

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, joiden vaikutus tunnetaan

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

Silmän pinnalle.

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 polymyksiini B:n systeemisessä käytössä. Vaikka näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu tämän valmisteeseen 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 näköterveys 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 pediatrien 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 parasiittien aiheuttamille tulehduksille ja edistää niiden aiheuttamien infektioiden kehittymistä sekä peittää infektion kliinisiä oireita.

Kortikosteroidit saattavat myös vaimentaa yliherkkyysoireita valmisteeseen aineosille peittämällä tulehdusvasteen.

Jos potilaalla on pitkittynyt 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, valmisteeseen 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 0,2 mg per 5 ml, joka vastaa 0,04 mg/ml.

Maxitrol silmätipat sisältävät säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, jonka on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita, ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja aiheuttaa värimuutoksia linssihin. Jos piilolinssien käyttö on välttämätöntä hoidon aikana, linssit tulee poistaa ennen lääkkeen antoa ja asettaa takaisin vasta 15 minuutin kuluttua.

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 lisämunuaistoiminnan lamaantumiseen/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 istukkagonadotropiinilla 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

lisämunuaisten 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 verekkyyys, 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 kudος	<i>Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä</i>
Umpieritys	<i>Tuntematon: Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoiminnan lamaaneminen (ks. Kohta 4.4)</i>

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla saattaa esiintyä yliherkkyyttä paikallisesti käytettäville aminoglykosideille. Neomysiinin paikallinen käyttö saattaa lisäksi aiheuttaa ihon yliherkkyyksireaktioita (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 kortikosteroideja, 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

Vaikutusmekanismi

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, adenyloivien 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 käytettävissä on tietoa paikallisesta resistenssilanteesta, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on käännyttävä asiantuntijan puoleen, jos paikallinen resistenssilanne 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)

Staphylococcus pasteurii
Staphylococcus warneri
Streptococcus mutans
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Pseudomonas aeruginosa

LAJIT, JOISSA HANKITTU RESISTENSSI VOI OLLA ONGELMA

Staphylococcus epidermidis (metisilliiniresistentti - MRSE)
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis

LUONNOSTAAN RESISTENTIT LAJIT

Aerobiset grampositiiviset mikrobit
Enterococci faecalis
Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti - 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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 koskevista tutkimuksista 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 karsinogeenisiä 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 Kesto aika

Avaamattomana: 24 kuukautta.

Avatun pullon kesto aika on 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

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 polypropeenikierrekorkki 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

26.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maxitrol ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml suspension innehåller dexametason 1 mg, neomycinsulfat i en mängd motsvarande 3 500 IU neomycin samt polymyxin B-sulfat 6 000 IU.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml suspension innehåller 0,04 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, suspension.

Vit eller svagt gul, ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid akut och kronisk, icke-purulent konjunktivit och blefarit, keratit, sklerit, *herpes zoster ophthalmicus* samt postoperativt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

En eller två droppar i det påverkade ögat/vartdera ögat 4–6 gånger om dagen. (Svåra infektioner kan i början kräva 1–2 droppar var 15:e minut, och intervallen mellan instillationerna förlängs småningom, när infektionen fås under kontroll.)

Pediatrik population

Användning av Maxitrol rekommenderas inte för barn, eftersom data om effekt och säkerhet från behandling av barn saknas.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Maxitrol har inte undersökts i denna patientgrupp.

Om en eller flera doser har glömts bort ska ögondropparna administreras omedelbart, och därefter fortsätter behandlingen i enlighet med doseringsanvisningen.

Administreringssätt

Okulär användning.

Om säkerhetskragen av plast är lös när locket har avlägsnats ska den tas bort innan preparatet används.

Patienterna ska uppmanas att skaka flaskan väl före användning.

För att förhindra att droppspetsen och suspensionen kontamineras får droppspetsen inte vidröra ögonlocken, området runt ögonlocken eller andra ytor.

Nasolakrimal ocklusion och att försiktigt sluta ögonlocket efter instillation rekommenderas för att minska den systemiska exponeringen för okulärt administrerade läkemedel och därmed minska potentiella systemiska biverkningar.

Om flera topikala ögonläkemedel används ska de appliceras med minst 5 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ytlig *herpes simplex*-keratit, vaccinia, varicella och andra virusinfektioner i kornea och konjunktiva.

Mykobakteriella infektioner i ögat.

Svampinfektioner i ögonvävnad eller obehandlade parasitinfektioner i ögat.

Purulent ögoninfektion.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider såsom neomycin kan förekomma hos vissa patienter. Överkänslighetsreaktionernas svårighetsgrad kan variera från lokala effekter till generaliserade reaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria, utslag, anafylaxi, anafylaktoida reaktioner och bullösa hudreaktioner. Om överkänslighet utvecklas i samband med användning av detta läkemedel ska behandlingen avbrytas.

Därtill kan topikal användning av neomycin leda till överkänslighetsreaktioner i huden.

Korsöverkänslighet mot andra aminoglykosider kan förekomma, och därmed bör risken för att patienter som blivit sensibiliserade mot topikalt administrerat neomycin även kan vara känsliga för andra topikala och/eller systemiska aminoglykosider beaktas (se avsnitt 4.5).

Allvarliga biverkningar såsom neurotoxicitet, ototoxicitet och nefrotoxicitet har förekommit hos patienter som fått systemisk behandling med neomycin eller använt neomycin topikalt på öppna sår eller skadad hud. Nefrotoxiska och neurotoxiska reaktioner har förekommit också i samband med systemisk användning av polymyxin B. Även om dessa biverkningar inte har rapporterats vid topikal okulär användning av detta preparat bör försiktighet iaktas om Maxitrol och systemiska aminoglykosider eller polymyxin B används samtidigt och/eller efter varandra.

Långtidsanvändning av oftalmiska kortikosteroider kan orsaka förhöjt intraokulärt tryck och/eller glaukom, som kan vara förenat med skador på synnerven, nedsatt synskärpa, synfältsdefekter och uppkomst av posterior subkapsulär katarakt. Om patienten använder oftalmiska kortikosteroider under lång tid ska det intraokulära trycket kontrolleras rutinmässigt och ofta. Detta är särskilt viktigt när det gäller pediatrika patienter, eftersom risken för kortikosteroidinducerad okulär hypertension kan vara större hos barn, och tillståndet kan uppkomma tidigare än hos vuxna. Maxitrol har inte godkänts för behandling av pediatrika patienter.

Risken för uppkomst av kortikosteroidinducerat förhöjt intraokulärt tryck och/eller katarakt är förhöjd hos predisponerade patienter (t.ex. diabetiker).

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression relaterat till systemisk absorption av okulärt administrerat dexametason kan uppkomma efter intensiv eller långvarig, kontinuerlig behandling hos predisponerade patienter, såsom barn och patienter som får behandling med CYP3A4-hämmare (inklusive ritonavir och kobicistat). I sådana fall ska behandlingen sättas ut gradvis.

Kortikosteroider kan minska motståndskraften mot och underlätta etableringen av resistent bakteriella, fungösa, virala eller parasitära infektioner och maskera de kliniska symtomen på infektion.

Kortikosteroider kan också dämpa överkänslighetsreaktioner mot preparatets innehållsämnen genom att maskera inflammationsresponsen.

Svampinfektion bör misstänkas hos patienter med persistenta kornealsår. Om svampinfektion uppkommer bör behandlingen med kortikosteroider avbrytas.

Långtidsanvändning av antibiotika såsom neomycin och polymyxin kan, liksom behandling med andra infektionsläkemedel, leda till överväxt av resistent mikrober, inklusive svampar. Om en superinfektion uppkommer ska användningen av preparatet avbrytas och ersättande behandling sättas in.

Topikala oftalmiska kortikosteroider kan bromsa läkningen av kornealsår. Det är även känt att topikala NSAID-preparat bromsar eller försenar läkningen. Samtidig användning av topikala NSAID-preparat och topikala steroider kan öka risken för läkningsproblem (se avsnitt 4.5).

Vid sjukdomar som orsakar förtunning av kornea eller sklera har det hänt att perforationer uppkommit i samband med användning av topikala kortikosteroider.

Om behandlingen avbryts kan inflammationen återkomma och då vara kraftigare.

Patienter som använder oftalmiska läkemedel som innehåller neomycinsulfat ska uppmanas att kontakta läkare om smärtan, rodnaden, svullnaden eller irritationen i ögat förvärras eller fortgår.

Detta läkemedel innehåller 0,2 mg bensalkoniumklorid per 5 ml, motsvarande 0,04 mg/ml.

Maxitrol innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid, som har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Om användning av kontaktlinser är nödvändig under behandlingen ska patienten ta ut kontaktlinserna innan läkemedlet administreras och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen.

Synrubbing

I samband med användning av systemiska eller topikala kortikosteroider kan det förekomma rapporter om synrubbingar. Om en patient uppvisar symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska personen hänvisas till ögonläkare, som bedömer möjliga orsaker till symptomen. Det kan vara fråga om katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Koncentrationerna av dexametason i plasma kan öka hos patienter som fått behandling med ritonavir (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av topikala steroider och topikala NSAID-preparat kan öka risken för problem relaterade till läkning i kornea.

Toxiciteten kan öka om en aminoglykosid (neomycin) och andra systemiska, orala eller topikala läkemedel med neurotoxiska, ototoxiska eller nefrotoxiska effekter används samtidigt och/eller efter varandra, och därför bör försiktighet iaktas (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare (däribland ritonavir och kobicistat) kan minska dexametasonclearance, vilket leder till ökade effekter och binjuresuppression/Cushings syndrom. Samtidig användning ska undvikas, såvida inte nyttan överstiger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar; i sådana fall ska patienterna uppföljas med avseende på systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekterna av neomycin eller polymyxin B på manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns begränsad mängd kliniska data om effekten av dexametason på manlig eller kvinnlig fertilitet. Dexametason hade ingen skadlig effekt på fertilitet i en musmodell i en studie av koriongonadotropin.

Graviditet

Intravenöst administrerade aminoglykosidantibiotika såsom neomycin passerar inte placenta under graviditet. Preklinisk och klinisk systemexponering för aminoglykosider har visats inducera oto- och nefrotoxicitet. Eftersom preparatet används topikalt i låga doser förväntas inte exponering för neomycin i placenta orsaka oto- eller nefrotoxicitet. Långvarig eller upprepad kortikoidanvändning under graviditet har associerats med en ökad risk för intrauterin tillväxtretardation. Spädbarn vars mödrar fått höga doser kortikosteroider under graviditeten bör observeras noga med avseende på binjurebarkssvikt (se avsnitt 4.4). Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av systemiska och okulära dexametasondosor (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om huruvida polymyxin B är säkert för dräktiga djur.

Maxitrol rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Aminoglykosider utsöndras i bröstmjölk efter systemisk administrering. Det är okänt om dexametason och polymyxin B utsöndras i bröstmjölk. Det är dock inte sannolikt att mängden dexametason, neomycin och polymyxin B skulle kunna detekteras i bröstmjölk eller framkalla kliniska effekter hos spädbarnet, om modern använder preparatet på ett korrekt sätt. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Maxitrol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom med alla ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synrubbingar uppkomma och påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Om användning av ögondropparna orsakar dimsyn ska patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen har klarnat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med Maxitrol var obehagskänsla i ögonen, keratit och ögonirritation; dessa förekom hos 0,7–0,9 % av patienterna.

Biverkningstabell

De nedanstående biverkningarna har klassificerats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar har observerats i kliniska prövningar och efter att Maxitrol godkänts för försäljning.

Organsystem	Term som rekommenderas av MedDRA
Immunsystemet	<i>Vanliga</i> : överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i> : huvudvärk
Ögon	<i>Mindre vanliga</i> : keratit, förhöjt intraokulärt tryck, dimsyn, fotofobi, mydriasis, ptos, ögonsmärta, ögonsvullnad, ögonklåda, obehagskänsla i ögat, känsla av skräp i ögat, okulär hyperemi, ökad lakrimation, subkapsulär katarakt, skada på synnerven, ögonirritation <i>Ingen känd frekvens</i> : korneaförtunning, ulcerös keratit, grumlig syn och intraokulär inflammation, ögonsjukdom, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	<i>Ingen känd frekvens</i> : Stevens-Johnsons syndrom
Endokrina systemet	<i>Ingen känd frekvens</i> : Cushings syndrom, binjuresuppression (se avsnitt 4.4)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider kan förekomma hos vissa patienter. Därtill kan topikal användning av neomycin orsaka överkänslighetsreaktioner i huden (se avsnitt 4.4).

Långtidsanvändning av topikala, oftalmiska kortikosteroider kan orsaka förhöjt intraokulärt tryck förenat med skador på synnerven, nedsatt synskärpa, synfältsdefekter och uppkomst av posterior subkapsulär katarakt (se avsnitt 4.4).

Sekundära infektioner har uppkommit efter användning av kombinationspreparat som innehåller kortikosteroider eller mikrobläkemedel (se avsnitt 4.4).

Eftersom preparatet innehåller en kortikosteroid är risken för perforation förhöjd vid sjukdomar som orsakar förtunning av kornea eller sklera (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbsida: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av Maxitrol orsakar sannolikt liknande symtom som de som förekommit hos vissa patienter i form av biverkningar (t.ex. punktuell keratit, erytem, ökad lakrimation, svullnad och klåda på ögonlocken).

En topikal överdos av Maxitrol kan sköljas ut ur ögat/ögonen med ljummet vatten.

På grund av egenskaperna hos detta preparat uppkommer sannolikt inga andra toxiska effekter vid en akut överdos och inte heller om innehållet i en flaska oavsiktligt sväljs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antiinfektiva medel i kombination, kortikosteroider i kombination med antiinfektiva medel, ATC-kod: S01CA01

Verkningsmekanism

Maxitrol utövar sin effekt på två sätt: i egenskap av kortikosteroid lindrar dexametason inflammationssymtom, medan antibiotikumet neomycin och polymyxin B förhindrar infektion.

Dexametason är en syntetisk glukokortikoid med en kraftig antiinflammatorisk effekt. Polymyxin B är en cyklisk lipopeptid som penetrerar cellväggen hos gramnegativa mikrober och därmed skadar det cytoplasmiska membranet. Polymyxin B har vanligen svagare effekt på grampositiva bakterier. Neomycin

är ett antibiotikum i gruppen aminoglykosider, och det utövar primärt sin effekt på bakterieceller genom att förhindra bildandet och syntesen av polypeptider på ribosomer.

Resistensmekanism

Bakteriers resistens mot polymyxin B är vanligen relaterad till kromosomen och är mindre vanlig. Den är förknippad med modifiering av fosfolipider på det cytoplasmiska membranet.

Neomycinresistens kan utvecklas genom flera olika mekanismer: (1) förändringar i ribosomala subenheter i bakteriecellen; (2) störning i transporten av neomycin in till cellen samt (3) inaktivering orsakad av acetylerande, adenyliserande och fosforylerande enzymer. Genetisk information för produktion av inaktiverande enzymer överförs till bakteriens kromosom eller plasmider.

Brytpunkter

En milliliter Maxitrol ögondroppar innehåller 6 000 IU polymyxin B-sulfat och 3 500 IU neomycinsulfat. Nedanstående brytpunkter och spektrum *in vitro* är baserade på effekten tillsammans med antingen polymyxin B eller neomycin. Nedanstående brytpunkter är baserade på förvärvad resistens mot vissa arter som förekommit vid ögoninflammationer samt på polymyxin B-neomycinkvoten uttryckt i internationella enheter:

Brytpunkter för resistens: > 5:2,5 - > 40:20 beroende på bakterieart.

Nedanstående information utgör bara en bedömning av sannolikheten för att mikroorganismen är känslig för polymyxin B eller neomycin, vilka ingår i Maxitrol. I tabellen listas endast de bakteriearter som vanligen orsakar yttre ögoninflammationer.

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda mikrober, och därför är tillgång till information om den lokala resistenssituationen önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertis konsulteras om den lokala resistenssituationen är sådan att nyttan av en kombination innehållande polymyxin B eller neomycin, t.ex. i form av Maxitrol ögondroppar, kan ifrågasättas vid behandling av åtminstone vissa infektionstyper.

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikrober
<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> (meticillinkänslig - MSSA)
<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (meticillinkänslig - MSSE)
<i>Staphylococcus pasteurii</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
Aeroba gramnegativa mikrober
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

VANLIGTVIS KÄNSLIGA ARTER

Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Pseudomonas aeruginosa

ARTER MED VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

Staphylococcus epidermidis (meticillinresistent - MRSE)
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis

NATURLIGT RESISTENTA ARTER

Aeroba grampositiva mikrober

Enterococci faecalis
Staphylococcus aureus (meticillinresistent - MRSA)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae

Aeroba gramnegativa mikrober

Serratia species

Anaeroba bakterier:

Propionibacterium acnes

Dexametason är en måttligt kraftig kortikosteroid som penetrerar okulär vävnad väl. Kortikosteroider har en antiinflammatorisk och vasokonstriktiv effekt. De dämpar inflammationsresponsen och symtomen vid flera olika sjukdomar, dock utan att egentligen bota dem.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Liksom andra kortikosteroider absorberas dexametason systemiskt efter topikal administrering. Systemexponeringen för dexametason efter topikal administrering av Maxitrol har inte undersökts, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter administrering av 1 mg/ml dexametason suspension och ciprofloxacin har varit $0,358 \pm 0,147$ ng/ml. Efter en oral dexametasondos på 0,5 mg har plasmakoncentrationen varit avsevärt högre – 7,8 ng/ml. Dexametason uppvisar betydande intraokulär penetration, vilket bidrar till dess effekt vid inflammatoriska sjukdomar i ögats främre del.

Polymyxin B-sulfat absorberas inte från magtarmkanalen eller genom intakt hud, och även om ett intakt korneaepitel förhindrar att läkemedlet når stroma i kornea ökar läkemedelskoncentrationen i stroma till en terapeutisk nivå efter en epitelskada. När läkemedlet administreras topikalt i form av ögondroppar, som subkonjunktival injektion eller genom korneal sköljning penetrerar det stroma väl efter abrasion av epitelet. Ingen signifikant penetration av polymyxin B in i glaskroppen har observerats efter parenteral eller topikal administrering.

Neomycin absorberas dåligt i magtarmkanalen, och en topikalt administrerad dos orsakar inga systemiska effekter. Absorption av läkemedlet har rapporterats ske från sår och inflammerad hud. Efter absorption utsöndras neomycin snabbt via njurarna i aktiv form.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dexametason

Den systemiska toxicitetsprofilen för den aktiva substansen är välkänd. Systemexponering för dexametason kan vara förknippad med effekter relaterade till glukokortikosteroidbalans. I studier av toxicitet orsakad av upprepad exponering för dexametasonögondroppar (suspension) hos kaniner uppkom systemiska kortikosteroideffekter, men detta bedöms ha ringa klinisk relevans vid doser som översteg exponeringen hos människa vid terapeutiska doser. Sådana effekter är osannolika vid användning i enlighet med anvisningarna.

Mutagenicitet

Inga tecken på mutagenicitet har framkommit i studier *in vitro* och *in vivo* av den aktiva substansen.

Teratogenicitet

Kortikosteroider har i djurstudier visat sig vara teratogena. Hos dräktiga kaniner ökade ett okulärt administrerat 0,1 % dexametasonpreparat förekomsten av missbildningar hos fostren och ledde till intrauterin tillväxtretardation. Långsammare fosterutveckling och ökad dödlighet har konstaterats hos råttor under kontinuerlig systemisk dexametasonbehandling.

Karcinogena effekter av dexametason har inte undersökts. Prekliniska effekter med dexametason sågs endast vid dosnivåer avsevärt högre än rekommenderad maximidos för människa. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Neomycin och polymyxin B-sulfat

I studier som mätte akut toxicitet orsakade okulärt administrerat Maxitrol lindrig ögonirritation hos kaniner; inga systemiska effekter observerades. Vid oral administrering är LD₅₀ > 50 mg/kg hos råttor både med neomycin och polymyxin B-sulfat.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Inga mutagenicitetsstudier har gjorts med polymyxin B-sulfat. När humana lymfocyter behandlades med neomycin *in vitro* (80 mikrog/ml) ökade mängden kromosomavvikelser. Neomycin har dock inte uppvisat mutagenicitet i CHO-cellmutationstester eller i Ames test. Systemiskt administrerat neomycin ökade utvecklingen av tumörer i kolon hos råttor. Dessa koncentrationer överskred mångfalt (1 333 gånger) den systemiska exponering som ett topikalt ögonpreparat åstadkommer.

Teratogenicitet

Aminoglykosidantibiotika har i djurmodeller varit nefrotoxiska och ototoxiska. Inga djurstudier inriktade på reproduktionstoxicitet har dock utförts med neomycin och polymyxin B-sulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Polysorbat 20 (E432)
Hyromellos (E464)
Natriumklorid

Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för reglering av pH)
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 24 månader.

Hållbarheten för öppnad flaska är 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

Maxitrol-flaskan med ögondroppar ska förslutas tätt efter varje användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Maxitrol är förpackat i en ogenomskinlig, vit 5 ml plastflaska (LDPE) med ett vitt skruvlock av polypropen och en LDPE-droppspets (DROPTAINER®).

Förpackningsstorlek: kartong med en 5 ml flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy
Skogsjungfruvägen 10
FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1268

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14.4.1965/19.2.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2021