ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАКСИТРОЛ®

(MAXITROL®)

Склад:

діючі речовини: дексаметазон, неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат;

1 мл суспензії містить дексаметазону 1 мг, неоміцину сульфату 3500 МО, поліміксину В сульфату 6000 МО;

допоміжні речовини: полісорбат 20, натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована та/або натрію гідроксид (для регулювання pH), гіпромелоза, бензалконію хлорид, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Комбіновані препарати, які містять кортикостероїди та антибактеріальні засоби. Код АТХ S01C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Макситрол®, краплі очні, чинить подвійну дію: пригнічення симптомів запалення завдяки кортикостероїдному компоненту дексаметазону та протимікробну дію завдяки присутності в його складі двох антибіотиків поліміксину В та неоміцину.

Дексаметазон – це синтетичний глюкокортикоїд із сильною протизапальною дією. Поліміксин В – циклічний ліпопептид, який проникає крізь стінку клітини грамнегативних бактерій та дестабілізує цитоплазматичну мембрану. Він менш активний проти грампозитивних бактерій.

Неоміцин – антибіотик групи аміноглікозидів, основна дія якого спрямована на бактеріальні клітини шляхом пригнічення поліпептидного зв’язку та синтезу у рибосомах.

Механізм резистентності

Резистентність бактерій до поліміксину В відбувається на рівні хромосом та розвивається рідко. Модифікація фосфоліпідів цитоплазматичної мембрани очевидно відіграє важливу роль в цьому процесі.

Резистентність до неоміцину виникає шляхом декількох різних механізмів, включаючи зміну рибосомних субодиниць у межах бактеріальної клітини; порушення транспортування неоміцину до клітини та інактивацію ензимів шляхом аденілювання, фосфорилювання та ацетилювання. Генетична інформація для продукування інактивуючих ензимів може переноситися у хромосомах або плазмідах бактерій.

Граничні значення

1 мл препарату Макситрол® містить 6000 МО поліміксину В сульфату та 3500 МО неоміцину сульфату. Граничні значення та спектр *in vitro*, як зазначено нижче, базуються на подвійній дії як поліміксину В, так і неоміцину. Наведені граничні значення базуються на набутій резистентності до певних видів бактерій, виявлених в очних інфекціях, та співвідношенні міжнародних одиниць поліміксину В до неоміцину в очних краплях Макситрол®:

граничні значення резистентності – >5:2,5 - >40:20, залежно від виду бактерій.

Чутливість

Інформація, наведена нижче, надає наближені дані щодо можливої чутливості мікроорганізмів до поліміксину В або неоміцину у складі препарату Макситрол®. В цій інструкції наведено тільки ті види бактерій, які спричинюють зовнішні інфекції очей.

Розповсюдженість набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для відповідних видів мікроорганізмів, тому бажано мати місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що активність поліміксину В або неоміцину, принаймні проти деяких видів інфекцій, є сумнівною.

ЧУТЛИВІ ВИДИ
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Bacillus cereus
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Bacillus simplex
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium propinquum
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Staphylococcus aureus (чутливі до метициліну)
Staphylococcus capitis
Staphylococcus epidermidis (чутливі до метициліну)
Staphylococcus pasteuri
Staphylococcus warneri
Streptococcus mutans
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Pseudomonas aeruginosa
УМОВНО РЕЗИСТЕНТНІ ВИДИ
Staphylococcus epidermidis (стійкі до метициліну)
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis
РЕЗИСТЕНТНІ МІКРООРГАНІЗМИ
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Enterococci faecalis
Staphylococcus aureus (стійкі до метициліну)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
Serratia species
Анаеробні бактерії
Propionibacterium acnes

Дексаметазон – це кортикостероїд середньої сили дії, який добре проникає в тканини ока. Кортикостероїди чинять протизапальну, а також судинозвужувальну дію. Вони пригнічують запальну реакцію та симптоми при різних порушеннях, в основному не лікуючи ці порушення.

Доклінічні дані з безпеки

Довготривалі дослідження на тваринах з метою оцінки канцерогенної дії або впливу на фертильність очних крапель Макситрол® не проводилися.

Повідомлялося, що не було виявлено канцерогенної дії у ході дослідження неоміцину на щурах при пероральному застосуванні протягом 2 років. Не проводилося будь-яких досліджень для оцінки канцерогенної дії інших активних речовин препарату Макситрол®. Дослідження дексаметазону та поліміксину В не проводилися.

Системний вплив аміноглікозидів при токсичних дозах, які набагато перевищують дозу при місцевому застосуванні в око, може бути пов’язаний із нефротоксичністю та ототоксичністю. Системний вплив дексаметазону може бути пов’язаний з ефектами, що мають відношення до

глюкокортикостероїдного дисбалансу.

Дослідження токсичності повторних доз очних крапель дексаметазону у формі суспензії у кролів виявили системні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами, але навіть у дозах, що істотно перевищують дозу для людини, цей прояв мав незначне клінічне значення. При застосуванні препарату Макситрол®, краплі очні, в рекомендованих дозах виникнення цих ефектів навряд чи можливе.

Мутагенність

Дослідження *in vitro* та *in vivo* дексаметазону мутагенної дії не виявили.

Стандартизовані дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що неоміцин не є генотоксичним. Інформація стосовно мутагенності поліміксину В сульфату відсутня.

Тератогенність

Було встановлено, що під час досліджень на тваринах кортикостероїди мали тератогенний вплив. Застосування в око 0,1 % дексаметазону вагітним кролям призвело до збільшення випадків порушення розвитку плода та затримки внутрішньоутробного розвитку. Затримка розвитку плода та збільшення випадків смертності спостерігалися у щурів при тривалій терапії дексаметазоном. Дослідження неоміцину на тваринах не виявили негативного впливу на плід. Досліджень поліміксину В не проводили.

Фармакокінетика.

Наявність в оці дексаметазону після місцевого застосування в око суспензії, що містить 0,1 % дексаметазону, досліджувалась у пацієнтів, яким проводили операцію з приводу видалення катаракти. Максимальний середній рівень у внутрішньоочній рідині, який становив приблизно 30 нг/мл, досягався протягом 2 годин. Після чого концентрація зменшувалася з періодом напіввиведення, що становив 3 години.

Дексаметазон виводиться з організму шляхом метаболізму. Приблизно 60 % дози виділяється у сечу у вигляді 6-β-гідродексаметазону. Незмінений дексаметазон у сечі виявлений не був. Період напіввиведення з плазми відносно короткий – 3–4 години. Дексаметазон приблизно на 77–84 % зв'язується з альбуміном сироватки. Кліренс коливається від 0,111 до 0,225 л/год/кг, та об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1.15 л/кг. Біодоступність при пероральному застосуванні дексаметазону становить приблизно 70 %.

Фармакокінетичні властивості неоміцину подібні до фармакокінетичних властивостей інших антибіотиків із групи аміноглікозидів.

Жодних кількостей неоміцину, які б піддавалися визначенню, у сироватці або сечі виявлено не було після нанесення до 47,4 г мазі 0,5 % неоміцину сульфату на інтактну шкіру здорових добровольців, де препарат залишався 6 годин.

Абсорбція поліміксину В через слизову оболонку коливається від низької та нестійкої до зовсім відсутньої.

Поліміксин не був виявлений у сироватці або сечі після нанесення на великі ділянки опіків, кон'юнктиву та гайморові пазухи.

Клінічні характеристики.

Показання.

Запалення тканин ока, при яких показано застосування кортикостероїдів та існує поверхнева бактеріальна інфекція або ризик її розвитку (запалення бульбарної кон'юнктиви та кон'юнктиви повік, рогівки та переднього сегмента очного яблука, хронічний увеїт переднього відрізка та ураження рогівки, спричинені хімічними, радіаційними або тепловими опіками або потраплянням сторонніх тіл).

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

· Кератит, спричинений вірусом *herpes simplex*.

· Коров'яча та вітряна віспа та інші вірусні інфекції рогівки та кон'юнктиви.

· Грибкові захворювання структур ока або неліковані паразитичні інфекції ока.

· Мікобактеріальні інфекції ока.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки. У пацієнтів, які приймають ритонавір, можливе підвищення рівня концентрації дексаметазону в плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо місцево застосовується більше ніж один офтальмологічний засіб, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати в останню чергу.

Інгібітори CYP3A4 (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 підвищений ризик системних побічних ефектів кортикостероїдів, і в цьому випадку слід контролювати системні небажані ефекти кортикостероїдів у пацієнтів.

Особливості застосування.

Тільки для офтальмологічного застосування.

Після першого відкриття флакона слід зняти захисне кільце, що призначене для контролю першого відкриття.

· У деяких пацієнтів може з'явитися чутливість до аміноглікозидів, а саме неоміцину, що застосовуються місцево. Ступінь тяжкості реакцій гіперчутливості може змінюватися від місцевих проявів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив'янка, висип на шкірі, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або реакції бульозного типу. У разі виникнення

підвищеної чутливості при застосуванні даного препарату слід припинити його застосування.

· Окрім цього, місцеве застосування неоміцину може призвести до сенсибілізації шкіри.

· Може виникнути перехресна підвищена чутливість до інших аміноглікозидів. Також слід звернути увагу на те, що пацієнти, які стають сенсибілізованими до місцевого застосування неоміцину, також можуть стати чутливими до інших аміноглікозидів місцевої та/або системної дії.

· Серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, виникали у пацієнтів, які отримували системну терапію неоміцином або коли неоміцин застосовувався місцево для лікування відкритих ран або ураженої шкіри, а також спостерігалися нефротоксичні та нейротоксичні реакції при системному застосуванні поліміксину В. Хоча про ці реакції не повідомлялося після застосування препарату місцево в око, рекомендується бути обережними при супутньому застосуванні системної терапії аміноглікозидами або поліміксином В.

· Тривале застосування кортикостероїдів місцево в око може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору, появою дефектів поля зору, а також до утворення задньої субкапсулярної катаракти. У пацієнтів при тривалому застосуванні кортикостероїдів місцево в око слід регулярно часто контролювати внутрішньоочний тиск. Особливо це є важливим для дітей, оскільки ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого застосуванням кортикостероїдів, може бути більшим у дітей та з’явитися раніше, ніж у дорослих. Ризик підвищення внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, та/або ризик утворення катаракти, зумовленої застосуванням кортикостероїдів, збільшується у пацієнтів, у яких є провокуючі фактори (наприклад, у хворих на цукровий діабет).

· Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до нечутливої бактеріальної, грибкової, паразитарної або вірусної інфекції та завадити виявленню таких інфекцій і маскувати клінічні ознаки інфекції.

· Після інтенсивної або тривалої безперервної терапії у пацієнтів зі схильністю, в тому числі дітей та пацієнтів, які отримували ритонавір, можливе виникнення синдрому Кушинга та/або пригнічення функції надниркових залоз, що пов’язано із системною абсорбцією дексаметазону при місцевому офтальмологічному застосуванні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). В таких випадках лікування не повинно припинятися раптово, дозу знижують поступово.

· При стійкому утворенні виразок рогівки слід враховувати можливість грибкової інфекції у пацієнтів. У разі виникнення грибкової інфекції лікування кортикостероїдами слід припинити.

· Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування неоміцину та поліміксину може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції лікування потрібно припинити та призначити альтернативну терапію.

· Відомо, що за наявності захворювань, які призводять до потоншання рогівки або склери, місцеве застосування кортикостероїдів може спричинити перфорацію. Кортикостероїди, що застосовуються місцево в око, можуть уповільнювати загоєння ран рогівки. Відомо, що місцеве застосування НПЗП також уповільнює або затримує загоювання ран. Одночасне місцеве застосування НПЗП та стероїдів може підвищити ризик виникнення проблем із загоюванням

ран (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).*

· Не слід носити контактні лінзи під час лікування запалень або інфекцій ока.

· Макситрол®, краплі очні, 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 необхідність знімати контактні лінзи перед застосуванням препарату Макситрол®, краплі очні, і зачекати не менше 15 хв, перш ніж одягнути контактні лінзи.

· 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 (включаючи ритонавір і кобіцистат). У цих випадках лікування слід поступово припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція

Дані стосовно впливу неоміцину або поліміксину В на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок відсутні.

Є обмежена кількість клінічних даних для оцінки впливу дексаметазону на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок. Дексаметазон не чинив негативного впливу на репродуктивну функцію у щурів, яким вводили хоріонічний гонадотропін.

Вагітність

Є тільки обмежена кількість даних стосовно застосування дексаметазону, неоміцину або поліміксину В вагітним жінкам. Антибіотики групи аміноглікозидів, такі як неоміцин, проникають крізь плаценту після внутрішньовенного введення вагітним жінкам. Доклінічна та клінічна системна експозиція аміноглікозидів здатна спричиняти ототоксичність та нефротоксичність. При прийомі цього препарату для місцевого застосування у низьких дозах неоміцин не спричиняє ототоксичність або нефротоксичність при внутрішньоутробній експозиції. У дослідженні на щурах, під час якого тваринам перорально вводили неоміцин в дозі до 25 мг/кг маси тіла на добу, материнська токсичність, фетотоксичність або тератогенність не спостерігались. Тривале або повторне застосування кортикостероїдів під час вагітності пов'язане із підвищеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку. Діти, матері яких отримували під час вагітності значні дози кортикостероїдів, підлягають пильному обстеженню для виявлення ознак недостатності надниркових залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження на тваринах вказують на репродуктивну токсичність після системного та офтальмологічного застосування дексаметазону (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Відсутні дані щодо безпеки поліміксину В для вагітних тварин. Не рекомендується застосування препарату Макситрол®, краплі очні, під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє у грудне молоко дексаметазон, неоміцин або поліміксин В, що застосовуються місцево в око. Аміноглікозиди виділяються в грудне молоко після системного

застосування. Відсутні дані щодо проникнення дексаметазону та поліміксин В в грудне молоко. Цілком імовірно, що дексаметазон, неоміцин та поліміксину В не виявлятимуться в грудному молоці жінки і не спричинятимуть клінічних ефектів у новонародженого у разі належного прийому цього препарату для місцевого застосування жінкою. Однак, ризик для дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні, не може бути виключений. Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування препарату Макситрол® або припинення/утримання від терапії, зважаючи на потенційну користь від годування груддю для дитини та на користь від застосування препарату для жінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Макситрол®, краплі очні, не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для офтальмологічного застосування.

Перед застосуванням препарату флакон слід добре струснути.

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

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

При легких формах захворювання закапувати 1–2 краплі у кон’юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) до 4–6 разів на день. Частоту застосування препарату слід поступово зменшувати при поліпшенні стану хворого. Слід бути уважним та не припиняти терапію передчасно.

При тяжких захворюваннях закапувати 1–2 краплі щогодини, поступово зменшуючи частоту застосування до повного припинення в міру послаблення запалення.

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

У разі супутньої терапії із застосуванням інших місцевих офтальмологічних препаратів необхідно зробити перерву щонайменше 5 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок.

Для цієї категорії пацієнтів препарат Макситрол® не досліджувався. Однак через низьку системну абсорбцію активних речовин після місцевого застосування препарату необхідності в

коригуванні дози немає.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Зважаючи на характеристики даного препарату, призначеного для місцевого застосування, не очікується додаткового токсичного ефекту ні при його застосуванні в офтальмології в рекомендованих дозах, ні при випадковому ковтанні вмісту флакону.

У разі передозування препаратом Макситрол® при місцевому застосуванні вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами, які спостерігалися протягом клінічних досліджень препарату Макситрол®, були відчуття дискомфорту в оці, кератит та подразнення очей, що зспостерігалося у 0,7–0,9 % пацієнтів.

Побічні ефекти за частотою були класифіковані таким чином: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (≥ 1/1000 до <1/100), поодинокі (≥ 1/10000 до <1/1000), одиничні (< 1/10000). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Дані щодо побічних ефектів були отримані під час клінічних досліджень препарату Макситрол®, краплі очні.

Класифікація систем органів	**Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA**
Офтальмологічні порушення	*Нечасті:* кератит, підвищення внутрішньоочного тиску, свербіж очей, дискомфорт в оці, подразнення очей

Додаткові побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового спостереження, включають нижчезазначені реакції. Частоту не можна оцінити на підставі наявних даних. У межах кожного класу систем органів побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Класифікація систем органів	**Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA**
Порушення з боку імунної системи	Підвищена чутливість

Порушення з боку нервової системи	Головний біль
Офтальмологічні порушення	Виразковий кератит, затуманення зору, фотофобія, мідріаз, птоз повік, біль в очах, припухлість очей, відчуття стороннього тіла в очах, гіперемія очей, підвищена сльозотеча
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Синдром Стівенса–Джонсона
Порушення з боку ендокринної системи	Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз

Додаткові побічні реакції, які спостерігались при застосуванні дексаметазону та потенційно можуть виникати при застосуванні препарату Макситрол®: дизгевзія, запаморочення, кон’юнктивіт, синдром сухого ока, утворення лусочок по краях повік, зниження гостроти зору, ерозія рогівки.

У деяких пацієнтів можлива чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. Окрім цього, неоміцин для місцевого застосування в око може спричинити чутливість шкіри (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривале застосування кортикостероїдів місцево в око може призвести до підвищення очного тиску з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору і порушенням поля зору, а також до утворення задньої субкапсулярної катаракти (див. розділ «Особливості застосування»).

Розвиток вторинних інфекцій може бути спричинений застосуванням комбінацій, що містять кортикостероїди та антимікробні речовини (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки препарат містить кортикостероїди, то при наявності захворювань, що призводять до потоншання рогівки або склери, підвищується ризик перфорації після довготривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Алкон Куврьор/ Alcon Couvreur

або

Новартіс Фармасьютика, С.А./ Novartis Farmaceutica, S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рійксвег 14, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія

/Rijksweg 14, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.

або

Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, 08013 Барселона, Іспанія/

Gran Via de les Corts Catalanes 764, 08013 Barcelona, Spain.