

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maxitrol silmätipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml suspensiota sisältää deksametasonia 1 mg, neomysiinisulfaattia määrän, joka vastaa 3500 IU:ta neomysiiniä, ja polymyksiini-B-sulfaattia 6000 IU.

Apuaineet:

1 ml liuosta sisältää 0,04 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio.

Valkoinen tai heikosti kellertävä, läpinäkymätön suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutit ja krooniset, ei märkäiset konjunktiviitit ja blefariitit, keratiitit, skleriitit, *herpes zoster ophthalmicus* sekä postoperatiivisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisille ja iäkkäille

Yksi tai kaksi tippaa kumpaankin hoidettavaan silmään 4–6 kertaa päivässä. (Vaikeat infektiot saattavat vaatia aluksi 1–2 tippaa 15 minuutin välein, ja tiputusvälejä pidennetään vähitellen, kun infektio saadaan hallintaan.)

Käyttö lapsille

Maxitrol-silmätippojen käyttöä ei suositella lapsille, koska tietoa tehosta ja turvallisuudesta lasten hoidossa ei ole.

Käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Maxitrol-silmätippoja ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Jos yksi tai useampi annos unohtuu, tippoja käytetään välittömästi ja sen jälkeen jatketaan noudattaen annostusohjetta.

Antotapa Silmään.

Jos pullon avaamattomuuden osoittava muovirengas on korkin poistamisen jälkeen löysä, poista se ennen valmisteen käyttämistä.

Potilasta on neuvottava ravistamaan pulloa huolellisesti ennen käyttöä.

Jotta tippapullon kärki ja suspensio eivät kontaminoituisi, ei silmäluomia, silmäluomia ympäröivää aluetta eikä muita pintoja saa koskettaa tippapullon kärjellä.

Silmäluomen sulkemista ja kyynelkanavan kevyttä painamista suositellaan tiputtamisen jälkeen vähentämään silmään annosteltavien lääkevalmisteiden aiheuttamaa systeemistä altistusta ja siten systeemisiä haittavaikutuksia.

Jos käytetään useita paikallisia silmävalmisteita, applikaatioiden välin on oltava vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Sarveiskalvon pinnallinen *herpes simplex* -tulehdus, lehmärokko, vesirokko ja muut sarveiskalvon ja sidekalvon virusinfektiot.

Silmän mykobakteeri-infektiot.

Silmän rakenteiden sieni-infektiot tai hoitamattomat parasiitin aiheuttamat silmäinfektiot.

Märkäinen silmäinfektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joillakin potilailla saattaa esiintyä yliherkkyyttä paikallisesti käytettäville aminoglykosideille, kuten neomysiinille. Yliherkkyysreaktioiden vaikeusaste voi vaihdella paikallisista vaikutuksista yleistyneisiin reaktioihin, joita voivat olla eryteema, kutina, nokkosihottuma, ihottuma, anafylaksia, anafylaktoidiset reaktiot ja rakkuloivat ihoreaktiot. Jos tämän lääkkeen käytön aikana kehittyy yliherkkyyttä, hoito pitää lopettaa.

Neomysiinin paikallinen käyttö saattaa johtaa lisäksi ihon yliherkkyysreaktioihin.

Ristiyliherkkyyttä muille aminoglykosideille voi esiintyä, joten on otettava huomioon mahdollisuus, että paikallisesti käytettävälle neomysiinille herkistyneet potilaat saattavat olla herkkiä myös muille paikallisesti ja/tai systeemisesti käytettäville aminoglykosideille (ks. kohta 4.5).

Kun neomysiiniä on käytetty systeemisesti tai sitä on käytetty paikallisesti avohaavoihin tai vaurioituneelle iholle, potilailla on esiintynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten neurotoksisuutta, ototoksisuutta ja nefrotoksisuutta. Nefrotoksisia ja neurotoksisia reaktioita on esiintynyt myös polymysiini B:n

systemisessä käytössä. Vaikka näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tämän valmisteen paikallisessa käytössä silmään, samanaikaisessa ja/tai perättäisessä käytössä systeemisten aminoglykosidien tai polymyksiini B:n kanssa pitää olla varovainen.

Silmään käytettävien kortikosteroidien pitkäaikaiskäytöstä saattaa aiheutua silmänpaineen kohoamista ja/tai glaukooma, mihin saattaa liittyä silmähermovaurio, heikentynyt näkö tarkkuus ja näkökenttäpuutoksia sekä posteriorisen subkapsulaarisen kaihin kehittyminen. Jos potilas käyttää kortikosteroideja silmään pitkäaikaisesti, silmänpainetta pitää seurata rutiiniluonteisesti ja tiheästi. Tämä on erityisen tärkeää pediatriisilla potilailla, koska kortikosteroideista aiheutuvan silmänpaineen riski saattaa olla lapsilla suurempi ja ilmaantua aikaisemmin kuin aikuisille. Maxitrol-silmätippoja ei ole hyväksytty pediatristen potilaiden hoitoon.

Kortikosteroideista aiheutuvan kohonneen silmänpaineen ja/tai kaihin kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla on alttius tällaiseen (esim. diabetes).

Silmään käytettävän intensiivisen tai pitkäaikaisen, jatkuvan deksametasonihoidon jälkeen voi esiintyä systeemiseen imeytymiseen liittyen Cushingin oireyhtymää ja/tai lisämunuaistoiminnan lamaantumista niille alttiilla potilailla, kuten lapsilla ja potilailla, jotka saavat CYP3A4-estäjähoitoa (mukaan lukien ritonaviiria ja kobisistaattia). Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä vähitellen.

Kortikosteroidit saattavat heikentää vastustuskykyä resistenttien bakteerien, sienten, virusten tai parasitiittien aiheuttamille tulehduksille ja edistää niiden aiheuttamien infektioiden kehittymistä sekä peittää infektion kliinisiä oireita.

Kortikosteroidit saattavat myös vaimentaa yliherkkyysoireita valmisteen aineosille peittämällä tulehdusvasteen.

Jos potilaalla on pitkittyvä sarveiskalvon haavauma, sieni-infektiota on epäiltävä. Jos sieni-infektio ilmaantuu, kortikosteroidihoito on lopetettava.

Antibioottien, kuten neomysiinin ja polymyksiinin, pitkäaikaiskäyttö saattaa muiden infektiolääkkeiden tavoin johtaa resistenttien mikrobien, kuten sienten, liikakasvuun. Jos superinfektio ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava.

Silmään paikallisesti käytettävät kortikosteroidit saattavat hidastaa sarveiskalvon haavan paranemista. Paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden tiedetään myös hidastavan tai viivästyttävän paranemista. Paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden ja paikallisesti käytettävien steroidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).

Kortikosteroidien paikallisessa käytössä tiedetään sarveiskalvoa tai kovakalvoa ohentavien sairauksien yhteydessä esiintyneen perforaatioita.

Jos hoito keskeytetään, tulehdus voi uusiutua voimakkaampana.

Neomysiinisulfaattia sisältäviä silmälääkkeitä käyttäviä potilaita pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos kipu, punoitus, turvotus tai ärsytys silmässä pahenee tai jatkuu.

Maxitrol sisältää bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssiejä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa. Potilaita on neuvottava poistamaan

(kovat ja pehmeät) piilolinssit silmistä ennen Maxitrol-silmätippojen tiputtamista ja odottamaan vähintään 15 minuuttia ennen kuin piilolinssit laitetaan takaisin silmiin.

Piilolinssijä ei kuitenkaan suositella käyttämään silmätulehduksen hoidon aikana. Potilaita pitää siksi kehottaa olemaan käyttämättä piilolinssijä Maxitrol-hoidon aikana.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Deksametasonin pitoisuudet plasmassa voivat nousta ritonaviirilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Paikallisesti käytettävien steroidien ja paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä sarveiskalvon paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta.

Aminoglykosidin (neomysiinin) ja muiden neurotoksisia, ototoksisia tai nefrotoksisia vaikutuksia omaavien systeemisten, oraalisten tai topikaalisten lääkevalmisteiden samanaikainen ja/tai perättäinen käyttö voi lisätä toksisuutta, joten varovaisuutta pitää noudattaa (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n estäjät (mukaan lukien ritonaviiri ja kobisistaatti): Voivat pienentää deksametasonin puhdistumaa, mikä johtaa vaikutusten voimistumiseen ja lisämunaistoiminnan lamaanumiseen/Cushingin oireyhtymään. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin lisääntynyt systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Neomysiinin tai polymyksiini B:n vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoja. Deksametasonin vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen on saatavana vain vähän kliinistä tietoa. Hiirimallissa deksametasonilla ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen istuktagonotropiinilla tehdyssä tutkimuksessa.

Raskaus

Laskimoon annetut aminoglykosidiantibiootit, kuten neomysiini, eivät läpäise istukkaa raskauden aikana. Eiklinisen ja kliinisen systeemisen aminoglykosidialtistuksen on osoitettu indusoivan oto- ja nefrotoksisuutta. Koska valmistetta käytetään paikallisesti, siitä saatavat annokset ovat pieniä, joten altistuminen neomysiinille kohdussa ei oletettavasti altista oto- tai nefrotoksisuudelle. Kortikoidien pitkittyneeseen tai toistuvaan raskaudenaikaiseen käyttöön on yhdistetty suurentunut sikiöaikaisen kasvun hidastumisen riski. Imeväisiä, joiden äidit ovat saaneet suuria kortikosteroidiannoksia raskausaikana, on seurattava tarkasti lisämunaisten vajaatoiminnan varalta (ks. kohta 4.4). Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisesti ja silmän kautta annettujen deksametasoniannosten jälkeen (ks. kohta 5.3). Polymyksiini B:n turvallisuudesta tiineille eläimille ei ole tietoa.

Maxitrol-silmätippoja ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Niitä ei myöskään suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Aminoglykosidit erittyvät ihmisen rintamaitoon systeemisen annon jälkeen. Deksametasonin ja polymyksiini B:n kulkeutumisesta ihmisen rintamaitoon ei ole saatavana tietoa. On kuitenkin todennäköistä, että deksametasonin, neomysiinin ja polymyksiini B:n määrää rintamaidossa ei ole havaittavissa eikä aiheuta kliinisiä vaikutuksia lapsessa, jos äiti käyttää valmistetta asianmukaisesti. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Maxitrol-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten kaikkien silmätippojen kohdalla, saattavat ohimenevästi sumentunut näkö tai muut näköhäiriöt vaikuttaa autolla ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Jos silmätippojen käyttö aiheuttaa näön sumenemista, potilaan tulee odottaa, kunnes näkö on kirkastunut ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset Maxitrol-silmätipoilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat epämukava tunne silmässä, keratiitti ja silmä-ärsytys, joita esiintyi 0,7–0,9 % :lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa sekä Maxitrol-silmätippojen markkinoilletulon jälkeen.

Elinjärjestelmä	MedDRA Preferred Term -termi
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen:</i> yliherkkyys
Hermosto	<i>Tuntematon:</i> päänsärky
Silmät	<i>Melko harvinainen:</i> keratiitti, kohonnut silmänpaine, näön sumeneminen, valonarkuus, mydriaasi, silmäluomen riippuminen, silmäkipu, silmän turpoaminen, silmän kutina, epämukava tunne silmässä, rikantunne silmässä, silmän verekyys, lisääntynyt kyynelvuoto, subkapsulaarinen kaihi, silmähermon vaurio, silmä-ärsytys <i>Tuntematon:</i> sarveiskalvon oheneminen, haavainen sarveiskalvotulehdus, näön samentuminen ja silmänsisäinen tulehdus, silmänsairaus, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Tuntematon:</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Umpieritys	<i>Tuntematon:</i> Cushingin oireyhtymä,

	lisämunuaistoiminnan lomaantuminen (ks. Kohta 4.4)
--	--

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla saattaa esiintyä yliherkkyyttä paikallisesti käytettäville aminoglykosideille. Neomysiinin paikallinen käyttö saattaa lisäksi aiheuttaa ihon yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.4).

Paikallisesti silmään käytettävien kortikosteroidien pitkäkestoinen käyttö saattaa aiheuttaa silmänpaineen kohoamista ja siihen liittyvän silmähermovaurion, heikentynyttä näöntarkkuutta ja näkökenttäpuutoksia sekä posteriorisen subkapsulaarisen kaihin kehittymisen (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroideja tai mikrobilääkkeitä sisältävien yhdistelmävalmisteiden käytön jälkeen on kehittynyt sekundaarisia infektioita (ks. kohta 4.4).

Koska valmiste sisältää kortikosteroidia, sarveiskalvon tai kovakalvon ohenemista aiheuttavien sairauksien yhteydessä perforaatioiden riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Maxitrol-silmätippojen yliannostus aiheuttaa todennäköisesti samanlaisia oireita kuin mitä joillakin potilailla on esiintynyt haittavaikutuksina (kuten pistemäinen sarveiskalvon tulehdus, eryteema, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, turvotus ja silmäluomen kutina).

Liian suuri paikallinen Maxitrol-annos voidaan huuhtoa pois silmästä/silmistä haalealla vedellä.

Tämän valmisteen ominaisuuksien vuoksi muita toksisia vaikutuksia ei oletettavasti esiinny akuutin yliannostuksen yhteydessä eikä myöskään yhden pullon sisällön tahattoman nielemisen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehdus- ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01CA01

Vaikutustapa

Maxitrol vaikuttaa kahdella tavalla: deksametasoni kortikosteroidina lievittää tulehdusoireita ja antibiootit neomysiini ja polymyksiini B ehkäisevät infektiota.

Deksametasoni on synteettinen glukokortikoidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Polymyksiini B on syklinen lipopeptidi, joka tunkeutuu gramnegatiivisen mikrobin soluseinän läpi vaurioittaen sytoplasmista membraania. Polymyksiini B tehoaa yleensä heikommin grampositiivisiin bakteereihin. Neomysiini on aminoglykosidiantibiootti, jonka pääasiallinen vaikutus kohdistuu bakteerisoluihin, sillä se estää polypeptidien muodostumista ja synteesiä ribosomissa.

Resistenssimekanismi

Bakteerin polymyksiini B -resistenssi on yleensä kromosomiin liittyvä ja se on melko harvinaista. Siihen liittyy sytoplasmisen membraanin fosfolipidien muutos.

Neomysiiniresistenssi voi kehittyä usean mekanismin kautta: (1) muutokset bakteerisolun sisäisissä ribosomaalisissa alayksiköissä; (2) häiriö neomysiinin kulkeutumisessa soluun sekä (3) asetyloivien, adeniloivien ja fosforyloivien entsyymien aiheuttama inaktivointi. Geneettinen informaatio inaktivoivien entsyymien tuotantoon siirtyy bakteerin kromosomiin tai plasmideihin.

Raja-arvot

Yksi millilitra Maxitrol-silmätippoja sisältää 6000 IU:ta polymyksiini-B-sulfaattia ja 3500 IU:ta neomysiinisulfaattia. Jäljempänä olevat raja-arvot ja kirjo *in vitro* perustuvat tehoon yhdessä joko polymyksiini B:n tai neomysiinin kanssa. Jäljempänä mainitut raja-arvot perustuvat tietyille lajeille hankittuun resistenssiin silmätulehduksissa sekä polymyksiini B:n ja neomysiinin kansainvälisinä yksikköinä ilmaistuun suhdelukuun:

Resistenssin raja-arvot: > 5:2,5 - > 40:20 bakteerilajin mukaan.

Jäljempänä esitetyt tiedot antavat vain arvion siitä todennäköisyydestä, jolla mikro-organismi on herkkä Maxitrol-silmätippojen sisältämälle polymyksiini B:lle tai neomysiinille. Jäljempänä olevassa taulukossa on lueteltu vain ne bakteerilajit, jotka yleensä aiheuttavat ulkoisia silmäinfektioita.

Hankitun resistenssin ilmaantuvuus määrättyssä mikrobissa saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi on toivottavaa, että käytävissä on tietoa paikallisesta resistenssitilanteesta, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on käännyttävä asiantuntijan puoleen, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että polymyksiini B:n tai neomysiinin yhdistelmän, kuten Maxitrol-silmätippojen, hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikrobit
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Bacillus megaterium</i>
<i>Bacillus pumilus</i>
<i>Bacillus simplex</i>
<i>Corynebacterium accolens</i>
<i>Corynebacterium bovis</i>
<i>Corynebacterium macginleyi</i>
<i>Corynebacterium propinquum</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä - MSSA)
<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilliiniherkkä - MSSE)
<i>Staphylococcus pasteurii</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>

Streptococcus mutans

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella lacunata

Pseudomonas aeruginosa

LAJIT, JOISSA HANKITTU RESISTENSSI VOI OLLA ONGELMA

Staphylococcus epidermidis (metisilliiniherkkä - MRSE)

Staphylococcus hominis

Staphylococcus lugdunensis

LUONNOSTAAN RESISTENTIT LAJIT

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Enterococci faecalis

Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä - MRSA)

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Serratia species

Anaerobiset bakteerit:

Propionibacterium acnes

Deksametasoni on kohtalaisen voimakas kortikosteroidi, joka läpäisee hyvin silmäkudoksen. Kortikosteroideilla on tulehdusta poistava ja verisuonia supistava vaikutus. Ne lievittävät useiden sairauksien tulehdusvastetta ja oireita varsinaisesti kuitenkin parantamatta niitä.

5.2 Farmakokineetiikka

Deksametasoni, kuten muutkin kortikosteroidit, imeytyy systeemisesti paikallisen annostelun jälkeen. Systeemistä deksametasonialtistusta Maxitrolin paikallisen annon jälkeen ei ole tutkittu, mutta keskimääräinen plasman huippupitoisuus 1 mg/ml deksametasonisuspension ja siprofloksasiinin annon jälkeen on ollut $0,358 \pm 0,147$ ng/ml. Oraalisen 0,5 mg:n deksametasoniannoksen jälkeen pitoisuus plasmassa on ollut huomattavasti suurempi, 7,8 ng/ml. Deksametasonin intraokulaarinen penetraatio on merkittävää, ja osittain tämän ansiosta se tehoaa silmän etuosan tulehdussairauksiin.

Polymyksiini-B-sulfaatti ei imeydy ruoansulatuskanavasta eikä ehjän ihon läpi, ja vaikka ehjä sarveiskalvon epiteeli estää lääkeaineen pääsyn sarveiskalvon stroomaan, epiteelivaurion jälkeen strooman lääkeainepitoisuus nousee terapeuttiselle tasolle. Paikallisesti silmätippoina, sidekalvonalaisena injektiona tai sarveiskalvohuuhteluna annettu lääkeaine penetroituu hyvin stroomaan epiteelin abraasion jälkeen. Polymyksiini B:n merkittävää penetraatiota lasiaiseen ei ole havaittu parenteraalisen eikä paikallisen annon jälkeen.

Neomysiini imeytyy huonosti ruoansulatuskanavasta, eikä paikallisesti annettu annos aiheuta systeemisiä vaikutuksia. Lääkeaineen on havaittu imeytyvän haavoista ja tulehtuneesta ihosta. Imeytynyt neomysiini erittyy nopeasti munuaisten kautta aktiivisessa muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Deksametasoni

Vaikuttavan aineen systeeminen toksisuusprofiili tunnetaan hyvin. Systeemiseen deksametasonialtistukseen voi liittyä glukokortikosteroidien epätasapainoon liittyviä vaikutuksia. Deksametasonisilmätippojen (suspension) toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa kaneilla ilmeni systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mutta sillä ei ole juurikaan kliinistä merkitystä annoksilla, jotka ylittivät ihmisen hoitoannoksilla saaman altistuksen. Vaikutukset ovat epätodennäköisiä suositusten mukaisessa käytössä.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* -tutkimuksissa vaikuttavalla aineella ei ole tullut esiin merkkejä mutageenisuudesta.

Teratogeenisuus

Kortikosteroidit ovat osoittautuneet teratogeenisiksi eläinkokeissa. Tiineille kaneille silmään annosteltu 0,1 % deksametasonivalmiste lisäsi sikiön epämuodostumia ja aiheutti kohdunsisäisen kasvun hidastumista. Sikiön kehityksen hidastumista ja kuolleisuuden lisääntymistä on todettu rotilla jatkuvan systeemisen deksametasonihoidon aikana.

Deksametasonin karsinogeenisia vaikutuksia ei ole tutkittu. Deksametasonilla on havaittu prekliinisiä vaikutuksia ainoastaan annostasoilla, jotka ylittävät ihmisille suositellun enimmäisannostuksen niin suuresti, että niillä on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Neomysiini ja polymyksiini-B-sulfaatti

Akuuttia toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa kaneille silmään annosteltu Maxitrol aiheutti lievää silmä-ärsytystä; systeemisiä vaikutuksia ei havaittu. Oraalinen LD₅₀ on rotilla > 50mg/kg sekä neomysiinillä että polymyksiini-B-sulfaatilla.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty polymyksiini-B-sulfaateilla. Kun ihmisen lymfosyytteihin käytettiin neomysiiniä *in vitro* [80 mikrog/ml], kromosomipoikkeamien määrä lisääntyi. Neomysiini ei kuitenkaan ollut mutageeninen CHO-solumutaatiotestissä eikä Amesin testissä. Systeemisesti annettu neomysiini lisäsi paksusuolen tuumorien kehittymistä rotilla. Nämä pitoisuudet ylittävät moninkertaisesti (1333-kertaisesti) paikallisesti käytettävän silmävalmisteen aikaansaaman systeemisen altistuksen.

Teratogeenisuus

Aminoglykosidiantibiootit ovat eläinmalleissa olleet nefrotoksisia ja ototoksisia. Neomysiinillä ja polymyksiini-B-sulfaatilla ei kuitenkaan ole tehty lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Polysorbaatti 20 (E 432)
Hypromelloosi (E 464)

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 24 kuukautta.

Avatun pullon kesto aika on 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Maxitrol-silmätippapullo on suljettava tiiviisti jokaisen käyttökerran jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Maxitrol on pakattu läpinäkymättömään valkoiseen 5 ml:n muovipulloon (LDPE), jossa on valkoinen polypropeenierrekorkki ja LDPE-tippakärki (DROPTAINER®).

Pakkauskoko: rasia, jossa on yksi 5 ml:n pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1268

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.4.1965 / 19.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.05.2017