

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flomixa, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg moksyfloksacyny (w postaci moksyfloksacyny chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, żółty płyn o pH 6,5-7,0 i osmolalności 265 - 315 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie bakteryjnego zapalenia spojówek, wywołanego przez szczepy wrażliwe na moksyfloksacynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dawką jest jedna kropla produktu do chorego oka (oczu) 3 razy na dobę.

Poprawa następuje zwykle w ciągu 5 dni, ale leczenie powinno być kontynuowane jeszcze przez kolejne 2-3 dni. Jeżeli nie zaobserwuje się poprawy w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia, należy ponownie rozważyć słuszność dokonanego rozpoznania i (lub) zastosowanego leczenia. Czas trwania leczenia zależy od nasilenia choroby oraz klinicznego i bakteriologicznego przebiegu zakażenia.

Dzieci i młodzież

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie do oka. Nie do wstrzykiwań. Produktu Flomixa 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, nie należy wstrzykiwać podspojówkowo lub wprowadzać bezpośrednio do komory przedniej oka.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy pamiętać o tym, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Aby zapobiec wchłanianiu kropli przez błonę śluzową nosa, szczególnie u noworodków i dzieci, zaleca się zamknięcie kanału nosowo-łzowego na czas 2 do 3 minut po podaniu kropli, poprzez uciśnięcie palcami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów otrzymujących chinolony ogólnoustrojowo, opisywano przypadki poważnych i niekiedy prowadzących do zgonu reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznych); niektóre występowały po pierwszej dawce leku. Niektóre reakcje przebiegały z zapaścią sercowo-naczyniową, utratą przytomności, obrzękiem naczynioruchowym (obejmującym obrzęk krtani, gardła lub twarzy), niedrożnością dróg oddechowych, dusznością, pokrzywką i świądem (patrz punkt 4.8).

Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na produkt Flomixa, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Poważne, ostre reakcje nadwrażliwości na moksyfloksacynę lub jakiegokolwiek inny składnik produktu, mogą wymagać podjęcia natychmiastowego leczenia doraźnego. W przypadkach uzasadnionych klinicznie należy podać tlen i zapewnić prawidłową czynność układu oddechowego.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń, długotrwałe stosowanie moksyfloksacyny może spowodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych, w tym grzybów. W przypadku wystąpienia nadkażenia należy zaprzestać stosowania produktu Flomixa i wdrożyć odpowiednie leczenie alternatywne.

W przypadku ogólnoustrojowego podania fluorochinolonów, w tym moksyfloksacyny, możliwe jest wystąpienie zapalenia oraz zerwania ścięgien, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Po podaniu produktu Flomixa do oka stężenie moksyfloksacyny w osoczu jest znacznie niższe niż po doustnym podaniu moksyfloksacyny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.5 i 5.2). Pomimo to należy zachować ostrożność i gdy wystąpią pierwsze objawy zapalenia ścięgien należy przerwać leczenie produktem Flomixa (patrz punkt 4.8).

Dane pozwalające określić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania moksyfloksacyny w leczeniu zapalenia spojówek u noworodków są bardzo ograniczone. Dlatego, stosowanie tego produktu leczniczego do leczenia zapalenia spojówek u noworodków, nie jest zalecane.

Produktu leczniczego Flomixa nie należy stosować w profilaktyce lub leczeniu empirycznym rzeżączkowego zapalenia spojówek, w tym rzeżączkowego zapalenia spojówek noworodków, ze względu na występowanie szczepów *Neisseria gonorrhoeae* opornych na fluorochinolony. Pacjenci z zakażeniami oka wywołanymi przez *Neisseria gonorrhoeae* powinni otrzymywać odpowiednie leczenie ogólne.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany w leczeniu zakażeń wywołanych *Chlamydia trachomatis* u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, gdyż nie był badany u tych pacjentów. Pacjenci w wieku powyżej 2 lat z zakażeniami oka wywołanymi przez *Chlamydia trachomatis* powinni otrzymywać odpowiednie leczenie ogólne.

U noworodków należy stosować leczenie odpowiednie do ich stanu, tzn. leczenie ogólne w przypadku zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*.

Pacjentów należy pouczyć, by nie używali soczewek kontaktowych, gdy występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia bakteryjnego oczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji moksyflokscyny. Biorąc pod uwagę małe ogólnoustrojowe stężenia moksyflokscyny, uzyskiwane po miejscowym podawaniu produktu leczniczego do oka (patrz punkt 5.2), wystąpienie interakcji z innymi lekami jest mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania moksyflokscyny u kobiet w okresie ciąży. Nie należy się spodziewać wpływu na ciążę, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na moksyflokscynę jest minimalna. Produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy moksyflokscyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały wydzielanie z mlekiem moksyflokscyny w niskich stężeniach, po jej podawaniu doustnym. Jednakże, podczas stosowania moksyflokscyny w dawkach terapeutycznych, nie przewiduje się wpływu na organizm dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ podania do oka moksyflokscyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Flomixa 5 mg/ml krople do oczu, roztwór nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednakże przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem tym produktem leczniczym były podrażnienie oka i ból oka, występujące z ogólną częstością 1 do 2%.

Następujące działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często rzadko	ból głowy parestezje

U pacjentów otrzymujących chinolony ogólnoustrojowo, opisywano przypadki poważnych i niekiedy prowadzących do zgonu reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznych); niektóre występowały po pierwszej dawce produktu leczniczego. Niektóre reakcje przebiegały z towarzyszącą zapaścią sercowo-naczyniową, utratą przytomności, obrzękiem naczynioruchowym (obejmującym obrzęk krtani, gardła lub twarzy), dusznością, pokrzywką i świądem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony ogólnoustrojowo, opisywano przypadki zapalenia i zerwania ścięgien. Badania kliniczne oraz dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczące stosowania ogólnoustrojowego chinolonów wskazują, że ryzyko zerwania ścięgien może być zwiększone u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz w przypadku ścięgien znajdujących się pod dużym obciążeniem, w tym ścięgna Achillesa (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży, w tym u noworodków, jest bezpieczne. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, dwoma najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były podrażnienie oka oraz ból oka, występujące z częstością 0,9%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na cechy charakterystyczne produktu leczniczego nie oczekuje się działania toksycznego w przypadku przedawkowania produktu do oka lub po przypadkowym spożyciu zawartości butelki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne; leki stosowane w leczeniu zakażeń, fluorochinolony, kod ATC: S01AE07

Mechanizm działania:

Moksyflokscyna jest fluorochinolonom czwartej generacji; hamuje gyrazę DNA i topoizomerazę IV, enzymy wymagane do replikacji, naprawy i rekombinacji bakteryjnego DNA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oporność

Oporność na fluorochinolony, w tym na moksyflokscynę, na ogół rozwija się poprzez mutacje chromosomalne genów kodujących gyrazę DNA i topoizomerazę IV. U bakterii Gram-ujemnych,

oporność na moksyfloksacynę może być zależna od mutacji w układzie genów *mar* (oporność wieloantybiotykowa, ang.: *multiple antibiotic resistance*) i *qnr* (oporność na chinolony, ang.: *quinolone resistance*). Oporność wiąże się również z ekspresją białek bakteryjnych odpowiedzialnych za mechanizm czynnego usuwania substancji czynnej z wnętrza komórki oraz enzymami inaktywującymi. Nie należy spodziewać się występowania oporności krzyżowej z antybiotykami beta-laktamowymi, makrolidami i aminoglikozydami z uwagi na różnice w mechanizmie działania.

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości:

Brak dostępnych danych farmakologicznych skorelowanych z klinicznymi wynikami dla miejscowego stosowania moksyfloksacyny. W rezultacie, Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości na Leki Przeciwbakteryjne (ang.: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]*) zaleca następujące epidemiologiczne wartości graniczne (ang. *epidemiological cut-off, ECOFF* mg/l) wyznaczone na podstawie krzywych wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC), w celu wskazania lekowrażliwości na podawaną miejscowo moksyfloksacynę:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
Koagulazo-ujemne szczepy <i>Staphylococcus</i>	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus, viridans</i> group	0,5 mg/l
<i>Enterobacter</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

Częstość występowania nabytej oporności może wykazywać zróżnicowanie zależnie od położenia geograficznego, czasu selekcji wybranych szczepów oraz tego, czy dostępne i analizowane są lokalne informacje na temat występowania oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Gdy lokalnie obserwowana częstość występowania oporności wskazuje na wątpliwą przydatność danego leku w leczeniu przynajmniej niektórych typów zakażeń, należy, jeśli to konieczne, zasięgnąć porady eksperta.

SZCZEPY ZWYKLE WRAŻLIWE

Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie:

Rodzaj *Corynebacterium* włącznie z *Corynebacterium diphtheriae*
Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
 Grupa *Streptococcus viridans*

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne:

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Drobnoustroje beztlenowe:

Propionibacterium acnes

Inne drobnoustroje:

Chlamydia trachomatis

SZCZEPY, DLA KTÓRYCH OPORNOŚĆ NABYTA MOŻE BYĆ PROBLEMEM
--

Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie:

<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)

Koagulazo-ujemne szczepy <i>Staphylococcus</i> (oporne na metycylinę)

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne:

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Inne drobnoustroje:

Brak

ORGANIZMY O OPORNOŚCI DZIEDZICZNEJ

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne:

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Inne drobnoustroje:

Brak

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przy podawaniu miejscowym do oczu moksyflokscyna jest wchłaniana do krążenia ogólnego. Wartości średnie C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 2,7 ng/ml i 41,9 ng·h/ml. Takie wartości odpowiadały ekspozycji odpowiednio 1600 i 1200 razy mniejszej niż średnie wartości C_{max} i AUC opisywane po przyjmowaniu doustnym moksyflokscyny w dawkach leczniczych 400 mg. Okres półtrwania moksyflokscyny w osoczu określono na 13 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po podawaniu do oka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Podobnie jak inne chinolony, również moksyflokscyna była genotoksyczna w badaniach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i komórkach ssaków. Ponieważ te efekty można uznać za odzwierciedlenie interakcji z gyrazą bakteryjną i (przy znacznie większych stężeniach) z topoisomerasą II komórek ssaków, można wyznaczyć poziom progowy działania genotoksycznego moksyflokscyny. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych dowodów genotoksyczności, mimo stosowania dużych dawek moksyflokscyny. Dlatego też, dawki terapeutyczne u ludzi zapewniają zachowanie wystarczającego marginesu bezpieczeństwa. Na modelu promocji inicjacji u szczurów nie obserwowano żadnych oznak działania rakotwórczego.

W przeciwieństwie do innych chinolonów, moksyflokscyna poddana rozległemu programowi badań *in vitro* i *in vivo*, nie wykazywała właściwości fototoksycznych i fotogenotoksycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas borowy

Kwas solny rozcieńczony i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po otwarciu można przechowywać maksymalnie przez 28 dni w temperaturze 25°C. Za inny czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o małej gęstości (LDPE) o pojemności 5 ml z kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i zakrętką z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) oraz zabezpieczeniem gwarancyjnym.
Zapieczętowana i oznakowana butelka jest umieszczona w tekturowym pudełku z nadrukiem i ulotką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25646

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO