyalar, koordinasyon bozukluğu (özellikle baş dönmesi veya vertigodan kaynaklanan yürüyüş bozuklukları dahil), nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil) (Bkz. Bölüm 4.4), dikkat bozukluğu, konuşma bozuklukları, amnezi, periferik nöropati ve polinöropati

Çok seyrek: Hiperestezi

**Göz hastalıkları\***

Yaygın olmayan: Diplopi ve bulanık görme dahil görsel bozukluklar (özellikle MSS reaksiyonları esnasında, Bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek: Fotofobi

Çok seyrek: Geçici görme kaybı (özellikle MSS reaksiyonları esnasında, Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.7), üveit ve bilateral akut iris transilüminasyonu (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları\***

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

#### **Kardiyak hastalıklar \*\***

Yaygın: Hipokalemili hastalarda QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Yaygın olmayan: QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4), palpasyon, taşikardi, atriyal fibrilasyon, anjina pectoris

Seyrek: Ventriküler taşiaritmiler, senkop (akut ve kısa süreli bilinç kaybı)

Çok seyrek: Spesifik olmayan aritmiler, Torsade de Pointes (Bkz. Bölüm 4.4), Kardiyak arrest (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Vasküler hastalıklar\*\***

Yaygın olmayan: Vazodilatasyon

Seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

#### **Solunum, göğüs bozuklukları 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, kabızlık, dispepsi, gaz şişkinliği, gastrit, amilaz artışı

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

#### **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: Kaşıntı, döküntü, ürtiker, cilt kuruluğu

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

Bilinmiyor: Akut generalize ekzantematöz püstülozis, (AGEP), Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS) (bkz. Bölüm 4.4), Sabit ilaç erüpsiyonu, Fotosensitivite reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)

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

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

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

Çok seyrek: Artrit, kaslarda sertlik, Myasthenia gravis şiddetlenmesi (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

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

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar\***

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

Seyrek: Ödem

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

\* Bazı durumlarda önceden mevcut risk faktörlerinden bağımsız olarak, kinolon ve florokinolonların kullanımıyla birlikte, çeşitli ve bazen birden çok sistem organ sınıfını ve duyuyu etkileyen (tendonit, tendon yırtılması, artralji, uzuvlarda ağrı, yürüme güçlüğü, paraesteziyle ilgili nöropatiler, depresyon, yorgunluk, unutkanlık, uyku bozuklukları, duyma, görme, tat ve koku bozukluğu gibi reaksiyonlar dahil) çok seyrek, (aylar veya yıllara kadar) uzamış, engelleyici ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.(bkz. bölüm 4.4).

\*\*Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile komplike olan aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapakçıklarından herhangi birinde regürjitasyon/yetersizlik vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine



olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar  
ATC kodu: J01MA14

##### Etki mekanizması

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

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

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

##### İnsanlarda bağırsak florasına etkisi

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

##### Direnç mekanizması

İnaktif penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları moksifloksasinin antibakteriyel aktivitesini etkilememektedir.

Permeasyon bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygın olan) ve dışa akış mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmaları moksifloksasine karşı duyarlılığı etkileyebilir.

Moksifloksasine karşı *in-vitro* direnç, DNA giraz ve topoizomerez IV tip II topoizomerezlerinin hedef bölge mutasyonlarından kaynaklanan aşamalı bir işlem yolu ile elde edilir. Moksifloksasin, Gram-pozitif organizmaların aktif dışa akış mekanizmaları için zayıf bir substrattır.

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

#### Sınır noktaları

Moksifloksasin için disk difüzyon sınır noktaları ve EUCAST klinik MİK (01.01.2012)

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

<b>Genellikle Duyarlı Türler</b>
<u>Aerobik Gram Pozitif Mikro-organizmalar</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(metisiline duyarlı)

<p><i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B)</p> <p><i>Streptococcus milleri</i> grup* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> ve <i>S. intermedius</i>)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*(Grup A)</p> <p><i>Streptococcus viridans</i> grup (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p><u>Aerobik Gram Negatif Mikro-organizmalar</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>*</p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i>*</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p>Anaerobik Mikro-organizmalar</p> <p><i>Fusobacterium spp.</i></p> <p><i>Prevotella spp.</i></p>
<p>‘Diğer’ Mikro-organizmalar</p> <p><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>*</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i>*</p> <p><i>Coxiella burnetii</i></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Mycoplasma hominis</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p><b>Kazanılmış direncin bir sorun olabileceği türler</b></p>
<p><u>Aerobik Gram-pozitif Mikro-organizmalar</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>*</p> <p><i>Enterococcus faecium</i>*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)+</p>
<p><u>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar</u></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Escherichia coli</i>*#</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*#</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>*+</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>*</p>
<p><u>Anaerobik Mikro-organizmalar</u></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i>*</p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i>*</p>
<p><b>Doğal olarak dirençli organizmalar</b></p>
<p><u>Aerobik Gram-negatif Mikro-organizmalar</u></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

\*Aktivite, duyarlı suşlarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarla ve onaylanmış klinik endikasyonlarda gösterilmiştir.

#ESBL üreten suşlar ayrıca florokinolonlara da dirençlidir.

+ Bir veya daha çok ülkede direnç hızı >%50 dir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim ve Biyoyararlanım:

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

50-800 mg arasında tek dozdan sonra ve 10 gün süreyle günlük 600 mg'a kadar dozlarda farmakokinetik lineerdir. 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. Stabil durumda, doz aralığı içindeki maruziyet ilk doz sonrasına göre yaklaşık %30 daha yüksektir.

#### Dağılım:

Moksifloksasin 400 mg'lık bir dozdan sonra ekstravasküler alanlara hızla dağılır ve 35 ml/kg'luk bir EAA gözlenir. Kararlı durum dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 2 l/kg'dır. *İn-vitro* ve *ex-vivo* deneylerde, ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %40-42'lik bir protein bağlanması gösterilmiştir. Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır.

400 mg tek dozun oral uygulamasını takiben insan dokularında bulunan pik konsantrasyonları (geometrik ortalama):

Doku	Konsantrasyon	Plazma oranı
Plazma	3,1 mg/L	--
Tükürük	3,6 mg/L	0,75-1,3
Kabarcık sıvısı	1,6 <sup>1</sup> mg/L	1,7 <sup>1</sup>
Bronşiyel mukoza	5,4 mg/kg	17 - 2,1
Alveolar Makrofajlar	56,7 mg/kg	18.6 – 70,0
Epitel tabaka sıvısı	20,7 mg/L	5 – 7
Maksiller sinüs	7,5 mg/kg	2,0
Etmoid sinüs	8,2 mg/kg	2,1
Nazal Polip	9,1 mg/kg	2,6
İnterstisyel sıvı	1,0 <sup>2</sup> mg/L	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Kadın genital sistemi*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* 400mg'lık tek bir dozun intravenöz uygulaması

<sup>1</sup> Uygulamadan 10 saat sonra,

<sup>2</sup> Bağlanmamış konsantrasyon

<sup>3</sup> Dozdan sonra 3 saatten 36 saate kadar

<sup>4</sup> İnfüzyonun sonunda

#### Biyotransformasyon:

Moksifloksasin Faz II biyotransformasyona uğrar ve değişmemiş ilaç ve bir sulfo-bileşiği (M1) ve bir glukuronid (M2) formunda böbrek ve safra/feçes yollarıyla atılır. M1 ve M2 insanlarda ilgili tek metabolitler olup, her ikisi de mikrobiyolojik olarak inaktiftir.

Ne *in-vitro*, ne de faz I klinik çalışmalarında, sitokrom P-450 enzimlerini kapsayan faz I biyotransformasyona uğrayan diğer ilaçlarla herhangi bir metabolik farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Oksidatif metabolizma belirtisi bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon:

Moksifloksasinin eliminasyonu, yaklaşık 12 saatlik bir ortalama terminal yarılanma ömrü ile plazmadan gerçekleşmektedir. 400 mg'lık tek dozu takiben ortalama görünür toplam vücut klerensi 179 – 246 ml/dakika arasında değişmektedir. Renal klerens yaklaşık 24 – 53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübüler reabsorpsiyonunu düşündürmektedir.

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

Moksifloksasinin ranitidin veya probenesid ile beraber kullanımı ana ilacın renal klirensini değiştirmemiştir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaşlılar ve düşük vücut ağırlığı olan hastalar:

Düşük vücut ağırlığına sahip sağlıklı gönüllülerde (kadınlar gibi) ve yaşlılarda daha yüksek plazma konsantrasyonları gözlenir.

##### Böbrek yetmezliği:

Moksifloksasin farmakokinetiği böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> dahil) ile ve hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında anlamlı olarak değişmemektedir.

Böbrek fonksiyonu azaldıkça, M2 metabolitinin (glukuronid) konsantrasyonları 2,5 kata kadar artar (kreatinin klirensi < 30 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A, B) şimdiye kadar yapılan farmakokinetik çalışmalara dayanarak, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık olup olmadığını belirlemek mümkün değildir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonu, plazmada daha yüksek M1 maruziyeti ile ilişkilendirilirken, ana ilaca maruziyet, sağlıklı gönüllülerdeki maruziyet ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda moksifloksasinin klinik kullanımına ilişkin yeterli deneyim bulunmamaktadır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

- Mikrokristalize selüloz
- Sodyum kroskarmelloz
- Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)
- Magnezyum stearat
- Kırmızı demir (III) oksit
- HPM Selüloz 15 cp
- Polietilenglikol 4000
- Titanyum dioksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf Ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

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

PVC/ PVDC /Aluminyum Folyo / 7 Tablet

### **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.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.  
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.  
No: 53 34770 Ümraniye / İstanbul  
Tel: (0216) 528 36 00  
Faks: (0216) 645 39 50

**8. RUHSAT NUMARASI**

199/4

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

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2002  
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**