PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maxitrol 1 mg/ml / 3500 IU/ml / 6000 IU/ml, øyedråper, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml suspensjon inneholder 1 mg deksametason, 3500 IU neomycinsulfat og 6000 IU polymyksin B sulfat.

Hjelpestoff med kjent effekt
1 ml løsning inneholder 0,04 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon.
En hvit til svakt gul suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Etter operasjoner og skader i de tilfeller der man ønsker en antibiotisk effekt, samtidig som man vil dempe den betennelsesaktige reaksjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert den eldre populasjonen
1–2 dråper i konjunktivalsekken 4–6 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Maxitrol hos barn har ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon
Sikkerhet og effekt av Maxitrol har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Til bruk i øynene.

Hvis forseglingsringen har løsnet fra korken ved åpning av flasken, fjernes denne før produktet tas i bruk.

Rist flasken godt før bruk.

For å forhindre forurensing av dråpespissen og suspensjonen, bør forsiktighet iakttas slik at ikke øyelokkene, omgivelsene rundt øyet eller andre overflater berøres av flaskens dråpespiss.

Nasolakrimal okklusjon eller å lukke øyelokket forsiktig etter bruk, anbefales. Dette kan redusere den systemiske absorpsjonen av legemidler som administreres via øyet, og resultere i færre systemiske bivirkninger.

Dersom det skal brukes mer enn ett legemiddel lokalt i øyet, skal disse gis med minst 5 minutters mellomrom. Øyesalver skal brukes sist.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor andre aminoglykosider (som gentamycin, tobramycin og kanamycin) eller kortikosteroider.

Infeksjoner i øyet som ikke skyldes bakterier:
- Virusinfeksjon i kornea eller konjunktiva, som for eksempel infeksjoner med vaccinia, varicella eller herpes simplex-keratitt
- Soppinfeksjon i okulære strukturer
- Ubehandlede øyeinfeksjoner forårsaket av parasitter, som for eksempel toksoplasmose, acanthamoeba keratitis

Mykobakterielle øyeinfeksjoner.

Akutt purulent konjunktivitt og akutt purulent blefaritt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet
Overfølsomhet overfor lokalt administrerte aminoglykosider, f.eks. neomycin, kan oppstå hos enkelte pasienter og med varierende alvorlighetsgrad. Erytem, kløe, elveblest og utslett i og rund øynene og anafylaktoide reaksjoner er rapportert.
Hvis pasienter utvikler overfølsomhet under behandlingen med dette legemiddelet, må behandlingen avsluttes.
Kryssoverfølsomhet overfor andre aminoglykosider kan forekomme. Pasienter som blir sensibilisert overfor lokalt applisert neomycin kan også bli overfølsomme for andre lokale og/eller systemiske aminoglykosider.

Alvorlige bivirkninger
Alvorlige bivirkninger, inkludert nevrotoksisitet, ototoksisitet og nefrotoksisitet er rapportert ved bruk av systemisk neomycin, eller ved lokal behandling på åpne sår eller skadet hud. Nefrotoksiske og nevrotoksiske reaksjoner har også forekommet ved systemisk polymyksin B. Selv om disse bivirkningene ikke er rapportert etter lokal okulær bruk av dette produktet, skal det utvises stor forsiktighet ved samtidig behandling med systemisk aminoglykosid eller polymyksin B. Effekten er dose-avhengig.

Okulær hypertensjon og glaukom
Forlenget bruk (mer enn 1–2 uker) av kortikosteroider lokalt i øyet kan fremkalle okulær hypertensjon og/eller glaukom med skader på synsnerven, redusert synsskarphet og synsfeltdefekter. Det er nødvendig å foreta jevnlige kontroller av øyetrykket hos pasienter som blir behandlet med kortikosteroider i øyet i lengre tid. Risikoen for kortikosteroidindusert okulær hypertensjon kan være større hos barn og andre predisponerte pasienter (f.eks. glaukompasienter) og okulær hypertensjon kan oppstå tidligere hos barn enn hos voksne.

Synsforstyrrelser
Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne

sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Cushings syndrom og binyresuppresjon
Cushings syndrom og/eller binyresuppresjon forbundet med systemisk absorpsjon av okulært deksametason kan forekomme etter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling av predisponerte pasienter, inkludert barn og pasienter som behandles med CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir og kobicistat). I slike tilfeller bør ikke behandlingen seponeres for brått, men trappes ned gradvis.

Posterior subkapsulær katarakt
Bruk av kortikosteroider lokalt i øyet kan fremkalle dannelse av posterior subkapsulær katarakt. Det er nødvendig å foreta jevnlige undersøkelser hos pasienter som blir behandlet med kortikosteroider i øyet i lengre tid. Predisponerte pasienter (f.eks. pasienter med diabetes) har større risiko for kortikosteroidindusert kataraktdannelse.

Infeksjoner
Bruk av kortikosterioder og langvarig bruk av antibiotika kan bidra til infeksjoner forårsaket av ikke-følsomme bakterier, sopp, virus eller parasitter. I tillegg kan kortikosteroidkomponenten bidra til redusert motstand mot infeksjon og maskere kliniske tegn på infeksjon. Hvis det oppstår en superinfeksjon, skal bruken seponeres og alternativ behandling innledes.

Soppinfeksjon bør mistenkes hos pasienter med vedvarende hornhinnesår. Ved påvist soppinfeksjon må behandlingen med kortikosteroider seponeres.

Risiko for perforasjoner
Ved sykdommer som forårsaker fortynning av kornea eller sklera, kan perforasjoner oppstå ved bruk av lokale kortikosteroider. Lokalbehandling med kortikosteroider kan dessuten forsinke tilheling av sår i kornea og derfor kan selv mindre sår føre til perforasjon. Samtidig bruk av NSAIDs øyedråper kan øke risikoen ytterligere (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer og kontaktlinser

Maxitrol inneholder benzalkoniumklorid som er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Bruk av kontaktlinser frarådes under behandling av øyebetennelse eller infeksjon. Benzalkoniumklorid er også kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Unngå kontakt med myke kontaktlinser. Pasienter må få informasjon om å ta ut kontaktlinsene (harde eller myke) før Maxitrol påføres, og vente i minst 15 minutter før de settes inn igjen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

NSAIDs
Både NSAIDs og steroider kan forsinke sårtilheling og samtidig bruk lokalt i øyet vil øke risiko for forsinket tilheling av sår i kornea (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir og kobicistat) kan redusere clearance av deksametason og medføre økte bivirkninger og binyresuppresjon/Cushings syndrom. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider, og pasientene bør overvåkes med tanke på systemiske effekter av kortikosteroider.

Det kan forekomme økt plasmakonsentrasjoner av deksametason hos pasienter som behandles med ritonavir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Aminoglykosidantibiotika, f.eks. neomycin, kan gå over i placenta ved intravenøs dosering hos gravide kvinner. Erfaring med systemisk eksponering hos dyr og mennesker viser at aminoglykosider kan skade fosterets hørselsnerve og medføre døvhet, men tilgjengelige kliniske data viser ingen tegn til reproduksjonstoksisike effekter ved bruk av øyedråper.

Forlenget eller gjentatt kortikoidbruk under graviditet har vært assosiert med en økt risiko for intrauterin veksthemming. Det foreligger også en risiko for binyrebarksuppressjon hos det nyfødte barnet, som bør observeres nøye for tegn på hypoadrenalisme. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk og okulær administrasjon av deksametason (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Det er ingen tilgjengelige data angående polymyksin B sin påvirkning på graviditet.

Ved bruk av Maxitrol øyedråper som foreskrevet anses den systemiske eksponeringen av de farmakologisk aktive substansene å være liten. Maxitrol skal likevel ikke brukes under graviditet med mindre nytten anses å oppveie den potensielle risikoen.

Amming
Aminoglykosider skilles ut i morsmelk etter systemisk administrasjon. Det er ikke kjent om deksametason og polymyksin B skilles ut i morsmelk hos mennesker. Etter bruk av øyedråper er det lite sannsynlig at deksametason, neomycin og polymyksin B kan påvises i morsmelk eller gi klinisk effekt hos spedbarnet.
Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket, men en slik risiko kan ikke utelukkes.

Fertilitet
Det foreligger ingen data om bruk av neomycin eller polymyksin B på fertilitet hos menn og kvinner. Begrensede kliniske data og studier på dyr tyder på at deksametason kan påvirke fertiliteten hos pasienter med underliggende fertilitetsproblematikk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maxitrol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Som for andre øyedråper kan forbigående sløret syn eller andre synsforstyrrelser påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner. Hvis synet blir sløret etter inndrypping, må pasienten vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til synet er klart igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
I kliniske studier av Maxitrol var de vanligste bivirkningene ubehag i øyet, keratitt og øyeirritasjon, noe som forekom hos 0,7 % til 0,9 % av pasientene.

Sammendrag over bivirkninger i tabellformat
Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene ble innhentet fra kliniske studier og rapportert etter markedsføring.

Organklassesystem	MedDRA terminologi
Forstyrrelser i immunsystemet	*Ikke kjent:* Overfølsomhet
Øyesykdommer	*Mindre vanlige:* Keratitt, økt intraokulært trykk, pruritus i øyet, ubehag i øyet, øyeirritasjon *Ikke kjent:* Uskarpt syn, lysskyhet, mydriase, ptose, øyesmerte, opphovning i øyet, følelse av fremmedlegeme i øyet, okulær hyperemi, økt tåreproduksjon, tåkesyn (se også pkt. 4.4)
Endokrine sykdommer	*Ikke kjent:* Cushings syndrom, binyresuppresjon (se pkt. 4.4)

Beskrivelse av noen utvalgte bivirkninger
Enkelte pasienter kan være overfølsomme overfor lokalt administrerte aminoglykosider. Lokal bruk av neomycin kan i tillegg føre til at pasienter utvikler hudoverfølsomhet (se pkt. 4.4).

Forlenget bruk av lokale oftalmiske kortikosteroider kan føre til:
- økt intraokulært trykk med skade på den optiske nerven, redusert synsskarphet og synsfeltdefekt,
- dannelse av posterior subkapsulær katarakt,
- forsinket tilheling av sår (se pkt. 4.4).

Utvikling av sekundære infeksjoner har forekommet etter bruk av kombinasjoner som inneholder kortikosteroider eller antimikrobielle midler (se pkt. 4.4).

På grunn av kortikosteroidkomponenten øker risiko for perforasjon hos pasienter med sykdommer som forårsaker fortynning av kornea eller sklera (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

På grunn av egenskapene til dette preparatet forventes det ingen toksiske effekter ved en akutt okulær overdose, heller ikke ved utilsiktet per oral inntak av innholdet i flasken.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kortikosteroider og antiinfektiva i kombinasjon, ATC-kode: S01C A01

Virkningsmekanisme
Maxitrol har dobbel virkning: det hemmer betennelsessymptomene med kortikosteroidkomponenten deksametason, og har en anti-infektiv effekt grunnet tilstedeværelsen av to antibiotikumer, polymyksin B og neomycin.

Deksametason er et syntetisk glukortikoid med potent antiinflammatorisk aktivitet. Polymyksin B er et syklisk lipopeptid som trenger gjennom celleveggen til gram-negative bakterier for å destabilisere cytoplasmamembranen. Det er generelt mindre aktivt mot gram-positive bakterier. Neomycin er et aminoglykosidantibiotikum som hovedsakelig har effekt på bakterieceller ved å hemme oppbyggingen av polypeptider og ribosomsyntese.

Resistensmekanisme
Bakterieresistensen til polymyksin B har kromosomelt opphav og er uvanlig. Det virker som om en modifisering av fosfolipider i cytoplasmamembranen spiller inn her.

Resistens overfor neomycin skjer ved hjelp av flere ulike mekanismer, inkludert (1) endringer i ribosomal underenhet i bakteriecellen; (2) interferens med transport av neomycin inn i cellen, og (3) inaktivering ved en gruppe adenylerende, fosforylerende og acetylerende enzymer. Genetisk informasjon til produksjon av inaktiverende enzymer kan bæres på bakteriekromosomet eller på plasmider.

Brytningspunkter
Hvert gram Maxitrol inneholder 6000 IU polymyksin B-sulfat og 3500 IU neomycinsulfat. Brytningspunktene og *in vitro*-spekteret som er nevnt nedenfor, er basert på både aktiviteten til polymyksin B og neomycin. Brytningspunktene som er angitt her, er basert på ervervet resistens for spesifikke arter som er funnet i okulære infeksjoner, samt forholdet i internasjonale enheter (IU) av polymyksin B og neomycin i Maxitrol øyedråper, suspensjon:
Resistensbrytningspunkter: > 5:2,5 til > 40:20 avhengig av bakterieartene.

Følsomhet
Informasjonen angitt nedenfor anslår omtrentlig sannsynlighet når det gjelder mikroorganismenes følsomhet overfor polymyksin B eller neomycin i Maxitrol. Skjemaet nedenfor angir bakteriearter hentet fra eksterne okulære infeksjoner.

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og i løpet av tid for enkelte arter, og lokal informasjon om resistens er å foretrekke, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Råd fra eksperter må innhentes etter behov når den lokale resistensforekomsten er slik at nytten av kombinasjonen av polymyksin B eller neomycin, som i Maxitrol, er diskuterbar i alle fall for enkelte infeksjonstyper.

VANLIGVIS FØLSOMME ARTER
Aerobe grampositive mikroorganismer
Bacillus cereus
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Bacillus simplex
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium propinquum
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Staphylococcus aureus (meticillinfølsomme – MSSA)
Staphylococcus capitis
Staphylococcus epidermidis (meticillinfølsomme – MSSE)
Staphylococcus pasteuri
Staphylococcus warneri
Streptococcus mutans

Aerobe gramnegative mikroorganismer
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Pseudomonas aeruginosa

ARTER HVOR ERVERVET RESISTENS KAN BY PÅ PROBLEMER *Staphylococcus epidermidis* (meticillinresistent – MRSE) *Staphylococcus hominis* *Staphylococcus lugdunensis*
OPPRINNELIG RESISTENTE ORGANISMER Aerobe grampositive mikroorganismer *Enterococci faecalis* *Staphylococcus aureus* (meticillinresistent – MRSA) *Streptococcus mitis* *Streptococcus pneumoniae* Aerobe gramnegative mikroorganismer *Serratia species* Anaerobe bakterier *Propionibacterium acnes*

Deksametason er et moderat kraftig kortikosteroid med god inntrengningsevne i okulært vev. Kortikosteroider virker både betennelseshemmende og vasokonstriktivt. De hemmer betennelsesreaksjonen og symptomene ved ulike sykdommer, uten å kurere sykdommene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorbsjon som kan forårsake systemiske bivirkninger kan forekomme etter lokal administrering på hud og øye. Intraokulær penetrasjon av deksametason forekommer i signifikante mengder og bidrar til effekten av deksametason ved inflammatoriske tilstander i fremre segment.
Polymyksin B absorberes dårlig gjennom intakte slimhinner, men absorpsjon kan skje dersom slimhinnene skades. Absorbsjon av neomycin er rapportert å forekomme fra sår og inflammert hud. Etter absorbsjon utskilles neomycin raskt i aktiv form gjennom nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenitet og karsinogenitet
Studier på gentoksisitet utført med neomycin og polymyksin B, med og uten metabolsk aktivering, var negative i bakterieceller (Ames-test) og pattedyrceller (kromosomaberrasjonsanalyse i CHO-celler). Klastogene effekter av deksametason ble sett i en *in vivo*-mikronukleus test hos mus, ved doser større enn de som oppnås etter lokal påføring. Konvensjonelle karsinogenesestudier av Maxitrol eller de aktive bestanddelene er ikke utført.

Teratogenisitet
Drektige rotter som ble behandlet daglig med høye doser neomycin, fikk avkom med betydelig ototoksisitet. Den teratogene dosen var > 10 000 ganger høyere enn den kliniske daglige eksponeringen fra Maxitrol øyedråper. Deksametason er funnet å være teratogen i dyremodeller med systemisk eksponering. Effektene inkluderte ganespalte, intrauterin vekstreduksjon og påvirkning på vekst og utvikling av hjernen.

Lokal toleranse og systemisk effekt
Systemisk eksponering overfor deksametason er knyttet til farmakologisk effekt av et potent glukokortikoid. Langvarig eksponering kan føre til glukokortikoid ubalanse. Studier av lokal okulær sikkerhet hos kaniner har vist systemisk effekt etter én måned med deksametasonbehandling. Hos kaniner har Maxitrol vist seg å ha lavt potensiale for lokal irritasjon etter administrasjon i øye.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Polysorbat 20
Benzalkoniumklorid
Hypromellose
Saltsyre og/eller natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.
Holdbarhet etter første gangs åpning av flasken: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Maxitrol er en suspensjon som leveres i en 8 ml plastflaske av polyetylen med skrukork som inneholder 5 ml øyedråper.

Pakningsstørrelse: 1 x 5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5754

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 1972
Dato for siste fornyelse: 9. februar 2010

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2025