

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVELOX® 400 mg/250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Moksifloksasin 400 mg (436.8 mg moksifloksasin hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2.0 g
(250 ml infüzyon solüsyonu 34 mmol sodyum içerir.)

Diğer yardımcı maddeler için. 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AVELOX® 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu, duyarlı suşların neden olduğu aşağıdaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu **kronik bronşitin akut alevlenmesinde**;
- *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri ≥ 2 µg/ml olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu **toplumdan edinilmiş pnömonide**; çoklu ilaç direnci olan suşların sebep olduğu toplumdaki edinilmiş pnömoni de dahil;
- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu **akut sinüzitte**;
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu **komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında**;
- 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

Erişkinler:

Pozoloji:

Yukarıda belirtilen endikasyonlar için AVELOX® 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu günde bir kez uygulanır ve bu doz aşılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Klinik olarak endike olan durumlarda tedaviye intravenöz uygulama ile başlanıp, oral film 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

Akut sinüzit: 7 gün

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

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

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

Tedavi edilmekte olan endikasyon için tedavi süresi aşılmamalıdır. AVELOX 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu, klinik çalışmalarda 21 güne varan tedavi süresince araştırılmıştır.

Uygulama şekli

İntravenöz uygulama için infüzyon süresi 60 dakikadır. AVELOX 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu doğrudan veya geçimli olduğu infüzyon çözeltileriyle birlikte bir T-tüpü ile uygulanabilir.

Aşağıda belirtilen çözeltilerin, AVELOX 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu ile birlikte uygulanmasıyla, oda sıcaklığında 24 saat stabil kalan karışımlar oluşturduğu görülmüştür ve AVELOX 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu 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

AVELOX 400 mg / 250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu başka bir ilaçla birlikte verilecekse, iki ilaç ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Sadece berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek / karaciğer yetmezliği:**

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Diğer:

Etnik gruplarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Moksifloksasinine, diğer kinolonlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine bilinen aşırı duyarlılık durumunda
- Gebelik ve emzirme döneminde
- 18 yaşın altındaki hastalarda,
- Kinolon tedavisiyle bağlantılı tendon hastalığı / hasarı öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Hem klinik öncesi araştırmalar hem de insanlar üzerindeki çalışmalarda, moksifloksasine maruz kaldıktan sonra QT uzaması şeklinde seyreden kardiyak elektrofizyolojide değişiklikler gözlenmiştir. İlaç güvenliliği sebebiyle, moksifloksasin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

Moksifloksasin QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, moksifloksasin aynı zamanda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child Pugh C) hastalarda ve transaminaz düzeyleri normal üst sınırın 5 katından fazla artmış hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Bazı hastalarda moksifloksasinin elektrokardiyogramda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir.

Erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda başlangıç QTc aralıkları daha uzun olma eğilimi gösterdiğinden, kadınlar QTc-uzatıcı ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Yaşlı hastalar da QT aralığı üzerindeki ilaca bağlı etkilere daha duyarlı olabilirler.

Potasyum düzeylerini düşürebilen ilaçlar moksifloksasin alan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

Moksifloksasin, akut miyokard iskemisi ya da QT uzaması gibi devam eden proaritmik tabloları olan hastalarda (özellikle kadın ve yaşlı hastalar), ventriküler aritmi (torsade de pointes gibi) ve

kardiyak arrest için risk faktörünün artmasına neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.3). QT uzamasının boyutu, artan ilaç konsantrasyonlarıyla birlikte artış gösterebilir. Bu nedenle önerilen doz aşılmamalıdır.

Moksifloksasin ile tedavi sırasında kardiyak aritmi belirtileri meydana gelirse, tedavi kesilmeli ve EKG çekilmelidir.

Aşağıdaki koşullarda, moksifloksasinin QT aralığı üzerindeki ilave etkisi dışlanamadığı için, dikkatle kullanılması önerilmektedir:

- Sisaprid, eritromisin, antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar gibi QT aralığını uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavi uygulanan hastalar,
- Klinik açıdan anlamlı bradikardi, akut miyokard iskemisi gibi devam eden proaritmik tabloları olan hastalar,
- Karaciğer sirozu olan hastalar; çünkü bu hastalarda önceden mevcut olan QT uzaması dışlanamaz.
- QTc'yi uzatan ilaçlara daha duyarlı olabilen kadın ve yaşlı hastalar.

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

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

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

Moksifloksasini de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla antibiyotik ilişkili kolit bildirilmiştir. Bu nedenle, moksifloksasin kullanımıyla ilişkili ciddi diyare gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Bu klinik durumda hemen uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Ciddi diyare gelişen hastalarda peristaltizmi inhibe eden ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Moksifloksasini de içeren kinolon tedavisiyle, özellikle yaşlı hastalarda ya da aynı zamanda kortikosteroidlerle tedavi edilmekte olan kişilerde tendon enflamasyonu ve rüptür görülebilir. İlk ağrı ya da enflamasyon belirtisinde, tedavi kesilmeli ve etkilenen ekstremiteler dinlendirilmelidir.

Böbrek bozuklukları olan yaşlı hastalar yeterli sıvı alımına devam edemiyorlarsa moksifloksasini dikkatli kullanılmalıdır, çünkü dehidrasyon böbrek yetmezliği riskini artırabilir.

Görme bozukluğu ya da gözlerle ilgili herhangi bir sorun ortaya çıkarsa, hemen bir göz doktoruna başvurulmalıdır.

Işığa duyarlılık: Kinolonların, hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte özel olarak düzenlenmiş prelinik ve klinik çalışmalarda, moksifloksasin ile ışığa duyarlılık reaksiyonları gözlenmemiştir. Ayrıca, pazara verildiğinden bu yana da, moksifloksasinin ışığa duyarlılık reaksiyonlarına yol açtığı yönünde bir klinik veri bulunmamaktadır. Yine de, hastalara şiddetli UV radyasyonuna veya güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Aile öyküsünde ya da var olan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar kinolonla tedavide hemolitik reaksiyonlara eğilimlidirler. Bu nedenle, moksifloksasin bu hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.

Sodyum alımının tıbbi önem taşıdığı hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom...vb. olan hastalar) infüzyon solüsyonundaki ek sodyum yükü dikkate alınmalıdır. İnfüzyon solüsyonunun sodyum klorür içeriği için lütfen “Farmasötik özellikler” bölümüne bakınız.

Myasthenia Gravis’in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Moksifloksasinle aşağıdaki ilaçlar arasında QT aralık uzaması üzerinde ilave bir etki dışlanamaz: antiaritmikler sınıf IA (örn; kinidin, hidrokinidin, disopiramid) ya da antiaritmikler sınıf III (örn; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), nöroleptikler (örn; fenotiyazinler, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), trisiklik antidepresan ilaçlar, bazı antimikrobiyaller (sparfloksasin, eritromisin IV, pentamidin, antimalaryaller özellikle halofantrin), bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol, mizolastin) ve diğerleri (sisapridin, vinkamin IV, bepridil, difemanil). Bu etki özellikle torsade de pointes gibi yüksek ventriküler aritmi riskine yol açabilir. Bu nedenle bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda moksifloksasin kontrendikedir (bkz ayrıca bölüm 4.3).

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

Kinolonlar ve bir antidiyabetik ilacın eşzamanlı uygulandığı hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi gibi kan glukoz değerlerinde bozukluklar bildirilmiş olduğundan, bu ilaçlar ile birlikte kullanıldığı zaman kan glukoz değerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

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

ayarlamasına gerek yoktur.

Varfarin:

Varfarin ile birlikte tedavi sırasında, protrombin zamanı ve diğer koagülasyon parametreleri üzerinde hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

INR (Uluslararası Normalize Oran) değişiklikleri:

Antibiyotikler (moksifloksasini de içeren) ile aynı anda antikoagülan alan hastalarda, antikoagülan aktivitenin arttığı vakalar rapor edilmiştir. Bulaşıcı hastalık (ve eşlik eden iltihabi durum), yaş ve hastanın genel durumu risk faktörleridir. Klinik çalışmalarda moksifloksasin ve varfarin arasında bir etkileşim görülmemesine rağmen, INR izlenmeli ve gerekirse oral antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Aktif kömür:

İlacın intravenöz olarak uygulanmasından sonra, aktif kömür sistemik ilaç temasını çok az azalttığından (yaklaşık %20), intravenöz doz aşımı durumunda kullanımı sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

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

Moksifloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçan, tavşan ve maymunlarda yapılan üreme araştırmaları, moksifloksasinin plasentadan geçtiğini göstermektedir. Sıçanlarda (oral ve i.v.) ve maymunlarda (oral) gerçekleştirilen araştırmalar, moksifloksasin uygulamasından sonra teratojenite ya da fertilite bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Moksifloksasinin de aralarında bulunduğu florokinolonlar, MSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastaların araç ya da makine kullanma becerilerinde düşüşe neden olabilirler (bakınız bölüm 4.8)

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Pazarlama sonrası raporlardan derlenen advers ilaç reaksiyonları (Haziran 2008) *italik olarak* yazılmıştır.

Klinik Açıklama	Yaygın ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100	Seyrek ≥1/10.000 ila <1/100	Çok Seyrek <1/10.000
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar				
Antibiyotik kaynaklı süper enfeksiyonlar	Mikotik süperenfeksiyonlar			
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları				
Kan hücreleri sayımında değişiklik		Anemi Lökopeni(ler) Nötropeni Trombositopeni Trombositemi		
Koagülasyonda değişiklik		Protrombin zamanında uzama/INR artışı	Anormal tromboplastin seviyesi	Protrombin seviyesinde artış / INR düşüşü Anormal protrombin seviyesi/ anormal INR
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları				
Akut hipersensitivite reaksiyonları		Alerjik reaksiyonlar Kaşıntı Döküntü Ürtiker Kanda eozinofili	Anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar Alerjik ödem / anjiödem (potansiyel olarak	Anafilaktik/ anafilaktoid şok (potansiyel olarak hayatı tehdit edici)

			hayatı tehdit edici larenjiyal ödem dahil)	
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları				
Laboratuvar parametrelerinde değişiklik		Hiperlipidemi	Hiperglisemi Hiperürisemi	
Psikiyatrik Hastalıklar				
Davranış bozuklukları		Anksiyete reaksiyonları Psikomotor hiperaktivite / ajitasyon	Duygusal kararsızlık Depresyon (<i>çok ender durumlarda potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek</i>) Halüsinasyonlar	Kişinin gerçeklerden uzaklaşması Psikotik reaksiyonlar (<i>potansiyel olarak kendine zarar verme ile sonuçlanabilecek</i>)
Sinir Sistemi Hastalıkları				
Periferik algılamada spesifik olmayan değişim		Parestezi / Disestezi	Hipoestezi	Hiperestezi
Koku ve tat bozuklukları		Tat bozukluğu (çok nadir vakalarda tat alma hissinin kaybı da dahil)	Koku bozuklukları (koku alma hissinin kaybı da dahil)	
Nörolojik aktivitelerde artış	Baş ağrısı Baş dönmesi	Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu Uyku bozuklukları Titreme Vertigo	Anormal rüyalar Koordinasyon bozukluğu (özellikle baş dönmesi veya vertigodan kaynaklanan yürüyüş bozuklukları dahil; <i>çok nadir bazı vakalarda yaralanmaya neden olabilecek</i>)	

			<i>düşmelere yol açabilir-özellikle yaşlılarda)</i>	
			Çeşitli klinik görünümde nöbetler (grand mal konvülsiyonlar da dahil)	
Nörolojik aktivitelerde azalma		Uyku hali	Dikkat bozukluğu Konuşma bozuklukları Amnezi	
Göz Hastalıkları				
Göz Bozuklukları		Görsel bozukluklar (özellikle MSS reaksiyonları esnasında)		
Kulak ve İç kulak Hastalıkları				
Kulak Bozuklukları			Kulak çınlaması	
Kardiyak ve Vasküler Hastalıklar				
Repolarizasyon bozuklukları	Hipokalemili hastalarda QT uzaması	QT uzaması		
Spesifik olmayan aritmiler		Palpitasyon Taşikardi		Spesifik olmayan aritmiler
Ventriküler aritmiler			Ventriküler taşiaritmiler	<i>Torsade de Pointes * Kardiyak arrest *</i> <i>*(özellikle klinik olarak anlamlı bradikardi veya akut miyokard iskemisi gibi altta yatan ciddi proaritmik durumları olan hastalarda)</i>

Spesifik olmayan kardiyovasküler semptomlar		Vazodilatasyon	Senkop Hipertansiyon Hipotansiyon	
Solunum, Göğüs ve Mediastinal Hastalıklar				
Spesifik olmayan solunum semptomları		Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)		
Gastrointestinal Hastalıklar				
Gastrointestinal semptomlar	Bulantı Kusma Gastrointestinal ve abdominal ağrılar	Anoreksi Konstipasyon Dispepsi Gaz şişkinliği Gastroenterit (erozif gastroenterit hariç) Amilaz artışı	Disfaji Stomatit	
Antibiyotik kaynaklı diyare benzeri bozukluklar	Diyare		Antibiyotik ilişkili kolit (çok nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar eşliğinde)	
Hepatobiliyer Hastalıklar				
Hafif ile orta derece hepatik reaksiyonlar	Transaminazlarda artış	Hepatik fonksiyon bozukluğu (LDH artışı dahil) Bilirubin artışı Gamma-glutamil-transferaz artışı Kan alkali fosfataz artışı		
Ciddi hepatik reaksiyonlar			Sarılık Hepatit (ağırlıklı)	<i>Hayati tehlike arz eden karaciğer yetmezliğine</i>

			olarak kolestatik)	<i>sebepl olabilecek fulminan hepatit (ölümcül vakalar dahil)</i>
Deri ve Derialtı Dokusu Hastalıkları				
Büllöz deri reaksiyonları				<i>Stevens-Johnson-Sendromu veya toksik epidermal nekroliz (hayati tehlikeye sebep olabilecek) gibi büllöz deri reaksiyonları</i>
Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Dokusu ve Kemik Hastalıkları				
Tendon bozuklukları			Tendinit	<i>Tendon rüptürü</i>
Spesifik olmayan eklem ve kas bozuklukları		Artralji Miyalji	Kas tonusunda artış ve kramp	<i>Yürüyüş bozukluğu (kas, tendon veya eklem semptomlarından kaynaklanan) Myasthenia gravis şiddetlenmesi</i>
Böbrek ve İdrar Hastalıkları				
Böbrek bozukluğu		<i>Dehidrasyon (diyare ya da sıvı alımında azalma sonucunda)</i>	Böbrek bozukluğu Böbrek yetmezliği (özellikle önceden böbrek bozukluğu olan yaşlılarda dehidrasyon sonucunda)	
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar				
Genel hastalık hissi		Hasta hissetme Spesifik olmayan ağrı		

		Terleme		
İnfüzyon yeri reaksiyonları	Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları	İnfüzyon yerinde (trombo-) flebit (iv)		
Genel bozukluklar			Ödem	

Aşağıdaki istenmeyen etkiler iv/oral ardışık tedavi gören hastaların alt grubunda daha sık görülmektedir:

Yaygın: Gama-glutamil transferaz artışı

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

Diğer florokinolonlar ile tedaviyi takiben çok seyrek olarak görülebilen, moksifloksasin ile tedavi sırasında da meydana gelme olasılığı olan aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir: geçici görme kaybı, hipernatremi, hiperkalsemi, hemoliz, rabdomiyoliz, ışığa duyarlılık reaksiyonları.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülere, herhangi bir anlamlı istenmeyen etki görülmeksizin, 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
ATC kodu: J01MA14

Etki mekanizması

Moksifloksasin, geniş spektrumlu ve bakterisid aktiviteye sahip, 8-metoksi-fluorokinolon türevi bir antibiyotiktir. Moksifloksasin, geniş bir aralıkta yer alan Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalar, anaeroblar, aside dirençli bakteriler ve *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* ve *Legionella spp.* gibi atipik organizmalara karşı *in-vitro* aktiviteye sahiptir.

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

Moksifloksasin, konsantrasyona bağlı bakterisid etkinlik göstermektedir. Minimum bakterisid konsantrasyonlar genellikle minimum inhibe edici konsantrasyonlar ile benzerdir.

Moksifloksasin β -laktam ve makrolide dirençli bakterilere karşı etkilidir. Hayvan enfeksiyon modellerinde gerçekleştirilen araştırmalar, yüksek *in-vivo* aktivitesini kanıtlamıştır.

Direnç

Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları moksifloksasinin antibakteriyel aktivitesini etkilememektedir. Moksifloksasin ile bu ajanlar arasında çapraz direnç yoktur. Plazmid kaynaklı direnç bugüne değin gözlenmemiştir.

C-8'deki metoksi grubu C-8'deki hidrojen grubuna kıyasla, Gram (+) bakterilerdeki dirençli mutantlara karşı aktivite artışına ve bu mikroorganizmaların daha düşük oranda selekte edilmesine katkıda bulunmaktadır. C-7'ye bağlı olan büyük bisikloamin sübstitüentinin varlığı, florokinolon direncinin bir mekanizması olan aktif dışarı akışı önler.

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

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

İnsanlarda barsak florası üzerindeki etki

Gönüllüler üzerinde yapılan iki araştırmada, oral moksifloksasin doz uygulamasından sonra barsak florasında aşağıdaki değişiklikler görülmüştür: *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococci* ve *Klebsiella spp.*'nin yanı sıra, anaeroblar *Bifidobacterium*, *Eubacterium* ve *Peptostreptococcus* da azalmıştır. Bu değişiklikler iki hafta içinde normale dönmüştür. *Clostridium difficile* toksini saptanmamıştır.

In-vitro Duyarlılık Verileri

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Gram-pozitif bakteriler		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; birçok ilaca dirençli <i>streptococcus pnömoniae</i> suşları dahil penisilin ve makrolide dirençli suşlar ve aşağıdaki antibiyotiklerden iki veya daha fazlasına dirençli olan suşlar dahil: penisilin (MIK ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), 2. kuşak sefalosporinler (ör., sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfometoksazol		
<i>Streptococcus pyogenes (grup A)</i> *		
<i>Streptococcus milleri</i>		
<i>Streptococcus mitior</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Streptococcus anginosus</i> *		
<i>Streptococcus constellatus</i> *		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı suşlar dahil) *	<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin/ofloksasine dirençli suşlar) ⁺	
<i>Staphylococcus cohnii</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisiline duyarlı suşlar dahil)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilin/ofloksasine dirençli suşlar) ⁺	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<i>Staphylococcus simulans</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		
<i>Enterococcus faecalis</i> * (sadece vankomisin, gentamisine duyarlı suşlar)		

* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

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

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Gram-negatif bakteriler		
<i>Haemophilus influenzae</i> (β laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (β laktamaz negatif ve pozitif suşlar dahil)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Escherichia coli</i> *		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		
<i>Enterobacter agglomerans</i>		
<i>Enterobacter cloacae</i> *		
<i>Enterobacter intermedius</i>		
<i>Enterobacter sakazaki</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
<i>Morganella morganii</i>		
	<i>Neisseria gonorrhoea</i> *	
<i>Providencia rettgeri</i>		
<i>Providencia stuartii</i>		

* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

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

Duyarlı	Orta düzeyde	Dirençli
Atipik organizmalar		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> *		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalum</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnettii</i>		

* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı suşlar üzerinde klinik etkinliği gösterilmiştir.

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

Tek doz 400 mg moksifloksasinin intravenöz ve oral uygulamalarında, farmakokinetik ve farmakodinamik temsil parametrelerinin karşılaştırması:

Hastane tedavisi gerektiren hastalarda EAA/MIK₉₀ parametrelerinin 125'den daha büyük ve C_{max}/MIK₉₀ = 8-10 olması, klinik iyileşmenin öngörücüsüdür. Ayaktan tedavi olan hastalarda, bu yedek parametreler genellikle daha küçüktür, örn. EAA /MIK₉₀ > 30-40.

Aşağıdaki tablo, 400 mg moksifloksasinin intravenöz ve oral uygulaması için tek doz verilerinden hesaplanan ilgili farmakokinetik/farmakodinamik yedek parametreleri göstermektedir:

Uygulama yolu	İntravenöz		Oral	
	EAA [saat]	C _{max} /MIK ₉₀ ^{a)}	EAA [saat]	C _{max} /MIK ₉₀
MIK ₉₀ 0.125 mg/L	313	32.5	279	23.6
MIK ₉₀ 0.25 mg/L	156	16.2	140	11.8
MIK ₉₀ 0.5 mg/L	78	8.1	70	5.9

^{a)}1 saatlik enfüzyon

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim ve biyoyararlanım:

400 mg tek dozun intravenöz olarak bir saatlik infüzyonundan sonra, plazmada oral uygulamaya göre 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.

Tekrarlı intravenöz doz uygulamasını (bir saatlik infüzyon) takiben, kararlı durumda tepe ve vadi plazma konsantrasyonları (günde bir defa 400 mg) sırasıyla 4.1 - 5.9 ve 0.43 - 0.84 mg/l arasındadır. Kararlı durumda, doz uygulama aralığında ilaca maruz kalma, ilk dozdan sonraki değerden yaklaşık %30 daha fazladır. Bir saatlik infüzyonun sonunda, hastalarda, 4.4 mg/l düzeyinde ortalama kararlı durum konsantrasyonları gözlenmiştir.

Dağılım:

Moksifloksasin ekstravasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. EAA (EAA_{norm} = 6 kg*saat/l) ile ifade edilen ilaca maruz kalma düzeyi yüksektir; sabit durumda dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 2 l/kg'a varır. Tükürükte, plazmadakinden daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşılabilir. *In-vitro* ve *ex-vivo* deneylerde, 0.02 – 2 mg/l aralığındaki proteine bağlanma oranı, ilacın konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %45'tir. Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır. Bu değer düşük olmasından dolayı, yüksek serbest pik konsantrasyonları >10xMIK görülür.

Moksifloksasin akciğerde (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar, biyotik doku), sinüslerde (maksiller ve etmoid sinüs, nazal polip) ve enflamasyonlu lezyonlarda (blister sıvısı) yüksek konsantrasyonlara ulaşır; buralarda plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonlar oluşur. İnterstisyel vücut sıvılarında (tükürük, intramüsküler, subkutan) yüksek serbest ilaç konsantrasyonları görülür. Ayrıca, abdominal doku ve sıvılarda ve kadın genital kanalında da yüksek ilaç konsantrasyonları tespit edilmiştir.

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

Doku	Konsantrasyon	Plazma oranı
Plazma	4.1 mg/L	--
Tükrük	5.0 mg/L	0.82-1.37
Kabarcık sıvısı	1.75 ¹ mg/L	1.71 ¹
İnterstisyel sıvı	1.0 ² mg/L	0.8-2.5 ^{2,3}
Abdominal doku ⁴	7.03 mg/kg	1.56
Abdominal eksüda ⁵	3.32 mg/L	1.45
Apse sıvısı ⁶	1.94 mg/L	0.74
Kadın genital kanalı ⁴	10.2 mg/kg	1.72
Plazma	4.1 mg/L	--
Tükrük	5.0 mg/L	0.82-1.37

¹ Uygulamadan 10 saat sonra,

² Bağlanmamış konsantrasyon

³ Dozdan sonra 3 saatten 36 saate kadar

⁴ İnfüzyonun sonunda

⁵ Uygulamadan 2 saat sonra

⁶ Uygulamadan 3 saat sonra

Tek doz 400 mg moksifloksasinin her iki uygulama şeklinden sonra, çeşitli hedef dokulardaki pik konsantrasyonları ve bölge plazma konsantrasyon oranları karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir.

Biyotransformasyon:

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

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

Uygulama yolundan bağımsız olarak, M1 ve M2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ana ilaçtan daha düşüktür. Preklinik çalışmalarda her iki metabolit de ele alınmış, böylelikle güvenilirlik ve tolerabiliteye yönelik potansiyel etkileşimler ekarte edilmiştir.

Eliminasyon:

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

Ana bileşiğin kütle dengesi ve moksifloksasinin faz II metabolitleri, uygulama yolundan bağımsız olarak, oksidatif metabolizma verileri bulunmaksızın, yaklaşık %96-98'lik

reabsorpsiyon göstermektedir. Eliminasyon yollarına göre (renal, renal olmayan, metabolik, metabolik olmayan gibi) kütle dengesinin detaylı incelenmesi ve uygulama yolu aşağıdaki tabloda verilmiştir:

400 mg'lık tek dozun reabsorpsiyonu (aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD))

	Moksifloksasin	Sulfo-bileşiği (M1)	Glukuronid (M2)	Σ
İdrar p.o.	19.4 \pm 1.2	2.5 \pm 0.6	13.6 \pm 2.8	35.4 \pm 1.8
Dışkı p.o	25.4 \pm 3.1	35.5 \pm 3.2	-	60.9 \pm 5.1
Σ p.o. (n=6)	44.8 \pm 3.3	37.9 \pm 3.6	13.6 \pm 2.8	96.3 \pm 4.3
İdrar i.v.	21.9 \pm 3.6	2.5 \pm 0.9	13.8 \pm 2.0	38.1 \pm 2.1
Dışkı i.v	25.9 \pm 4.3	34.4 \pm 5.6	-	60.2 \pm 9.2
Σ i.v. (n=5)	47.8 \pm 7.2	36.8 \pm 5.9	13.8 \pm 2.0	98.4 \pm 10.5

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

50-1200 mg arasında tek dozdan sonra ve 10 gün süreyle günlük 600 mg'a kadar dozlarda farmakokinetik doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Etnik gruplar arasında farklılıklar:

Beyaz, Japon, Siyah ve diğer etnik gruplarda olası etnik farklılıklar incelenmiştir. Farmakokinetik açıdan klinik olarak anlamlı herhangi bir etnik farklılık saptanamamıştır.

Cinsiyet:

Moksifloksasinin farmakokinetiğinde (EAA ve C_{maks}) erkek ve kadın denekler arasında % 33 farklılık vardır. İlacın absorpsiyonu cinsiyetten etkilenmemiştir. EAA and C_{maks} 'daki bu farklılıklar, cinsiyete değil vücut ağırlığındaki farka bağlanmıştır. Bunlar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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.

Böbrek yetmezliği:

Moksifloksasin farmakokinetiği böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1.73m² dahil) ile ve hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi gibi kronik diyaliz hastalarında anlamlı olarak değişmemektedir.

Yaşlılar:

Moksifloksasinin farmakokinetiği yaştan etkilenmemektedir.

Pediyatrik hastalar:

Moksifloksasin farmakokinetiği pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, moksifloksasin için de başlıca toksikolojik hedef organlar hematopoetik sistem (köpek ve maymunlarda kemik iliğinin hiposelülaritesi), merkezi sinir sistemi (maymunlarda konvülsiyonlar) ve karaciğer (sıçan, köpek ve maymunlarda yüksek karaciğer enzimleri, tek hücre nekrozu) olmuştur. Bu değişiklikler sıklıkla, yalnızca yüksek moksifloksasin dozlarından sonra ya da uzun süren tedaviden sonra görülmüştür.

Köpeklerde yapılan bir lokal tolerabilite çalışmasında, moksifloksasin intravenöz olarak uygulandığında lokal intolerabilite işaretleri görülmemiştir. İntraarteriyel enjeksiyondan sonra, periarteriyel yumuşak dokuyu kapsayan inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir, ki bu da moksifloksasinin intraarteriyel olarak uygulanmasından kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

Karsinojenite, Mutajenite

Her ne kadar moksifloksasinin karsinojenik potansiyelini belirlemeye yönelik konvansiyonel uzun süreli araştırmalar yapılmamışsa da, ilaç bir dizi *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksisite testine tabi tutulmuştur. Ayrıca, sıçanlarda insan karsinogenezi için hızlandırılmış bir biyolojik tavin (başlatma/ilerletme testi) yapılmıştır. Ames testinin 4 suşunda, Çin hamsteri over hücrelerindeki HPRT mutasyon testinde ve sıçan primer hepatositlerindeki UDS testinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Diğer kinolonlarla olduğu gibi, TA 102 ile Ames testi pozitif olmuş ve Çin hamsteri v79 hücrelerindeki *in-vitro* test yüksek konsantrasyonlarda (300 mcg/ml) kromozom anormallikleri göstermiştir. Bununla birlikte, farelerde yapılan *in-vivo* mikronükleus tayini negatif olmuştur. Bir diğer *in vivo* test, farelerdeki dominant letal testi de negatif olmuştur. Negatif *in-vivo* sonuçların genotoksisite açısından *in-vivo* durumu yansıttığı sonucuna varılmıştır. Sıçanlarda yapılan bir başlatma/ilerletme testinde herhangi bir karsinojenite kanıtı bulunmamıştır.

Fototoksisite

Moksifloksasin son derece fotostabil olup, çok düşük bir fotogenotoksisite potansiyeline sahiptir. *In-vitro* ve hayvan modellerinde moksifloksasinin, fototoksisite ve fotogenotoksisite indüklenme yönüyle, tüm diğer kinolonlardan daha düşük potens gösterdiği düşünülmektedir. Bazı kinolonların ultraviyole ışığa maruz bırakılmış farelere eş zamanlı olarak uygulandıklarında UV-A kaynaklı fotokarsinojenite etkisini arttırdığı gösterilmiştir.

Moksifloksasin ile herhangi bir fotokarsinojenite araştırması yapılmamıştır. Fototoksik potansiyelin bulunmaması, gönüllülerde yapılan bir Faz I araştırmada doğrulanmıştır.

EKG

Yüksek konsantrasyonlarda, moksifloksasin kalbin gecikmiş rektifiye edici potasyum akımını inhibe eder ve dolayısıyla QT aralığının uzamasına yol açabilir. Köpeklerde ≥ 16 mg/l plazma konsantrasyonlarına yol açan ≥ 90 mg/kg'lık oral dozlar kullanılarak yapılan toksikoloji araştırmalarında QT uzamaları saptanmış ancak aritmi saptanmamıştır. Ancak insan dozunun 50 kat üzerinde (>300 mg/kg) olan ve ≥ 200 mg/l'lik plazma konsantrasyonlarına (intravenöz uygulamadan sonra terapötik düzeyin 30 katından fazla) yol açan çok yüksek kümülatif intravenöz uygulamadan sonra geri dönüşümlü, ölümcül olmayan ventrikül aritmileri görülmüştür.

Okülotoksisite

Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan toksisite çalışmalarında (6 aya kadar tekrarlı dozlar ile) okülotoksik riske ilişkin herhangi bir belirti görülmemiştir. Köpeklerde, ≥ 20 mg/l plazma konsantrasyonları oluşturan yüksek dozlarda (≥ 60 mg/kg) elektroretinogramda değişiklikler ve izole vakalarda retinanın atrofini görülmüştür.

Artrotoksisite

Kinolonların immatür hayvanlarda majör diartoidal eklemlerin kırırdağında lezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Moksifloksasinin juvenil köpeklerde eklem toksisitesine neden olan en düşük dozu, mg/kg bazında, önerilen maksimum terapötik dozun dört katı (400 mg/50 kg kişi) ve plazma konsantrasyonları önerilen terapötik dozdakinden iki ila üç kat daha yüksek bulunmuştur.

Üreme toksisitesi

Sıçan, tavşan ve maymunlarda yapılan üreme araştırmaları, moksifloksasinin plasentadan geçtiğini göstermektedir. Sıçanlarda (oral ve i.v.) ve maymunlarda (oral) gerçekleştirilen araştırmalar, moksifloksasin uygulamasından sonra teratojenite ya da fertilitate bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır. 20 mg/kg intravenöz doz ile tedavi edilen tavşanlarda iskelet malformasyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları kinolonların iskelet gelişimi üzerindeki etkileri ile tutarlıdır (Bölüm 4.6'ya bakınız). Maymun ve tavşanlarda, insan terapötik konsantrasyonlarında, düşük insidansında bir artış saptanmıştır. Sıçanlarda, insan terapötik doz aralığındaki plazma konsantrasyonları ile mg/kg bazında önerilen maksimum dozun 63 katı olan dozlarda fetüs ağırlığında azalma, prenatal kayıpta artış, gebelik süresinde hafif bir artış ve bazı erkek ve dişi yavruların spontan aktivitesinde artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum klorür
- Hidroklorik asit 1 N,
- Sodyum hidroksit solüsyonu 2 N,
- Enjeksiyonluk su

İnfüzyon solüsyonu (250 ml) 34 mmol sodyum içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Aşağıdaki İnfüzyon çözeltilerinin moksifloksasin ile geçimsiz olduğu gösterilmiştir:

- % 10'luk Sodyum klorür
- % 20'lik Sodyum klorür
- % 4.2'lik Sodyum hidrojen karbonat
- % 8.4'lük Sodyum hidrojen karbonat

6.3. Raf Ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Buzdolabında saklamayınız ve dondurmayınız.
Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İnfüzyon için 250 ml renksiz cam şişe, tip 2 cam
İnfüzyon tıpası, klorobutil gri mat PTFE silikon

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.

Serin saklama derecelerinde, oda sıcaklığında tekrar çözünen çökelme görülebilir. Bu nedenle, AVELOX 400 mg/250 ml i.v. İnfüzyon Solüsyonu'nun buzdolabında saklanması tavsiye edilmez.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.

Çakmak Mah. Balkan Cad.

No: 53 34770 Ümraniye / İstanbul

Tel : (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI

114/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ