

MAXITROL® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Sulfato de Neomicina 3500 UI

Sulfato de Polimixina B 6000 UI

Dexametasona 1,0 mg

Ungüento Oftálmico

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Maxitrol® Ungüento Oftálmico.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo contiene: 1 mg de dexametasona, 3.500 UI de sulfato de neomicina y 6.000 UI de sulfato de polimixina B.

Excipientes: Parahidroxibenzoato de metilo, Parahidroxibenzoato de propilo, Lanolina líquida anhidra y parafina blanda blanca.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ungüento Oftálmico. Ungüento grasoso, color blanco a amarillo blanco, homogéneo, sin grumos.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril está indicado para:

- Inflamaciones oculares, que son sensibles a glucocorticoides, son acompañadas de infección bacteriana, o están en riesgo de infección bacteriana del ojo, tales como conjuntivitis, inflamación de los párpados/globo ocular, inflamación de la córnea y porción anterior del ojo, inflamación crónica del iris anterior.

General

- Para el tratamiento de corto plazo de condiciones oculares inflamatorias que responden a esteroides, para las que está indicado un corticosteroide y en la que exista una infección bacteriana o el riesgo de una infección ocular bacteriana.
- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti-infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección es elevado o cuando hay una expectativa de que un número de bacterias potencialmente peligroso estará presente en el ojo.
- Las dos sustancias activas anti-infecciosas en este producto actúan en combinación contra patógenos oculares bacterianos comunes, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella/Enterobacter species*, y *Pseudomonas aeruginosa* (Ver sección 5.1).

- Este producto no provee cobertura adecuada contra: streptococci, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*.
- Condiciones inflamatorias de la conjuntiva de los párpados y bulbar, córnea y segmento anterior del globo donde el riesgo inherente de uso de corticosteroides en ciertas conjuntivitis infecciosas es aceptado para obtener una disminución en el edema y la inflamación. También está indicado en uveítis anterior crónica y lesión de la córnea por productos químicos, radiación o quemaduras por calor; o penetración de cuerpos extraños.

4.2 Posología y Método de Administración

Posología

- Sólo para uso ocular.
- Si más de un producto medicinal oftálmico tópico está siendo usado, los medicamentos necesitan administrarse con un intervalo de al menos 5 minutos. Ungüentos deben administrarse en último lugar.

Adultos y Ancianos

- Aplicar una pequeña cantidad dentro de la(s) bolsa(s) conjuntival(es) hasta 3 ó 4 veces al día.
- No deje que la punta del tubo toque su ojo.

Población pediátrica

- No fueron establecidas la seguridad y la efectividad de MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

- La posología es la misma que en adultos.

Trastorno hepático y renal

- MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril, no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de las sustancias activas tras la administración tópica de este producto, no es necesario ajuste de dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccinia, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva.
- Enfermedades por hongos de estructuras oculares o infecciones oculares parasíticas no tratadas.
- Infecciones microbacterianas oculares.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso:

- Puede ocurrir sensibilidad a aminoglucósidos administrados tópicamente, tales como neomicina, en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar de efectos locales a reacciones generalizadas tales como eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, reacción anafiláctica, reacciones anafilácticas o reacciones con ampollas. Si la hipersensibilidad se desarrolla durante el uso de este medicamento, debe discontinuarse el tratamiento.
- Adicionalmente, el uso tópico de neomicina puede llevar a sensibilización cutánea.
- Hipersensibilidad cruzada a otros amino glucósidos puede ocurrir y debe considerarse la posibilidad de que pacientes que se vuelven sensibilizados a neomicina tópica pueden también ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- Reacciones adversas severas, incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibían neomicina sistémica o cuando aplicada tópicamente en lesiones abiertas o piel dañada. Reacciones nefrotóxicas y neurotóxicas también ocurrieron con polimixina B sistémica. Aunque estos efectos no fueron reportados en secuencia a uso ocular tópico de este producto, se aconseja precaución cuando sea usado concomitantemente con terapia de aminoglucósido o polimixina B.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, acuidad visual reducida y defectos del campo visual, y posterior formación de catarata subcapsular. En pacientes que esté recibiendo terapia prolongada de corticosteroides oftálmicos, se debe chequear rutinaria y frecuentemente la presión intraocular. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroide puede ser mayor en niños y puede ocurrir más temprano que en adultos. MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril no está aprobado para uso en pacientes pediátricos. El riesgo de presión intraocular originada, inducida por corticosteroide y/o formación de catarata es incrementado en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- El síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociadas con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica puede ocurrir tras una terapia intensiva continua o de largo plazo en pacientes predispuestos, incluyendo niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat) (ver sección 4.5). En esos casos no se debe discontinuar el tratamiento de modo abrupto, sino que progresivamente atenuado.
- Corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas no susceptibles, por hongos, virales y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Se debe sospechar de infección por hongos en pacientes con ulceración persistente de la córnea. Si ocurre infección por hongos, debe discontinuarse la terapia con corticosteroides.

- Al igual que con otros anti-infecciosos, el uso prolongado de antibióticos, como neomicina y polimixina puede resultar en súper crecimiento de organismos no-susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre una súper infección, hay que discontinuar el uso y establecer una terapia alternativa.
- Corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la curación de una lesión de córnea. AINEs tópicos son también conocidos por retardar o retrasar la curación. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación.
- En aquellas enfermedades que causen adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de la ocurrencia de perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto es desaconsejado durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular.
- Este producto contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Este producto contiene lanolina que puede causar reacciones cutáneas locales (p.ej. dermatitis de contacto).

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINEs tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación de la córnea.
- Los inhibidores CYP3A4, incluyendo ritonavir y cobicistat, pueden incrementar la exposición sistémica, resultando en un aumento del riesgo de supresión adrenal/Síndrome de Cushing. (ver sección 4.4). Se debe evitar la combinación, a menos de que el beneficio sea mayor al aumento del riesgo de sufrir efectos secundarios provocados por corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por efectos sistémicos provocados por corticosteroides.

4.6 Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de neomicina o polimixina B que afecten la fertilidad de hombres o mujeres. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad de hombres o mujeres. Dexametasona estuvo libre de efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo preparado en ratas de gonadropina coriónica.

Embarazo

Hay casi ninguna o limitada cantidad de datos del uso de dexametasona, neomicina o polimixina B en mujeres embarazadas.

Antibióticos aminoglucósidos, tales como neomicina, efectivamente cruzan la placenta luego de una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. Exposición no-clínica y clínica sistémica a aminoglucósidos demostró inducir ototoxicidad y nefrotoxicidad. En la más baja dosis administrada vía este producto tópico, no se espera que neomicina cause ototoxicidad o nefrotoxicidad a partir de exposición in útero. En un estudio en ratas, en el que los animales recibieron neomicina oralmente hasta 25 mg/kg de peso corporal/día, no se observó ninguna evidencia de toxicidad maternal, fetotoxicidad o teratotoxicidad. El uso prolongado o repetido de corticoide durante el embarazo fue asociado a un riesgo incrementado de retardo en el crecimiento intrauterino. Deben observarse cuidadosamente a bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo en relación a signos de hipoadrenalismo (Ver Sección 4.4). Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva luego de administración sistémica y ocular de dexametasona (Ver Sección 5.3). No hay datos disponibles relativos a la seguridad de polimixina B en hembras preñadas.

MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dexametasona, neomicina o polimixina B tópicos oftálmicos son excretadas en la leche humana.

Aminoglucósidos son excretados en la leche humana luego de la administración sistémica. Ningún dato está disponible sobre el paso de dexametasona y polimixina B hacia dentro de la leche humana. Sin embargo, es probable que la cantidad de dexametasona, neomicina y polimixina B no sería detectable en la leche humana y no sería capaz de producir efectos clínicos en el bebé en consecuencia al uso materno apropiado de este producto tópico.

No se puede excluir un riesgo para el bebé que es amamantado. Es necesario tomar una decisión sobre discontinuar el amamantamiento o discontinuar/abstenerse de la terapia, considerando el beneficio del amamantamiento para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7 Efectos sobre la Habilidad de Conducir Coche y Usar Máquinas

Visión temporalmente borrosa u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir automóviles o usar máquinas. Si ocurre visión borrosa tras la administración, el paciente necesita esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir coches o usar máquinas.

4.8 Efectos adversos:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante estudios clínicos con [Dexametasona-Neomicina-Polimixina B, Ungüento Oftálmico] y están clasificadas de acuerdo a la convención subsecuente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no común ($\geq 1/1.000$

a <1/100), rara ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000), y muy rara (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de severidad decreciente.

Clasificación de Órgano de Sistema	Término Preferido de MedDRA (v.18.0)
Trastornos del ojo	<i>No comunes:</i> queratitis, presión intraocular incrementada, prurito ocular, incomodidad ocular, irritación ocular

Reacciones adversas adicionales identificadas de supervisión de post-comercialización incluyen las siguientes. No se pueden estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles. Dentro de cada Clase de Órgano de Sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Clasificación de Órgano de Sistema	Término Preferido de MedDRA (v.18.0)
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea
Trastornos del ojo	queratitis ulcerativa, visión borrosa, fotofobia, midriasis, ptosis palpebral, dolor ocular, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperemia ocular, lagrimeo incrementado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson

4.9 Sobredosis:

Dado las características de esta preparación, destinado para el uso tópico, no se espera ningún efecto tóxico cuando es administrado a un ojo ni a la dosis recomendada ni en caso de ingestión accidental de los contenidos de un tubo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Fármaco-terapéutico: Dexametasona y anti-infecciosos. Código ATC: S01CA01.

Mecanismo de acción

Dexametasona

El mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria de dexametasona es desconocido. Ella inhibe múltiples citoquinas inflamatorias y produce múltiples efectos glucocorticoides y mineralocorticoides.

Polimixina B

Un lipopéptido cíclico que penetra la pared de la célula de bacilos Gram-negativos para desestabilizar la membrana citoplásmica. Es por lo general menos activa contra bacterias Gram-positivas.

Neomicina

Un antibiótico aminoglucósido que primariamente ejerce su efecto sobre células bacterianas al inhibir el ensamblaje y síntesis de polipéptido sobre el ribosoma.

Mecanismo de resistencia

La resistencia de bacterias a polimixina B es de origen cromosómico y no es común. Una modificación de los fosfolípidos de la membrana citoplásmica parece jugar un rol.

La resistencia a neomicina ocurre por diversos y diferentes mecanismos, incluyendo (1) alteraciones de la sub-unidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; (2) interferencia en el transporte de neomicina hacia dentro de la célula, y (3) inactivación por una serie de enzimas de adenilación, fosforilación y acetilación. La información genética para producción de enzimas de inactivación puede realizarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos.

Puntos de interrupción

Cada gramo de MAXITROL® Ungüento Oftálmico Estéril contiene 6.000 UI de sulfato de polimixina B y 3.500 UI de sulfato de neomicina.

Los puntos de interrupción y el espectro in vitro conforme a lo mencionado a continuación consideran la actividad de formulación dual tanto de la polimixina B como de la neomicina. Los puntos de interrupción listados aquí se basan en resistencia adquirida para especies específicas encontradas en infecciones oculares y la ratio en UI de polimixina B a neomicina en Dexametasona-Neomicina- Polimixina B-Ungüento Oftálmico: Puntos de interrupción de resistencia: >5:2.5 a >40:20 dependiendo de la especie bacteriana.

Susceptibilidad

La información relacionada a continuación provee orientación sobre las probabilidades aproximadas sobre la susceptibilidad de microorganismos a polimixina B o neomicina en Dexametasona-Neomicina-Polimixina B, Ungüento Oftálmico. La presentación a continuación relaciona especies bacterianas recuperadas de infecciones oculares externas del ojo.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable información local sobre resistencia, particularmente al tratar infecciones severas. De ser necesario, el consejo de un experto debería ser considerado cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de la combinación de polimixina B o neomicina como en Dexametasona-Neomicina-Polimixina B, Ungüento Oftálmico en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

ESPECIES COMÚNMENTE SUSCEPTIBLES

Microorganismos Gram positivos aeróbicos:

- *Bacillus cereus*
- *Bacillus megaterium*
- *Bacillus pumilus*
- *Bacillus simplex*
- *Corynebacterium accolens*
- *Corynebacterium bovis*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *Corynebacterium propinquum*
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
- *Staphylococcus aureus* (susceptible a meticilina - MSSA)
- *Staphylococcus capitis*
- *Staphylococcus epidermidis* (susceptible a meticilina - MSSE)
- *Staphylococcus pasteurii*
- *Staphylococcus warneri*
- *Streptococcus mutans*

Microorganismos Gram negativos aeróbicos :

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Moraxella lacunata*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia species*

ESPECIES PARA LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

- *Staphylococcus epidermidis* (resistente a meticilina - MRSE)
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*

ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES

Microorganismos Gram positivos aeróbicos

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina - MRSA)
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus pneumoniae*

Bacteria Anaeróbica

- *Propionibacterium acnes*

Dexametasona es uno de los más potentes corticosteroides, con una potencia relativa antiinflamatoria superior a la de la prednisolona o la hidrocortisona.

Relación de PK/PD [Farmacocinética/Farmacodinámica]

Una relación farmacodinámica/farmacocinética tras la administración ocular tópica no ha sido establecida.

Estudios Clínicos

No se han conducido estudios clínicos recientes con Dexametasona-Neomicina-Polimixina B.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

- Dexametasona – Tras la instilación tópica en la bolsa conjuntival, corticosteroides tales como dexametasona son absorbidos en el humor acuoso, y puede ocurrir la absorción sistémica. Sin embargo, debido a que la dosificación de corticosteroide tópico es menor de cuando los medicamentos son administrados sistémicamente, usualmente no hay evidencia clínica de absorción sistémica. La biodisponibilidad oral de dexametasona varió del 70-80% en individuos y pacientes normales.
- Neomicina – Estudios en conejos sugieren que la neomicina se absorbe lentamente dentro del humor acuoso tras la administración tópica. La absorción se incrementa en la córnea desgastada. La absorción oral de neomicina fue inferior a una media del 2,5%.
- Polimixina B – Se sugiere que polimixina B no es absorbida a partir de la bolsa conjuntival. Sistémicamente administrada, la polimixina B no se distribuye dentro del humor acuoso del ojo, aun en la presencia de inflamación. La absorción sistémica fue indetectable tras la administración ocular. Polimixina B no es absorbida oralmente, y es típicamente administrada de manera tópica o intravenosa.

Distribución

- Dexametasona – El volumen de distribución en estado constante tras administración intravenosa de dexametasona fue 0,58 L/kg. In vitro, no se observó ningún cambio en el vínculo de proteína de plasma humano con concentraciones de dexametasona de 0,04 a 4 µg/mL, con un vínculo medio de proteína de plasma del 77,4%.
- Neomicina – El volumen de distribución para neomicina es 0,25 L/kg con bajo vínculo de proteína de plasma del 20%.
- Polimixina B - Polimixina B tiene un pequeño volumen de distribución (0,07 - 0,2 L/kg) en pacientes severamente enfermos. La polimixina B está moderadamente vinculada en proteínas de plasma en individuos normales (56%); sin embargo, este porcentaje se incrementa hasta el 90% en pacientes que padezcan enfermedad severa; donde la proteína de plasma a la que ese vincula la polimixina B, α 1-glucoproteína puede incrementarse hasta 5-pliegues en el suero de la sangre debido al estrés.

Biotransformación

- Dexametasona – Tras la dosificación oral, el 60% de la dosis se recupera como 6 β -hidroxidexametasona y el 5-10% se recupera como un metabolito adicional, 6 β -hidroxi-20-diiodexametasona.
- Neomicina – Metabolismo insignificante ocurre con neomicina.
- Polimixina B – No conocido.

Eliminación

- Dexametasona – Tras administración intravenosa, la excreción sistémica fue de 0,125 L/hr/kg. La vida media fue reportada como de 3-4 horas pero se observó ser ligeramente más larga en hombres. Esta diferencia observada no fue atribuida a cambios en la excreción sistémica sino que a diferencias en el volumen de distribución y peso corporal. Tras la administración sistémica, el 2,6% del medicamento padre era recuperado sin cambios en la orina.
- Neomicina – La neomicina sistémicamente absorbida es principalmente excretada en las heces (97%) y orina (1%).
- Polimixina B – La excreción total de la polimixina B es de 0,27-0,81 mL/min/kg en pacientes con enfermedad severa (p.ej. sepsis), con <1% de una dosis intravenosa recuperada en la orina como medicamento sin cambios sugiriendo una huella no renal de eliminación, y produce una larga vida media en plasma. Polimixina B no parece ser sustrato o inhibidor del principal citocromo P450s.

5.2 Datos de Seguridad Pre-clínicos

Datos no-clínicos muestran que no hay peligro especial para humanos en exposición ocular tópica a Dexametasona, Neomicina o Polimixina B en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, estudios genotoxicidad o de carcinogenicidad. Los efectos en estudios reproductivos no clínicos y de desarrollo con dexametasona se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente excesivas respecto de la dosificación máxima ocular humana, indicando poca relevancia para el uso clínico de procesos de terapia de corto plazo y baja dosis.

Hay poco a ningún dato disponible relativo a la seguridad de neomicina y Polimixina B en estudios reproductivos no clínicos y de desarrollo.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

- Parahidroxibenzoato de metilo.
- Parahidroxibenzoato de propilo.
- Lanolina líquida anhidra.
- Parafina blanda blanca.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida Útil

36 meses

Descartar 4 semanas tras la primera apertura.

6.4 Precauciones Especiales para Almacenaje

Mantener en refrigeración entre 2° y 8°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Contenedor

Caja x 1 tubo de 3,5 g

6.6 Instrucciones para Uso y Manejo <y Disposición >

No hay requerimientos especiales. Cualquier producto no utilizado o material residual debe descartarse de conformidad con los requerimientos locales.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por:

S.A. Alcon Couvreur N.V., Puurs – Bélgica para Novartis Pharma AG, Basilea- Suiza.

Importado y distribuido por:

Novartis Ecuador S.A.

Quito- Ecuador

TDOC-0051679 version 2.0, Effective Date: 21-Jan-2018.