

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAXITROL 1 mg/3500 RÜ/6000 RÜ/ml, silmatilgad, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suspensiooni sisaldab 1 mg deksametasooni, 3500 T.Ü. neomütsiinsulfaati, 6000 T.Ü. polümüksiin B sulfaati.

INN. Dexamethasonum, neomycinum, polymyxinum B

Teadaolevat toimet omav abiaine: bensalkooniumkloriid 0,04 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon.

MAXITROL on valge kuni kahvatukollane läbipaistmatu suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmapõletikud, kui on vajalik samaaegne antibakteriaalne ravi ja põletikuvastane ravi glükokortikosteroidiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult silma manustamiseks.

Annustamine

Noored ja täiskasvanud, sh eakad

Kergekujulise põletiku korral on annuseks 1...2 tilka haige(te) silma(de) konjunktivaalkotti kuni kuus korda päevas. Põletikunähtude taandumisel vähendada tilgutamise sagedust. Ravi tuleb jätkata kuni paranemine on kindel.

Raskekujulise põletiku korral on annuseks 1...2 tilka iga tunni järel, põletikunähtude taandumisel vähendada tilgutamise sagedust.

Pärast tilgutamist on soovitatav sulgeda silm ja lühiajaliselt suruda kinni pisarakanal. See vähendab silma manustatavate ravimite süsteemset imendumist ja ka süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte silma tilgutavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit. Silmasalvid manustatakse viimasena.

Lapsed

MAXITROL'i ohutust ja efektiivsust lastel uuritud ei ole.

Maksa- ja neerukahjustused

MAXITROL'i toimet nendel patsiendigruppidel uuritud ei ole. Sellele vaatamata pole annuse korrigeerimine vajalik, sest toimeainete süsteemne imendumine on paiksel manustamisel madal.

Manustamisviis

Enne kasutamist tuleb ravimpudelit loksutada.

Kui äratõmmatav kinnitusrõngas on pärast korgi eemaldamist lahti tulnud, eemaldage see enne ravimi kasutamist.

Et vältida tilguti otsa ja lahuse saastumist, tuleb jälgida, et tilgutiga ei puudutata silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Herpes simplex keratiit (dendriitkeratiit).

Vaccinia, *Varicella* jt sarvkesta või konjunktiivi viirusinfektsioonid.

Silma mükobakteriaalsed infektsioonid, mille tekitajaks on (muuhulgas) *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* või *Mycobacterium avium*.

Silmastruktuuride seenhaigused.

Ravimata mädane silmainfektsioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõningatel patsientidel võib esineda ülitundlikkus paiksel manustatavate aminoglükosiidide, sh neomütsiini suhtes. Kui selle ravimi kasutamisel areneb ülitundlikkus, tuleb ravi katkestada.

Lisaks sellele võib neomütsiini lokaalne kasutamine põhjustada naha sensibiliseerumist.

Võimalik on ristuva ülitundlikkuse esinemine teiste aminoglükosiidide suhtes ning seetõttu tuleb arvestada võimusega, et patsient, kes on sensibiliseerunud paiksel kasutatava neomütsiini suhtes, võib olla ülitundlik ka teiste paiksel ja/või süsteemselt manustatavate aminoglükosiidide suhtes.

Patsientidel, kes on saanud süsteemset ravi neomütsiiniga või kelle paiksel manustatav neomütsiin on sattunud avatud haava või nahakahjustustesse, on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh neurotoksilisus, ototoksilisus ja nefrotoksilisus. Süsteemse polümüksiin B kasutamisel on samuti esinenud neuro- ja nefrotoksilisust. Kuigi sellistest reaktsioonidest ei ole teatatud selle ravimi paiksel silma manustamisel, on siiski soovitatav ettevaatus, kui ravimit kasutatakse samal ajal süsteemse aminoglükosiidi või polümüksiin B preparaadiga.

Silma kortikosteroidide pikaajalise kasutamise tagajärjel võib tekkida silmasisese rõhu tõus ja/või glaukoom koos nägemisnärvi kahjustuse, nägemisteravuse languse ja vaatevälja defektiga ning tagumine subkapsulaarne katarakt. Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi silma kortikosteroididega, tuleb sageli kontrollida silmasisest rõhku. See on eriti tähtis laste puhul, sest lastel on risk kortikosteroididest tingitud okulaarse hüpertensiooni arenemiseks suurem ja see võib tekkida kiiremini kui täiskasvanutel. MAXITROL ei ole ette nähtud laste raviks. Risk kortikosteroidide poolt indutseeritud silmasisese rõhu tõusuks ja/või katarakti tekkeks on suurem eelsoodumusega patsientidel (nt suhkurtõve korral).

MAXITROL'i manustamisel glaukoomiga patsientidele ei tohi ravikuuri pikkus ületada kahte nädalat, va juhtudel, kus pikemaajalise ravikuuri rakendamine on põhjendatud. Vajalik on silmasisese rõhu regulaarne kontroll.

Kortikosteroidid võivad vähendada organismi vastupanuvõimet ja soodustada mittetundlike bakteriaalsete, seen- või viirusinfektsioonide tekkele, varjates kliinilisi infektsiooni tunnuseid.

Persisteeriva sarvkesta haavandiga patsientide puhul tuleb kahtlustada seeninfektsiooni. Seeninfektsiooni esinemisel tuleb kortikosteroidravi ära jätta.

Sarnaselt teistele infektsioonivastastele ainetele võib selliste antibiootikumide nagu neomütsiin ja polümüksiin pikaajaline kasutamine põhjustada mittetundlike organismide vohamist, kaasa arvatud seeninfektsioonid. Superinfektsiooni esinemisel tuleb katkestada ravimi kasutamine ja alustada alternatiivset ravi.

Sarvkesta või skleera õhenemist põhjustavate haiguste korral võib steroidide lokaalne kasutamine esile kutsuda perforatsioone.

Silma paiksel manustatavad kortikosteroidid võivad aeglustada sarvkesta vigastuste paranemist. On teada, et ka paiksel manustatavad MSPVA-d aeglustavad või pidurdavad haavandi paranemist. Paiksel manustatavate MSPVA-de ja paiksel manustatavate kortikosteroidide samaaegne kasutamine võib suurendada võimalust probleemide esinemiseks haavandite paranemisel.

Silma infektsiooni või põletiku korral ei ole soovitatav kanda kontaktläätsi. MAXITROL sisaldab säilitusainena bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada ärritust silmas ja pehmete kontaktläätsede värvimuutust. Vältige ravimi sattumist pehmetele kontaktläätsedele. Juhul kui patsiendil on lubatud kanda kontaktläätsi, tuleb neid juhendada, et nad võtaksid kontaktläätsed silmast enne MAXITROL'i manustamist ja ootaksid vähemalt 15 minutit, enne kui läätsed tagasi silma panevad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud ei ole.

Paiksel manustatavate MSPVA-de ja paiksel manustatavate kortikosteroidide samaaegne kasutamine võib suurendada võimalust probleemide esinemiseks sarvkesta haavandite paranemisel.

Süsteemse manustamise järgselt on täheldatud koostoimeid üksikute ravimkomponentidega. Deksametasooni süsteemne imendumine paiksel manustamisel on sedavõrd madal, et mistahes koostoimete risk on minimaalne.

Kui samal ajal kasutatakse rohkem kui ühte silmaravimit, tuleb ravimid manustada vähemalt 5-minutiliste vaheaegade järel. Silmasalvid manustatakse viimasena.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamise ohutust rasedatel ja imetavatel naistel ei ole kindlaks tehtud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed, kas selle ravimi kasutamine võiks mõjutada meeste või naiste fertiilsust.

Rasedus

Deksametasooni, neomütsiini ja polümüksiin B kasutamise kohta rasedatel on andmeid vähe või puuduvad üldse. Puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud uuringud MAXITROL silmatilkade toime kohta rasedatel. Uuring, mille käigus anti rasedatele suukaudselt ja parenteraalselt aminoglükosiide, ei näidanud tuvastatavat riski lootele. On teada, et aminoglükosiidid läbivad platsentaarbarjääri ja sellepärast peab arvestama võimaliku ohuga (nefro- ja ototoksilisus) lootele või vastündinule. Kuigi

puuduvad veenvad tõendid aminoglükosiidide teratogeensuse, ototoksilisuse või nefrotoksilisuse kohta lootel, peab arvesse võtma, et need toimed on võimalikud. Raseduse ajal on MAXITROL'i kasutamine lubatud ainult juhtudel, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud ohud lootele.

On leitud, et mõningad MAXITROL'i koostisosad omavad toimeid loomadele. Kirjeldused on lõigus 5.3.

Imetamine

Ei ole teada, kas paiksel silma manustatav deksametasoon, neomütsiin või polümüksiin B eritub inimese rinnapiima. Kuna süsteemselt manustatavad kortikosteroidid ja aminoglükosiidid võivad jaotuda ka rinnapiimas, siis ei ole ohtu imikule siiski võimalik välistada. Süsteemselt manustatavad kortikosteroidid erituvad inimese rinnapiima ja võivad mõjuda kasvu pidurdavalt, mõjutada endogeense kortikosteroidi produktsiooni või põhjustada muid ebasoovitavaid toimeid. Kuna paljud ravimid erituvad inimese rinnapiima, tuleb kaaluda otsust imetamine MAXITROL'i kasutamise ajaks katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MAXITROL'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Mistahes silmatilkade kasutamisel võib ajutiselt tekkida udune nägemine või muud nägemishäired, mis võivad mõjutada autojuhtimist või masinatega töötamist. Kui manustamise järgselt tekib nägemise ähmastumine, tuleb enne autojuhtimist või masinatega töötamist oodata, kuni nägemine selgineb.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

MAXITROL'i kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ebamugavustunne silmas, keratiit ja silmaärritus, mis esinesid 0,7% kuni 0,9% patsientidest.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud kokkuleppeliselt järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või pole teada (pole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissagedus gruppis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed on registreeritud MAXITROL'i kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul.

Organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin (v. 13.1)
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i> : ülitundlikkus
Silma kahjustused	<i>Sage</i> : glaukoom <i>Aeg-ajalt</i> : keratiit, silmasisese rõhu tõus, hägune nägemine, fotofoobia, müdriaas, silmalau ptoos, silma valu, silma turse, kihelus silmas, ebamugavustunne silmas, võõrkehatus silmas, silmaärritus, silma hüperemia, suurenenud pisaravool, nägemisnärvi kahjustus, posterioorne subkapsulaarne katarakt, punktaatkeratiit, silmalau turse. <i>Teadmata</i> : nägemisvälja defekt, nägemisteravuse langus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i> : erüteem

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõningatel patsientidel võib esineda ülitundlikkus paiksel manustatavate aminoglükosiidide, sh neomütsiini suhtes. Lisaks sellele võib neomütsiini lokaalne kasutamine põhjustada naha sensibiliseerumist (vt lõik 4.4).

Silma kortikosteroidide pikaajalise kasutamise tagajärjel võib tekkida silmasisese rõhu tõus ja/või glaukoom koos nägemisnärv kahjustuse, nägemisteravuse languse ja vaatevälja defektiga ning tagumine subkapsulaarne katarakt (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidide või mikroobidevastaseid aineid sisaldavate kombinatsioonide kasutamise järgselt on esinenud sekundaarseid infektsioone (vt lõik 4.4).

Sarvkesta või skleera õhenemist põhjustavate haiguste korral võib steroidide lokaalne kasutamine esile kutsuda perforatsioone (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tulenevalt selle silma manustamiseks ette nähtud preparaadi omadustest ei ole oodata mingeid toksilisi toimeid ravimi silma manustamisel nii soovitatavates annustes kui ka ühe pudeli sisu kogemata allaneelamisel.

MAXITROL'i paiksel üleannustamisel võib silma/silmi loputada leige veega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kombineeritud põletikuvastased ja infektsioonivastased ained; kombineeritud kortikosteroidid ja infektsioonivastased ained.

ATC-kood: S01CA01

Kortikosteroidide põletikuvastased toimed avalduvad veresoonte endoteelirakkude adhesioonidemolekulide tsüklooksügenaasi I ja II pärssimise ja tsütokiinide ekspressiooni kaudu. Toime resultaadiks on põletikueelsete mediaatorite tootmise vähenemine ja tsirkuleerivate leukotsüütide vähenenud adhesioon veresoonte endoteelile, mis omakorda väldib nende tungimist põletikulise silma kudesse. Deksametasoon omab põletikuvastast toimet koos vähendatud mineralokortikoidse toimega võrrelduna teiste steroididega ja on üks kõige mõjusamatest põletikuvastastest ainetest.

Neomütsiinsulfaadi ja polümüksiin B sulfaadi kombinatsioon MAXITROL'is toimib järgmiste silma patogeenide suhtes:

Gram-positiivsed bakterid:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Gram-negatiivsed bakterid:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella / Enterobacter spp.

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Uuringud on näidanud, et neomütsiinsulfaadi ja polümüksiin B sulfaadi kombinatsioonil on sünergistlik toime *in vitro* *Enterococcus* tüvedesse, sh *Enterococcus faecalis*'sse.

MAXITROL ei pruugi toimida täielikult *Streptococci* korral, sh *Streptococcus pneumoniae*.

Neomütsiinsulfaat on laia toimespektriga antibiootikum, mis toimib aktiivselt Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse bakteritesse. Enamus *Streptococci* ja *Pseudomonas* 'e tüvesid on neomütsiinile resistentsed.

Polümüksiin B sulfaat toimib aktiivselt eelkõige Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse sh *Pseudomonas aeruginosa*.

Esineda võib ristuvat tundlikkust teiste aminoglükosiididega; ülitundlikkuse tekkel selle preparaadi kasutamise käigus tuleb ravikuur katkestada ja rakendada vastavat ravi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Deksametasooni kontsentratsiooni silmas pärast 0.1% deksametasooni sisaldava suspensiooni silma tilgutamist uuriti katarakti ekstraktsiooni näidustusega patsientidel. Maksimaalne keskmine sisaldus 30 ng/ml registreeriti silma klaaskehas kaks tundi peale manustamist. Seejärel võis täheldada kontsentratsiooni järk-järgulist langust 3 tunni pikkuse poolväärtusaja jooksul.

Deksametasooni eliminatsioon toimub metabolismi teel. Ligikaudu 60% annusest eritub uriiniga 6- β -hüdrosüdeksametasooni vormis. Muutumatul kujul esinevat deksametasooni uriinis ei leidu. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on suhteliselt lühike – 3...4 tundi. Deksametasooni seondumine seerumi albumiiniga on 77...84%. Kliirens kõigub 0,111 kuni 0,225 l/h/kg ja ravimi jaotusruumala on vahemikus 0,576 kuni 1,15 l/kg. Deksametasooni suukaudne biosaadavus on ligikaudu 70%.

Neomütsiini farmakokineetika on sarnane teistele aminoglükosiid-antibiootikumidele. Seerumist ja uriinist ei leitud mõõdetavat kogust neomütsiini pärast kuni 47,4 g 0,5% neomütsiinsulfaadi salvi kandmist terve inimese tervele nahale kuueks tunniks.

Polümüksiin B imendumine läbi limaskesta on vähene või peaaegu olematu. Seerumist ja uriinist ei leitud polümüksiini pärast selle aplikatsiooni suurtele põlenud pindadele, konjunktiivile ja põskkoopasse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaajalisi loomuringuid hindamaks MAXITROL'i kartsinogeenset potentsiaali või mõju fertiilsusele läbi viidud ei ole.

Neomütsiin osutus mitte-kartsinogeenseks rottidega läbiviidud kahe aastases uuringus, kus ravimit manustati suukaudselt. Teiste MAXITROL'i toimeainete, polümüksiin B ja deksametasooni, suhtes kartsinogeenset potentsiaali hindavaid uuringuid läbi viidud ei ole.

Süsteemne ekspositsioon aminoglükosiidide toksilistele annustele, mis ületavad tunduvalt paikset silma manustatavaid annuseid, võivad põhjustada nefro- ja ototoksilisust. Deksametasooni süsteemne sisaldus põhjustab glükokortikosteroidide balansihäireid.

Küülikutel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes deksametasooni suspensiooniga tuvastati süsteemsele kortikosteroidide kasutamisele iseloomulike kõrvaltoimete olemasolu, ent seda vaid annustel, mis ületavad inimesel kasutatavaid ning mis seetõttu ei oma märkimisväärset kliinilist tähendust. MAXITROL'i korrektsel kasutamisel on selliste toimete ilmumine ebatõenäoline.

Mutageensus

Deksametasooniga *in vitro* ja *in vivo* läbiviidud uuringutes mutageense potentsiaali kohta tõendeid ei leitud.

Neomütsiini ei ole genotoksiline standardiseeritud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes.

Puudub informatsioon polümüksiin B sulfaadi mutageensuse kohta.

Teratogeensus

Loomuuringute käigus on leitud, et kortikosteroididel on teratogeenne toime. 0,1% deksametasooni oftalmoloogilisel manustamisel tiinetele küülikutele oli looteanomaaliate ja emakasisese kasvu pidurdumise esinemissagedus tõusnud. Pikaajalise süsteemse deksametasoonravi käigus rottidel täheldati loote kasvu peetust ja loote suremuse tõusu. Loomuuringud neomütsiiniga ei ole näidanud mõjusid lootele. Polümüksiin B'ga ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud.

Raseduse ajal on MAXITROL'i kasutamine lubatud ainult juhtudel, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud ohud lootele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Polüsorbaat-20 (E432)

Bensalkooniumkloriid

Hüpromelloos (hüdroksüpropüülmetüülselluloos, E464)

Kontsentreeritud soolhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 25°C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte hoida külmkapis.

Hoida ravimpudelit püstises asendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) valge pudel, mis on varustatud tilgutiga (LDPE) ja juhuslikku avamist välistava polüpropüleenist (PP) keeratava valge korgiga.

Saadaval on järgmine pakendisuurus: pakendis üks ravimpudel mahuga 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

199698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8. 12 1992 / 7.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015