

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

МАКСИТРОЛ® (MAXITROL®)

Склад:

діючі речовини: 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 рН), гіпромелоза, бензалконію хлорид, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

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

Код АТС S01C A01.

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
- ☐ Мікобактеріальні інфекції ока

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 людей 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.

Побічні реакції.

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

Побічні ефекти за частотою були 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 частота невідома (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 протягом постмаркетингового періоду застосування препарату Макситрол®, краплі очні.

Класи систем органів	Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA
Порушення з боку імунної системи	Нечасті: підвищена чутливість.
Офтальмологічні порушення	Нечасті: кератит, підвищення внутрішньоочного тиску, затуманення зору, фотофобія, мідріаз, птоз повік, біль в очах, припухлість очей, свербіж очей, дискомфорт в оці, відчуття стороннього тіла в очах, подразнення очей, гіперемія очей, підвищена сльозотеча.

Додаткові побічні реакції, які спостерігались при застосуванні дексаметазону та потенційно можуть виникати при застосуванні препарату Макситрол®: дизгевзія, запаморочення, головний біль, 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 потоншення рогівки або склери, підвищується ризик перфорації після довготривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

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

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

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція

Дані стосовно впливу цього лікарського препарату на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок відсутні.

Вагітність

Є тільки обмежена кількість даних стосовно застосування дексаметазону, неоміцину або поліміксину В вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 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. Однак оскільки системне застосування кортикостероїдів та аміноглікозидів може призвести до появи їх у грудному молоці, не можна виключати ризику для дитини, яку годують груддю. 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 матері.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Особливості застосування.

Тільки для офтальмологічного застосування.

Після першого відкриття флакон 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. У разі виникнення підвищеної чутливості при застосуванні даного препарату слід припинити його застосування.
- ☐ Окрім цього, неоміцин для місцевого застосування в око може призвести до чутливості шкіри.
- ☐ Може виникнути перехресна підвищена чутливість до інших аміноглікозидів; а також слід брати до уваги, що пацієнти, які стають чутливими до неоміцину, що застосовується місцево в око, 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 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.
- ☐ Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до нечутливої бактеріальної, грибкової або вірусної інфекції та завадити виявленню таких інфекцій маскувати клінічні ознаки інфекції.
- ☐ 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 потоншення рогівки або склери, місцево застосування кортикостероїдів може спричинити перфорацію.
- ☐ Кортикостероїди, що застосовуються місцево в око, можуть уповільнювати загоєння ран рогівки.
- ☐ 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. У разі, якщо пацієнту дозволено носити контактні лінзи, його слід попередити про необхідність знімати контактні лінзи перед застосуванням препарату Макситрол®, краплі очні, і зачекати не менше 15 хв., перш ніж одягнути контактні лінзи.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не було описано будь-яких клінічно значимих випадків взаємодії з препаратом Макситрол®, краплі очні. 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.

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 утворення 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 (1) зміну рибосомних субодиниць у межах бактеріальної клітини; (2) порушення транспортування неоміцину до клітини та (3) 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 можливої чутливості мікроорганізмів до поліміксину В або неоміцину у препараті Макситрол®. В цій інструкції наведені 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 мікрорганізмів, 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 pasteurii

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. Дослідження поліміксину В не проводилися.

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 зменшувалась з періодом напіввиведення, що становив 3 години.

Дексаметазон виводиться з організму шляхом метаболізму. Приблизно 60 % дози виділяється у сечу у вигляді 6-β-гідроксидексаметазону. 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, залишивши її на 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.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

Зберігати флакон у вертикальному положенні при температурі вище 30 °C у місцях, недоступних для дітей. Не заморожувати. Тримати флакон щільно закритим.

Упаковка. По 5 мл у флаконах-крапельницях «Дроп-Тейнер[®]».

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Алкон-Кувр'єр.

Alcon-Couvreur.

Місцезнаходження.

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія.

Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.