

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАКСИДЕКС⁰

(MAXIDEX⁰)

Склад:

діюча речовина: 1 мл суспензії містить дексаметазону 1 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію гідрофосфат безводний, полісорбат 80, динатрію едетат, натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат та/або натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозора суспензія від білого до світло-жовтого кольору без агломератів.

Фармакотерапевтична група.

Протизапальні засоби, що застосовуються в офтальмології. Кортикостероїди. Дексаметазон.
Код АТХ S01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ефективність кортикостероїдів для лікування запальних проявів з боку ока добре відома. Кортикостероїди чинять протизапальну дію шляхом пригнічення адгезії молекул до клітин ендотелію судин, циклооксигенази I або II та виділення цитокінів. У результаті цього зменшується формування медіаторів запалення та пригнічується адгезія лейкоцитів до судинного ендотелію, запобігаючи таким чином їх проникненню у запалені тканини ока. Дексаметазон має виражену протизапальну дію зі зменшеними мінералокортикоїдними ефектами порівняно з деякими іншими стероїдами та є одним із найбільш сильнодіючих кортикостероїдів. Високий ступінь активності є результатом додавання метилового радикалу та фтору до молекули преднізолону. Цей синтетичний глюкокортикоїд пригнічує запальні реакції на чинники механічного, хімічного або імунологічного характеру.

На сьогодні пояснення цієї властивості не знайдене.

Механізм дії

Точний механізм протизапальної дії дексаметазону невідомий. Він пригнічує численні запальні цитокіни та має численні глюкокортикоїдні та мінералокортикоїдні ефекти.

Фармакодинамічні ефекти

Дексаметазон є одним з найбільш сильнодіючих кортикостероїдів; він у 5–10 разів більш потужний, ніж преднізолон, і в 25 разів більш потужний, ніж кортизон та гідрокортизон.

Системна токсичність активної речовини добре вивчена. Системний вплив дексаметазону може бути пов'язаний з ефектами, що пов'язані з глюкокортикостероїдним дисбалансом.

Фармакокінетика.

Офтальмологічна біодоступність дексаметазону після місцевого застосування в око лікарського засобу МАКСИДЕКС® досліджувалася у пацієнтів, яким була проведена операція з видалення катаракти. Максимальний рівень дексаметазону у внутрішньоочній рідині, що дорівнює приблизно 31 нг/мл, досягався впродовж 90–120 хвилин. Далі відбувалося зниження концентрації з періодом напіввиведення 3 години. Системне поглинання після місцевого застосування є низьким.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення спостережуваний об'єм розподілу склав 0,58 л/кг. *In vitro* жодні зміни у зв'язуванні з білками у плазмі крові людини при концентрації дексаметазону від 0,04 до 4 мкг/мл, при середньому зв'язуванні з білками плазми на рівні 77,4%, не спостерігались.

Біотрансформація

Дексаметазон метаболізується перш за все у печінці, переважно CYP3A4.

Після місцевого застосування низькі, концентрації виявлялись у внутрішньоочній рідині через 12 годин, тобто дексаметазон є стійким до метаболізму після проникнення до внутрішньоочної рідини.

Виведення

Після внутрішньовенного введення 2,6 % незміненої вихідної речовини виявлялось у сечі. При цьому після прийому всередину (≤ 4 мг/д) протягом кількох тижнів 60 % дози було відновлено як 6 β -гідроксидексаметазон, а 5–10% – як додатковий метаболіт 6 β -гідрокси-20-дигідродексаметазон. Незмінений дексаметазон у сечі не був виявлений. Системний період напіввиведення з плазми крові відносно короткий – 3–4 години, але у чоловіків може бути трохи довшим. Ця різниця була пов'язана не зі змінами системного кліренсу, а з різними об'ємами розподілу та масою тіла. Дексаметазон приблизно на 77–84 % зв'язується з альбуміном сироватки крові. Кліренс коливається від 0,10 до 0,25 л/год/кг, об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг. Біодоступність дексаметазону при пероральному застосуванні становить приблизно 70 %.

Лінійність/нелінійність

AUC після перорального введення дексаметазону підвищувалась лінійно до дози у діапазоні 0,5

мг–1,5 мг.

Фармакокінетика у особливих категорій

Фармакокінетика системного дексаметазону істотно не відрізняється у пацієнтів з порушенням функції нирок у порівнянні зі здоровими суб'єктами.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження токсичності повторних доз очних крапель МАКСИДЕКС® у кролів виявили системні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами, але навіть у дозах, що істотно перевищують дозу у людини, цей прояв не має клінічного значення. При застосуванні лікарського засобу МАКСИДЕКС® у рекомендованих дозах виникнення цих ефектів малоімовірно.

Дексаметазон виявив кластогенні властивості у аналізі хромосомної аберації лімфоцитів людини *in vitro* та мікроядерному тесті у мишей *in vivo*.

Стандартні дослідження канцерогенності при застосуванні дексаметазону не проводились.

Стандартні дослідження фертильності при застосуванні дексаметазону не проводились.

Встановлено, що при пероральному введенні дексаметазон є тератогенним для тварин: дексаметазон спричиняв вади внутрішньоутробного розвитку, включаючи розщеплення піднебіння, уповільнення внутрішньоутробного росту, ретрогнатію, пупкові грижі, гіпоплазію тимуса, деформації скелета, в тому числі порушення розвитку довгих кісток та вплив на ріст та розвиток мозку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування чутливих до стероїдів неінфекційних запальних та алергічних станів кон'юнктиви, рогівки та переднього сегмента ока, включаючи реакції запалення у післяопераційному періоді.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.
- Гострі неліковані бактеріальні інфекції.
- Коров'яча та вітряна віспа та інші вірусні інфекції рогівки та кон'юнктиви (крім кератиту, спричиненого *Herpes zoster*).
- Грибкові захворювання структур ока або неліковані паразитарні інфекції ока.
- Мікобактеріальні інфекції ока.
- Гострий епітеліальний кератит, спричинений *Herpes zoster* (дендритний кератит).

- Гострі неліковані гнійні бактеріальні інфекції ока.
- Інфекції або травми, обмежені поверхневим епітелієм рогівки.
- Лікарський засіб МАКСИДЕКС не слід застосовувати після видалення стороннього тіла з рогівки без ускладнень.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими препаратами не проводились.

Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для місцевого застосування збільшує ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки.

У пацієнтів, які отримують ритонавір або інші сильні інгібітори СYP3A4, концентрація дексаметазону в плазмі може бути підвищена.

Інгібітори СYP3A4 (включаючи ритонавір та кобіцистат) можуть зменшити кліренс дексаметазону, що призведе до більш тяжких небажаних явищ та пригнічення функції кори надниркових залоз/ синдрому Кушинга. Такого поєднання слід уникати, якщо користь не перевищує ризик системних побічних ефектів кортикостероїдів. Якщо користь від лікування перевищує ризик, слід контролювати системні небажані ефекти кортикостероїдів у пацієнтів.

При застосуванні очних крапель, що розширюють зіниці (атропін та інші антихолінергічні речовини), внаслідок чого можливе підвищення внутрішньоочного тиску, одночасне застосування лікарського засобу МАКСИДЕКС® може призвести до додаткового підвищення внутрішньоочного тиску.

Якщо одночасно застосовується декілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, інтервал між їх застосуванням повинен становити щонайменше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування.

- Тільки для офтальмологічного застосування. Лікарський засіб не призначений для ін'єкцій або прийому всередину.
- Не використовувати без медичної перевірки. Лікарський засіб повинен призначатись тільки після біомікроскопічного огляду за допомогою щілинної лампи та тесту з використанням флюоресцеїну.
- Цей лікарський засіб не є ефективним для лікування кератокон'юнктивіту Сьогрена.
- Надмірне та/або тривале застосування офтальмологічних кортикостероїдів підвищує ризик виникнення ускладнень з боку очей та може призвести до системних побічних ефектів. Якщо запалення не зменшується під час курсу терапії, необхідно використовувати інші види терапії для зменшення цих ризиків.
- Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування

може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору та звуженням поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока. При тривалому місцевому застосуванні кортикостероїдів в око у пацієнтів слід регулярно та часто контролювати внутрішньоочний тиск. Це особливо важливо для дітей, оскільки ризик очної гіпертензії, спричиненої кортикостероїдами, у дітей вище, ніж у дорослих. Лікарський засіб МАКСИДЕКС® не показаний для застосування дітям. Пацієнти з глаукомою в сімейному або особистому анамнезі мають вищий ризик розвитку внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами. У пацієнтів з глаукомою контроль стану ока слід проводити щотижня.

- При гострих гнійних захворюваннях очей кортикостероїди можуть маскувати інфекції або поширювати наявну інфекцію. Якщо лікування триває більш ніж 10 днів, слід контролювати внутрішньоочний тиск.
- Ризик підвищення внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, та/або ризик утворення катаракти, зумовленої застосуванням кортикостероїдів, збільшується у схильних до цього пацієнтів (наприклад, у хворих на цукровий діабет).
- При системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі розлади зору. Якщо пацієнт має такі симптоми, як розмитість зору або інші порушення зору, його слід направити до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або такі рідкісні хвороби, як центральна серозна хоріоретинопатія (CSCR), які спостерігались після застосування системних та місцевих кортикостероїдів.
- Синдром Кушинга та/або пригнічення функції кори надниркових залоз, пов'язані з системною абсорбцією очних лікарських форм дексаметазону, можуть виникати після інтенсивної або довгострокової безперервної терапії у пацієнтів зі схильністю, включаючи дітей і пацієнтів, які отримували інгібітори CYP3A4 (зокрема ритонавір і кобіцистат). У цих випадках лікування слід поступово припинити.
- Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, вірусної, грибкової або паразитарної інфекції та маскувати клінічні ознаки інфекції, перешкоджаючи виявленню неефективності з боку антибіотиків.
- Імовірність грибкової інфекції слід розглянути у пацієнтів зі стійкою виразкою рогівки, які отримували або отримують ці препарати. При розвитку грибкової інфекції терапію кортикостероїдами слід припинити.
- Кортикостероїди для офтальмологічного застосування можуть сповільнювати загоєння ран рогівки. Також відомо, що НПЗП для місцевого застосування уповільнюють або затримують загоєння ран. Одночасне призначення НПЗП для місцевого застосування і стероїдів для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Відомо, що при наявності захворювань, які призводять до потоншення рогівки або склери, місцеве застосування кортикостероїдів може спричинити виникнення перфорацій.
- Лікування не слід припиняти передчасно через можливість рецидиву запального стану при раптовому перериванні застосування кортикостероїдів у високих дозах.
- Препарат слід застосовувати з особливою обережністю і тільки у поєднанні з антивірусною терапією при лікуванні стромального кератиту або увеїту, спричиненого *Herpes simplex*;

необхідно періодично здійснювати мікроскопію із застосуванням щілинної лампи.

- Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування запалень ока.
- Крім цього, препарат містить бензалконію хлорид, який може спричинювати подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Однак, якщо на думку лікаря використання контактних лінз є прийнятним, пацієнта слід попередити про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель МАКСИДЕКС® і зачекати 15 хвилин після інстиляції, перш ніж застосовувати контактні лінзи. Бензалконію хлорид може викликати подразнення очей, особливо при симптомах сухості очей або захворюваннях рогової оболонки (прозорого переднього шару ока).
- Після застосування очних крапель показані такі заходи для зниження системної резорбції:
 - тримати повіки закритими протягом 2 хвилин;
 - закрити слезову протоку пальцем на 2 хвилини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Належні контрольовані дослідження, що дають змогу оцінити вплив лікарського засобу МАКСИДЕКС® на вагітних жінок, відсутні. Підвищений ризик внутрішньоутробної затримки росту був пов'язаний з тривалим або повторним застосуванням кортикоїдів протягом вагітності. Немовлята, матері яких приймали значні дози кортикостероїдів протягом вагітності, повинні бути ретельно обстежені на наявність ознак зниження функції надниркової залози (див. розділ «Особливості застосування»). Репродуктивна токсичність була продемонстрована під час досліджень на тваринах після системного застосування. Офтальмологічне застосування 0,1% розчину дексаметазону призвело до аномалій плода у кролів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб МАКСИДЕКС® під час вагітності.

Годування груддю

Системне введення кортикостероїдів призводить до їх появи в грудному молоці людини у кількості, що може впливати на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Однак, при місцевому застосуванні лікарського засобу МАКСИДЕКС® системний прояв є незначним. Невідомо, чи МАКСИДЕКС® потрапляє у грудне молоко. Дані щодо механізму потрапляння дексаметазону в грудне молоко відсутні. Малоймовірно, що після застосування лікарського засобу матір'ю дексаметазон буде виявлятися в грудному молоці або буде здатний викликати/проявляти клінічні ефекти у немовлят. Не можна виключати ризик для дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні. Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування лікарського засобу МАКСИДЕКС® або припинення/утримання від терапії лікарським засобом, зважаючи на потенційну користь від застосування препарату для матері та на користь від годування груддю для дитини.

Фертильність

Досліджень щодо оцінки впливу дексаметазону на репродуктивну функцію при місцевому офтальмологічному застосуванні не проводилось. Існують обмежені клінічні дані стосовно

впливу дексаметазону на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок.

На моделях шурів, які перебували під дією хоріонічного гонадотропіну, не було виявлено побічних впливів дексаметазону на репродуктивну функцію.

Спосіб застосування та дози.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку.

При тяжкому або гострому запаленні слід закапувати 1–2 краплі у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 30–60 хвилин у якості початкової терапії.

У разі позитивного ефекту дозу слід зменшити до 1–2 крапель у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 2–4 години.

У подальшому дозу можна зменшити до 1 краплі 3–4 рази на добу, якщо цієї дози достатньо, щоб контролювати запалення.

Якщо бажаний результат не досягається впродовж 3–4 днів, може бути призначена додаткова системна або субкон'юнктивальна терапія.

При хронічних запаленнях доза становить 1 або 2 краплі у кон'юнктивальний мішок(-ки) ураженого ока(очей) кожні 3-6 годин, або частіше, якщо це необхідно.

При алергії або незначному запаленні доза становить 1-2 краплі у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока(очей) кожні 3-4 години до досягнення бажаного ефекту.

Не слід припиняти терапію передчасно (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується постійно контролювати внутрішньоочний тиск.

Після інстиляції рекомендується обережне закриття повік або нососльозова оклюзія. Це знижує системну абсорбцію ліків, введених в око, що зменшує вірогідність виникнення системних побічних ефектів.

Якщо одночасно застосовується декілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, інтервал між їх застосуванням повинен становити щонайменше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Застосування при порушеннях функцій печінки та нирок.

МАКСИДЕКС® не досліджувався у пацієнтів, які страждають на хвороби нирок та печінки. Однак через низьку системну абсорбцію дексаметазону після місцевого застосування цього препарату в коригуванні дози немає необхідності.

Спосіб застосування.

Перед застосуванням флакон слід добре струсити.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та вмісту флакона, необхідно дотримуватись обережності і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Передозування.

Не повідомлялося про жодні випадки передозування.

У разі передозування лікарським засобом МАКСИДЕКС® при місцевому застосуванні вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою. У разі гострого передозування при офтальмологічному застосуванні або у разі випадкового проковтування вмісту флакона, зважаючи на властивості/характеристики даного препарату, не слід очікувати додаткових токсичних ефектів.

У разі випадкового проковтування препарату проводять симптоматичну та підтримувальну терапію.

Побічні реакції.

Найчастішим побічним ефектом, який спостерігався впродовж клінічних досліджень, було відчуття дискомфорту в очах.

Нижчезазначені побічні реакції виникали під час проведення клінічних досліджень із застосуванням препарату МАКСИДЕКС® та класифіковані таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), одиничні ($<1/10000$) або невідомо (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Дані щодо побічних ефектів були отримані під час клінічних досліджень та впродовж постмаркетингового періоду застосування дексаметазону, очні краплі.

Класифікація систем органів	Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA
Інфекції та інвазії	<i>Поодинокі:</i> інфекція очей (загострення або вторинна)
З боку імунної системи	<i>Невідомо:</i> підвищена чутливість
З боку ендокринної системи	<i>Невідомо:</i> синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз
З боку нервової системи	<i>Нечасті:</i> дисгевзія <i>Невідомо:</i> запаморочення, головний біль

Класифікація систем органів	Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA
Офтальмологічні порушення	<i>Часті:</i> відчуття дискомфорту в очах <i>Нечасті:</i> кератит, кон'юнктивіт, сухість очей, забарвлення рогівки, фотофобія, затуманення зору, свербіж очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищена сльозотеча, незвичне відчуття в очах, утворення лусочок по краях повік, подразнення очей, гіперемія очей <i>Поодинокі:</i> субкапсулярна катаракта, глаукома, розлади поля зору <i>Невідомо:</i> виразковий кератит, підвищення внутрішньоочного тиску, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік, біль у очах, мідріаз
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	<i>Одиничні:</i> перфорація рогівки

Опис деяких побічних реакцій.

Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерву, зниженням гостроти зору та поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки препарат містить кортикостероїди, то при наявності захворювань, що призводять до потоншення рогівки або склери, підвищується ризик перфорації, особливо після довготривалого застосування.

Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

Зберігати флакон щільно закритим у вертикальному положенні при температурі не вище 25°C, у місцях, недоступних для дітей. Не заморозувати.

Упаковка.

По 5 мл у флаконах-крапельницях.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Мануфактурінг НВ/ Novartis Manufacturing NV.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рійксвег 14, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія/ Rijksweg 14, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.