1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAXITROL oogdruppels, suspensie
MAXITROL oogzalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oogdruppels:
1 ml suspensie bevat 1 mg dexamethasone, 3.500 I.E. neomycinesulfaat en 6.000 I.E. polymyxine B-sulfaat.
Hulpstof met bekend effect: dit middel bevat 0,04 mg benzalkoniumchloride in elke ml.

Oogzalf:
1 g zalf bevat 1 mg dexamethasone, 3.500 I.E. neomycinesulfaat en 6.000 I.E. polymyxine B-sulfaat.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 g zalf bevat 0,5 mg methylparahydroxybenzoaat, 0,1 mg propylparahydroxybenzoaat en 30 mg wolvet (lanoline).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels:
Oogdruppels, suspensie
Ondoorzichtige, witte tot lichtgele suspensie, vrij van agglomeraten

Oogzalf:
Oogzalf
Vette, transparante tot ondoorzichtige, witte tot lichtgele, homogene zalf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van corticoïde-gevoelige, oculaire inflammaties die gepaard gaan met een bacteriële infectie of het risico op bacteriële infectie inhouden.
De steroïden voor oculair gebruik zijn aangewezen bij inflammaties van de palpebrale en bulbaire conjunctiva, de cornea en het voorste oogsegment, wanneer men het risico aanvaardt steroïden te gebruiken voor sommige infectieuze conjunctivites om het oedeem en de inflammatie te verminderen.
Ze zijn tevens aangewezen voor chronische uveïtis anterior, alsook voor cornealetsels veroorzaakt door chemische producten, door stralingen, door verbrandingen of door penetratie van vreemde lichamen (met inachtneming van de contra-indicaties). (Zie rubriek 5.1)

Het gebruik van een geneesmiddelenassociatie met een anti-infectieus agens is aangewezen indien het risico op infectie groot is of indien er een kans bestaat dat een grote hoeveelheid potentieel gevaarlijke micro-organismen in het oog zouden voorkomen.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oogdruppels:
Dosering
Goed schudden vóór gebruik.
1 tot 2 druppels topisch in de bindvlieszak.
Ingeval van acute aandoeningen, om het uur instilleren, daarna de instillaties spreiden tot de behandeling wordt stopgezet, als de inflammatie gekalmeerd is.
Ingeval van minder ernstige aandoeningen 4 tot 6 maal per dag instilleren.

Wijze van toediening
Oculair gebruik.

Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet men er op letten om de oogleden, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de druppelteller. Houd het flesje goed gesloten wanneer het niet in gebruik is.

Volgende maatregelen zijn, na toediening van de oogdruppels, nuttig om systemische resorptie te verminderen:

- Het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden.
- Het traankanaal met de vinger toedrukken gedurende 2 minuten.

Oogzalf:
Dosering
Een kleine hoeveelheid (1-1,5 cm) 3 tot 4 maal per dag in de bindvlieszak aanbrengen, of als aanvulling bij de oogdruppels voor het slapen gaan.
Na applicatie van de zalf, de ogen gedurende enkele ogenblikken neerslaan alvorens ze te sluiten.

Wijze van toediening
Oculair gebruik.

Om besmetting van de punt van de tube en de zalf te voorkomen, moet men er op letten om de oogleden, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de punt van de tube. Houd de tube goed gesloten wanneer hij niet in gebruik is.

De behandeling niet voortijdig stoppen.
Ingeval van glaucoom dient de duur van de behandeling beperkt te worden tot twee weken, tenzij verlenging gerechtvaardigd is (zie “Contra-indicaties” en “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik”).
Er wordt best zo snel mogelijk overgeschakeld op een zuiver anti-inflammatoire of anti-infectieuze behandeling.

Indien er meerdere oogpreparaten dienen te worden gebruikt, moet men tussen twee toedieningen minstens 5 minuten wachten. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend. (Zie rubriek 4.5)

Nasolacrimale occlusie of het voorzichtig sluiten van het ooglid na toediening wordt aanbevolen. Dit kan de systemische absorptie van via de oculaire route toegediende geneesmiddelen verminderen en resulteren in een vermindering in systemische bijwerkingen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van MAXITROL oogdruppels en oogzalf bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Gebruik bij bejaarden
De dosering is hetzelfde als bij volwassen patiënten.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen
MAXITROL oogdruppels en oogzalf zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie. Echter, wegens de lage systemische absorptie van de actieve bestanddelen na topische toediening van dit product, is een aanpassing van de dosis niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor het antibioticum komt vaker voor dan overgevoeligheid voor de andere bestanddelen.

- Herpes simplex keratitis.
- Vaccinia, varicella, en andere virale infecties van de cornea of conjunctiva.
- Schimmelziekten van de oogstructuren of onbehandelde parasitaire ooginfecties.
- Mycobacteriële oculaire infecties.
- Het gebruik van combinaties is altijd tegenaangewezen na een verwijdering zonder complicaties van een vreemd lichaam uit de cornea en bij elke andere infectie of letsel met aantasting van het oppervlakkig cornea-epitheel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Uitsluitend voor gebruik in het oog. Niet injecteren of inslikken.

- Gevoeligheid voor lokaal toegediende aminoglycosiden, zoals neomycine, kan voorkomen bij sommige patiënten. De ernst van overgevoeligheidsreacties kan variëren van lokale effecten tot gegeneraliseerde reacties zoals erytheem, jeuk, urticaria, huiduitslag, anafylaxie, anafylactoïde reacties of bulleuze reacties. Als overgevoeligheid optreedt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dan moet de behandeling stopgezet worden.

- Ernstige bijwerkingen waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kwamen voor bij patiënten die neomycine systemisch toegediend kregen of wanneer het topisch werd aangebracht op open wonden of beschadigde huid. Nefrotoxische en neurotoxische reacties kwamen eveneens voor bij systemische toediening van polymyxine B. Ondanks het feit dat deze effecten niet werden gerapporteerd na topisch oculair gebruik van dit product, is voorzichtigheid toch geboden wanneer het tegelijkertijd gebruikt wordt met systemische behandeling met aminoglycosiden of polymyxine B.

- Langdurig gebruik van corticosteroïden in het oog kan resulteren in oculaire hypertensie en/of glaucoom, met aantasting van de optische zenuw, vermindering van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld, en vorming van posterieur subcapsulair cataract. Bij patiënten die een langdurige behandeling met coriticosteroïden in het oog krijgen (10 dagen of langer), moet de intraoculaire druk routinematig en op geregelde tijdstippen gecontroleerd worden, zelfs al stelt dit moeilijkheden bij kinderen of weinig coöperatieve patiënten. Dit is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten, aangezien het risico van door corticosteroïden geïnduceerde oculaire hypertensie mogelijk groter is bij kinderen en eerder kan optreden dan bij volwassenen. MAXITROL is niet goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten. Ingeval van glaucoom mogen corticosteroïden enkel gebruikt worden op advies van een arts, wanneer het voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's en indien de intraoculaire druk regelmatig gecontroleerd wordt. Het risico op een door corticosteroïden geïnduceerde verhoogde intra-oculaire druk en/of vorming van cataract is verhoogd bij patiënten met een predispositie (bijv. diabetes).

- Bij aandoeningen die een verdunning van de cornea of de sclera veroorzaken, werden gevallen van perforatie waargenomen bij gebruik van topische corticosteroïden.

- Corticosteroïden kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van niet-gevoelige bacteriële, schimmel-, parasitaire of virale infecties of de resistentie ertegen verminderen en de klinische tekenen van infecties verbergen, waardoor de ineffectiviteit van het antibioticum niet opgemerkt wordt.

- Bij patiënten met persistente corneale verzwering, kan men schimmelinfecties vermoeden. Wanneer schimmelinfecties optreden, moet de behandeling met corticosteroïden worden stopgezet.

- Net zoals bij andere anti-infectiva, kan langdurig gebruik van antibiotica zoals neomycine en polymyxine leiden tot een woekering van niet-gevoelige micro-organismen, waaronder schimmels. Als een superinfectie optreedt, moet de behandeling worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden ingesteld.

- Topische oftalmologische corticosteroïden kunnen de genezing van corneale wonden vertragen. Van topische NSAID's is ook bekend dat zij de genezing vertragen of uitstellen. Gelijktijdig gebruik van topische NSAID's en topische steroïden kan de kans op genezingsproblemen vergroten (zie rubriek 4.5).

- De behandeling in het oog met hoge doses corticoïden niet vroegtijdig of plots stopzetten want dit kan, alhoewel dit tot hiertoe nog niet werd gerapporteerd met MAXITROL, een opflakkering van het pathologisch syndroom veroorzaken.

- Bovendien kan topisch gebruik van neomycine leiden tot overgevoeligheid van de huid.

- Kruisovergevoeligheid en kruisresistentie voor andere aminoglycosiden kunnen zich voordoen. Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat patiënten die gevoelig werden voor topisch toegediende neomycine, ook gevoelig kunnen zijn voor andere topisch en/of systemisch toegediende aminoglycosiden.

- Een zekere systemische resorptie van corticosteroïden kan voorkomen (inhibitie van de hypothalamo-hypofyse-bijnierschorsas, syndroom van Cushing), voornamelijk bij hoge doses of bij een langdurige behandeling. Om het risico op secundaire bijnierinsufficiëntie te verminderen, is het aangeraden tijdens de instillatie of onmiddellijk erna het naso-lacrimaal kanaal met de vinger lichtjes toe te drukken, teneinde de systemische resorptie te verminderen.

- Het dragen van contactlenzen wordt ontmoedigd gedurende de behandeling van een oculaire inflammatie of infectie.

- MAXITROL oogdruppels, suspensie bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride in elke 5 ml, overeenkomend met 0,04 mg/ml. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten moeten contactlenzen uit doen voordat ze dit middel gebruiken en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als uw patiënt droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies.

- Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

- Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie geassocieerd met systemische absorptie van oftalmische dexamethasone kan voorkomen na intensieve of langdurige onafgebroken behandeling bij patiënten met een predispositie, inclusief kinderen en patiënten behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat) (zie rubriek 4.5). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk worden gestaakt.

- MAXITROL oogzalf bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

- MAXITROL oogzalf bevat wolvet (lanoline) dat lokale huidreacties kan veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat): kunnen de klaring van dexamethasone verminderen, resulterend in toegenomen effecten en bijniersuppressie/syndroom van Cushing. De combinatie moet vermeden worden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. In dit geval moeten patiënten geobserveerd worden voor systemische effecten van corticosteroïden.

Gelijktijdig gebruik van topische steroïden en topische NSAID's kan de kans op corneale genezingsproblemen vergroten.

Bij het gebruik van pupil-verwijdende oogdruppels (atropine en andere anticholinerge stoffen), die een verhoging van de intra-oculaire druk kunnen veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van MAXITROL leiden tot een bijkomende verhoging van de intra-oculaire druk.

Indien er meerdere oogpreparaten dienen te worden gebruikt, moet men tussen twee toedieningen minstens 5 minuten wachten. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend. (Zie rubriek 4.2)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dexamethasone, neomycine of polymyxine B bij zwangere vrouwen. Langdurig of herhaaldelijk gebruik van corticoïden tijdens de zwangerschap werd geassocieerd met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging. Zuigelingen geboren uit moeders die aanzienlijke doses van corticoïden toegediend kregen tijdens hun zwangerschap moeten zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische en oculaire toediening van dexamethasone. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van polymyxine B bij zwangere dieren. (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”)
Aminoglycosideantibiotica, zoals neomycine, passeren de placenta na intraveneuze toediening bij zwangere vrouwen. In niet-klinische en klinische studies is aangetoond dat systemische blootstelling aan aminoglycosiden ototoxiciteit en nefrotoxiciteit induceert. Echter, bij de lage dosis die via de topische oculaire route wordt toegediend, wordt niet verwacht dat neomycine ototoxiciteit of nefrotoxiciteit veroorzaakt door blootstelling in utero.

MAXITROL wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of topische in het oog toegediende dexamethasone, neomycine of polymyxine B in de moedermelk worden uitgescheiden. Aminoglycosiden worden na systemische toediening uitgescheiden in de moedermelk.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van dexamethasone en polymyxine B in de moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid dexamethasone, neomycine en polymyxine B waarneembaar zou zijn in de moedermelk of dat deze klinische effecten zou kunnen veroorzaken bij kinderen na lokaal gebruik van het product door de moeder in het oog
Echter, aangezien systemische corticosteroïden en aminoglycosiden in melk kunnen overgaan, kan een risico voor zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met MAXITROL moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar om het effect van dexamethasone op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid te evalueren. Bij ratten werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij orale toediening van neomycine. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van polymyxine B en de beïnvloeding van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MAXITROL heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Wanneer wazig zien optreedt bij gebruik, moet de patiënt wachten tot hij of zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies met MAXITROL waren de meest voorkomende bijwerkingen oculair ongemak, keratitis en oogirritatie, die voorkwamen bij 0,7% tot 0,9% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm (klinische onderzoeken)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met MAXITROL en zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaanklasse	**MedDRA Voorkeursterm**
Oogaandoeningen	*Soms*: keratitis, intraoculaire druk verhoogd, oog pruritus, ongemak in het oog, oogirritatie

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm (post-marketing surveillance)

Bijkomende bijwerkingen die op basis van post-marketing surveillance zijn vastgesteld omvatten de volgende. Frequenties kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen iedere Systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst weergegeven.

Systeem/Orgaanklasse	**MedDRA Voorkeursterm**
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Ulceratieve keratitis, gezichtsvermogen wazig (zie ook rubriek 4.4), fotofobie, mydriase, ooglidptose, oogpijn, oogzwelling, vreemd lichaamgevoel in ogen, oculaire hyperemie, traanproductie verhoogd
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, bijniersuppressie (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Syndroom van Stevens-Johnson

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevoeligheid voor topisch toegediende aminoglycosiden kan voorkomen bij bepaalde patiënten. Bovendien kan topisch gebruik van neomycine leiden tot overgevoeligheid van de huid (zie rubriek 4.4). Overgevoeligheidsreacties kunnen zijn: rash, jeuk, irritatie, zwelling, roodheid, oedeem van conjunctiva en ooglid, erytheem van de conjunctiva of contactdermatitis. Kruisovergevoeligheid voor andere aminoglycosiden is mogelijk.

Langdurig gebruik van corticosteroïden in het oog kan resulteren in vertraagde wondgenezing, een toename van de intraoculaire druk (IOD), met mogelijk ontwikkeling van glaucoom en, minder frequent, aantasting van de optische zenuw, vermindering van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld, en de ontwikkeling van posterieur subcapsulair cataract (zie rubriek 4.4).

De ontwikkeling van secundaire infecties werd gesignaleerd na gebruik van associaties van corticosteroïden en antimicrobiële agentia (zie rubriek 4.4). Bij langdurig gebruik van corticosteroïden is de cornea bijzonder gevoelig voor fungusinfecties. De mogelijkheid van een fungeuze proliferatie moet worden overwogen bij elke corneale ulcus behandeld met een geneesmiddel op basis van steroïden. Er kan zich eveneens een secundaire bacteriële infectie ontwikkelen ten gevolge van de onderdrukking van de verdedigingsreactie op de micro-organismen.

Ten gevolge van de aanwezigheid van een corticosteroïde, is er bij aandoeningen die een verdunning van de cornea of sclera veroorzaken, een hoger risico op perforatie (zie rubriek 4.4).

Secundaire bijnierinsufficiëntie werd geassocieerd met de topische toediening van oogdruppels die corticoïden bevatten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Langdurig topisch gebruik van hoge doses kan leiden tot systemische effecten.
Door de eigenschappen van dit preparaat worden er geen bijkomende toxische effecten verwacht bij een acute overdosering van dit product in het oog, noch bij het accidenteel inslikken van de inhoud van één flesje of tube.
De behandeling van de effecten is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire agentia en anti-infectiva in combinatie/corticosteroïden en anti-infectiva in combinatie, ATC-code: S01 CA 01

Werkingsmechanisme
MAXITROL heeft een dubbele werking: de onderdrukking van inflammatoire symptomen door het corticosteroïd dexamethasone, en een anti-infectieus effect door de aanwezigheid van twee antibiotica, polymyxine B en neomycine.

Dexamethasone
Dexamethasone is een synthetisch glucocorticoïd met een krachtige anti-inflammatoire activiteit. Het precieze ontstekingsremmende werkingsmechanisme van dexamethasone is onbekend. Het remt meerdere inflammatoire cytokinen en produceert meerdere glucocorticoïd- en mineralocorticoïdeffecten.
Polymyxine B
Polymyxine B is een cyclisch lipopeptide dat door de celwand van Gram-negatieve bacillen kan dringen om de cytoplasmatische membraan te destabiliseren. Het is over het algemeen minder actief tegen Gram-positieve bacteriën.
Neomycine
Neomycine is een antibioticum dat tot de groep van de aminoglycosiden behoort. Het oefent zijn primaire werking op bacteriële cellen uit door remming van de samenvoeging en synthese van polypeptiden op het ribosoom.

Resistentiemechanisme
Resistentie van bacteriën tegen polymyxine B is van chromosomale oorsprong en komt zelden voor. Een modificatie van de fosfolipiden in de cytoplasmatische membraan schijnt hierbij een rol te spelen.

Resistentie tegen neomycine vindt plaats door een aantal verschillende mechanismen, waaronder (1) wijzigingen van de ribosomale subunit binnen de bacteriële cel; (2) belemmering van de overbrenging van neomycine in de cel, en (3) inactivatie door een reeks van adenylerende, fosforylerende en acetylerende enzymen. Genetische informatie voor de productie van inactiverende enzymen kan worden gedragen op het bacteriële chromosoom of op plasmiden.

Breekpunten
Elke milliliter MAXITROL oogdruppels bevat 6.000 I.E. polymyxine B-sulfaat en 3.500 I.E. neomycinesulfaat en elke gram MAXITROL oogzalf bevat 6.000 I.E. polymyxine B-sulfaat en 3.500 I.E. neomycinesulfaat. De breekpunten en het *in vitro* spectrum zoals vermeld, houden rekening met de dubbele formulering-werking van ofwel polymyxine B ofwel neomycine. De breekpunten die hier worden opgelijst, zijn gebaseerd op verworven resistentie voor specifieke soorten gevonden bij oculaire infecties en de verhouding in Internationale Eenheden van polymyxine B ten opzichte van neomycine in MAXITROL:
Resistentiebreekpunten: >5:2,5 tot >40:20 afhankelijk van de soort bacteriën.

Gevoeligheid
De informatie hieronder geeft slechts een benaderende richtlijn over de probabiliteit dat micro-organismen al dan niet gevoelig zijn voor polymyxine B of neomycine in MAXITROL. Bacteriesoorten die uit externe oculaire infecties van het oog werden gehaald, worden hieronder opgelijst.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer het noodzakelijk is, moet advies van een expert gevraagd worden wanneer de lokale resistentieprevalentie van die aard is dat het nut van de combinatie van polymyxine B met neomycine zoals in MAXITROL bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Bacillus cereus

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Bacillus simplex

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium propinquum

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig - MSSA)

Staphylococcus capitis

Staphylococcus epidermidis (methicillinegevoelig - MSSE)

Staphylococcus pasteuri

Staphylococcus warneri

Streptococcus mutans

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella lacunata

Pseudomonas aeruginosa

Serratia species

SOORTEN WAARVOOR DE VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN VORMEN

Staphylococcus epidermidis (methicillineresistent - MRSE)

Staphylococcus hominis

Staphylococcus lugdunensis

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococci faecalis

Staphylococcus aureus (methicillineresistent - MRSA)

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Anaërobe bacteriën

Propionibacterium acnes

Dexamethasone is een middelsterk corticosteroïde dat goed doordringt in oculair weefsel. Corticosteroïden hebben een anti-inflammatoir en een vasoconstrictief effect. Ze onderdrukken de inflammatoire reacties en symptomen bij verschillende aandoeningen zonder deze aandoening te genezen.

Farmacodynamiek
Dexamethasone is een van de krachtigste corticosteroïden met een relatief anti-inflammatoir vermogen dat groter is dan dat van prednisolon of hydrocortison.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Dexamethasone – Na topische instillatie in de bindvlieszak worden corticosteroïden zoals dexamethasone geabsorbeerd in het kamerwater en zou systemische absorptie kunnen optreden. Omdat de topische oftalmische corticosteroïddosering echter lager is dan wanneer de geneesmiddelen systemisch worden gegeven, is er gewoonlijk geen klinisch bewijs van systemische absorptie.
Na topische toediening in het oog bereikte dexamethasone een piekconcentratie van 31 ng/ml in het kamerwater tussen 91 en 120 minuten na instillatie en was detecteerbaar in het kamerwater 12 uur na instillatie.

Neomycine – Onderzoeken bij konijnen suggereren dat neomycine langzaam wordt geabsorbeerd in het kamerwater na topische toediening. De absorptie neemt toe als de cornea geschaafd is.

Polymyxine B. – Gesuggereerd wordt dat polymyxine B niet wordt geabsorbeerd vanuit de bindvlieszak. Systemische absorptie was niet detecteerbaar na oculaire toediening.

Distributie
Dexamethasone. –Het 'steady state'-distributievolume na intraveneuze toediening van dexamethasone bedroeg 0,58 l/kg. In vitro werden er geen veranderingen in humaan plasma-eiwitbinding waargenomen met dexamethasone concentraties van 0,04 tot 4 µg/ml, met een gemiddelde plasma-eiwitbinding van 77,4%.

Neomycine –Distributievolume voor neomycine is 0,25 l/kg met een lage plasma-eiwitbinding van 20%.

Polymyxine B –Polymyxine B1 is voor meer dan 90% gebonden aan serumproteïnen.

Biotransformatie
Dexamethasone – De meeste toegediende corticosteroïden, waaronder dexamethasone, worden gemetaboliseerd via de CYP3A4 pathway. Na topische toediening in het oog is dexamethasone na 30 minuten detecteerbaar in het kamerwater en piekt na 90-120 minuten met een gemiddelde concentratie van 31 ng/ml. Lage maar detecteerbare concentraties werden waargenomen in het kamerwater na 12 uur, wat suggereert dat dexamethasone resistent is aan metabolisme na penetratie in het kamerwater.

Neomycine – Verwaarloosbare metabolisme treedt op met neomycine.

Polymyxine B – Niet bekend.

Eliminatie
Dexamethasone – Na intraveneuze toediening is de systemische klaring tussen 0,10 tot 0,25 l/u/kg. Gemeld werd dat de halfwaardetijd 3-4 uur bedroeg, maar gevonden werd dat deze bij mannen enigszins langer was. Dit waargenomen verschil werd niet toegeschreven aan veranderingen in de systemische klaring maar aan verschillen in het distributievolume en het lichaamsgewicht. Na systemische toediening werd 2,6% van het moedergeneesmiddel onveranderd in de urine teruggevonden.

Neomycine – De halfwaardetijd van neomycine is 2-3 uur. Systemisch geabsorbeerd neomycine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de faeces (97%) en urine (1%).

Polymyxine B – Polymyxine B heeft een halfwaardetijd van 4,3 – 6 uur. Polymyxine B totale klaring is 0,27-0,81 ml/min/kg bij ernstig zieke patiënten (bv. sepsis), waarbij <1% van een intraveneuze dosis in de urine wordt teruggevonden als onveranderd geneesmiddel, wat duidt op een niet-renale eliminatieroute, en produceert een lange plasmahalfwaardetijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit en carcinogeniciteit
Genotoxiciteitsstudies uitgevoerd met neomycine en polymyxine B, met en zonder metabolische activiteit, waren negatief in bacteriële cellen (Ames test) of zoogdiercellen (chromosomale afwijkingstest in CHO-cellen). Dexamethasone was clastogeen in de *in vivo* muizen micronucleus assay, bij doses die veel hoger liggen dan de doses verkregen bij lokale toediening. Er werden geen conventionele langetermijn carcinogeniciteitsstudies met MAXITROL of zijn actieve bestanddelen uitgevoerd.

Lokale tolerantie en systemische effecten
Systemische blootstelling aan dexamethasone wordt geassocieerd met zijn farmacologische effecten als krachtig glucocorticosteroïd. Langdurige blootstelling aan het steroïde kan leiden tot een glucocorticoïde onevenwicht. Onderzoeken naar de veiligheid van topische oculaire toediening van dexamethasone bij konijnen hebben systemische effecten aangetoond na een behandeling van 1 maand. MAXITROL vertoonde bij konijnen een minimaal irritatie-potentieel, zowel bij toediening in gezonde ogen als bij toediening in geïrriteerde ogen.

Teratogeniciteit
In dierlijke modellen blijkt dexamethasone teratogeen te zijn. Abnormaliteiten bij de foetale ontwikkeling ten gevolge van dexamethasone omvatten een gespleten gehemelte, een intra-uteriene groeivertraging en effecten op de groei en ontwikkeling van de hersenen. Dexamethasone was vrij van schadelijke effecten op de vruchtbaarheid in een choriongonadotrofine geprimed rat model.
Zwangere ratten, die dagelijks behandeld werden met hoge doses neomycine, kregen jongen die significante ototoxiciteit vertoonden. De teratogene dosis is veel hoger (> 10.000 keer) dan de dagelijkse klinische blootstelling van MAXITROL. In een reproductiestudie van 3 generaties bij ratten, waarbij neomycine oraal werd toegediend in doses tot 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag, werden geen behandelingsgerelateerde effecten waargenomen in de geëvalueerde parameters, wat aangeeft dat er geen bewijs voor maternale toxiciteit, foetotoxiciteit of teratogeniciteit werd opgemerkt. Bij muizen resulteerde intraperitoneale toediening van polymyxine B op dag 0,5 van de zwangerschap in verminderde implantaten op dag 14,5 van de dracht, maar het bleek beschermend te zijn tegen door lipopolysaccharide geïnduceerd zwangerschapsverlies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oogdruppels:
Benzalkoniumchloride
Natriumchloride
Polysorbaat 20
Hypromellose
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

Oogzalf:
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Anhydrische vloeibare lanoline
Witte, zachte paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bekend.

6.3 Houdbaarheid

Oogdruppels:
2 jaar
Weggooien 4 weken na eerste opening.

Oogzalf:
3 jaar
Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Oogdruppels: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.
Oogzalf: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oogdruppels:
MAXITROL oogdruppels, suspensie wordt geleverd in een plastic container met druppelpipet van 5 ml met een schroefdop.

Oogzalf:
MAXITROL oogzalf wordt geleverd in een aluminium tube van 3,5 g met een schroefdop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma NV
Koutervelstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Oogdruppels: BE038911
Oogzalf: BE092145

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- MAXITROL oogdruppels, suspensie: 1 maart 1966.
- MAXITROL oogzalf: 16 maart 1966.

Datum van laatste verlenging: 4 december 2006.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 22.05.2026
Goedkeuringsdatum: 06/2026