

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MAXITROL collyre en suspension
MAXITROL pommade ophtalmique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Collyre:

1 ml de suspension contient 1 mg de dexaméthasone, 3.500 U.I. de sulfate de néomycine et 6.000 U.I. de sulfate de polymyxine B.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 0,04 mg de chlorure de benzalkonium par ml.

Pommade ophtalmique:

1 g de pommade ophtalmique contient 1 mg de dexaméthasone, 3.500 U.I. de sulfate de néomycine et 6.000 U.I. de sulfate de polymyxine B.

Excipients à effet notoire : 1 g de pommade contient 0,5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle, 0,1 mg de parahydroxybenzoate de propyle et 30 mg de graisse de laine (lanoline).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre:

Collyre en suspension

Une suspension opaque, blanche à jaune clair, sans agglomérats

Pommade ophtalmique:

Pommade ophtalmique

Une pommade grasse et homogène, transparent à opaque, blanche à jaune clair

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des inflammations oculaires sensibles aux corticostéroïdes, accompagnées d'infection bactérienne ou présentant un risque d'infection bactérienne.

Les stéroïdes à usage oculaire sont indiqués dans les inflammations de la conjonctive palpébrale et bulbaire, de la cornée et du segment antérieur de l'œil lorsque l'on accepte de prendre le risque d'utiliser des stéroïdes dans certaines conjonctivites infectieuses pour diminuer l'œdème et l'inflammation.

Ils sont également indiqués dans les uvéites chroniques antérieures ainsi que dans les lésions de la cornée provoquées soit par des produits chimiques, soit par des rayons, soit par des brûlures, ou par la pénétration de corps étrangers (compte tenu des contre-indications). (Voir rubrique 5.1)

L'usage d'une association de médicaments avec un agent anti-infectieux est indiqué lorsque le risque d'infection est grand ou lorsqu'il est possible qu'il y ait une grande quantité de micro-organismes potentiellement dangereux dans l'œil.

Les directives officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en considération.

4.2 Posologie et mode d'administration

Résumé des Caractéristiques du Produit

Collyre:

Posologie

Bien secouer le flacon avant l'emploi.

1 à 2 gouttes dans le sac conjonctival, par voie topique.

En cas d'affections aiguës, les instillations se feront toutes les heures, puis seront espacées jusqu'à l'arrêt complet du traitement lorsque l'inflammation se sera calmée.

En cas d'infections moins graves, les instillations se feront 4 à 6 fois par jour.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Avant d'utiliser le médicament, retirer la bague de sécurité si elle est détachée après que le capuchon a été ôté.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Garder le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

Les mesures suivantes sont utiles après l'instillation d'un collyre afin de diminuer la résorption systémique:

- Garder les paupières fermées durant 2 minutes.
- Comprimer le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.

Pommade ophtalmique:

Posologie

Appliquer une petite quantité de pommade (1-1,5 cm) dans le sac conjonctival 3 à 4 fois par jour, ou en complément du collyre au moment du coucher.

Après avoir appliqué la pommade, baisser les yeux pendant quelques instants avant de les fermer.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Pour éviter la contamination de l'embout du tube et de la pommade, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout du tube. Garder le tube bien fermé quand il n'est pas utilisé.

Ne pas interrompre le traitement prématurément.

En cas de glaucome, la durée du traitement doit être limitée à 2 semaines, sauf s'il est justifié de le prolonger (voir « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Il sera préférable de passer aussi rapidement que possible à un traitement anti-inflammatoire ou anti-infectieux simple.

Si plusieurs préparations ophtalmiques doivent être utilisées, il convient d'attendre au moins 5 minutes entre deux applications. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu. (Voir rubrique 4.5)

Il est recommandé de fermer doucement la paupière et de maintenir une occlusion nasolacrymale après l'instillation. Ce geste permet de réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et ainsi de réduire les effets indésirables systémiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MAXITROL collyre et pommade ophtalmique chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées

La posologie est la même que pour les patients adultes.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

MAXITROL collyre et pommade ophtalmique n'ont pas été étudiés auprès de cette population de patients. Toutefois, compte tenu de la faible absorption systémique des constituants actifs après administration topique de ce produit, une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
L'hypersensibilité aux antibiotiques se manifeste à un degré plus élevé qu'aux autres composants.
- Kératite herpétique.
- Variole, varicelle et autres infections virales de la cornée ou de la conjonctive.
- Maladies fongiques des structures oculaires ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infections oculaires mycobactériennes.
- L'utilisation d'associations est toujours contre-indiquée après un retrait sans complications d'un corps étranger de la cornée et lors de toute infection ou lésion avec atteinte de l'épithélium cornéen superficiel.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Uniquement à usage oculaire. Ne pas injecter ou avaler.
- Une sensibilité aux aminoglycosides administrés localement, comme la néomycine, peut s'observer chez certains patients. La gravité des réactions d'hypersensibilité peut varier, allant d'effets locaux à des réactions généralisées, comme un érythème, des démangeaisons, une urticaire, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes ou des réactions bulleuses. Si une hypersensibilité survient lors de l'utilisation de ce produit, le traitement doit être arrêté.
- Des effets indésirables graves, entre autres neurotoxiques, ototoxiques et néphrotoxiques, sont survenus chez des patients recevant de la néomycine administrée par voie systémique ou appliquée par voie topique sur des plaies ouvertes ou sur une peau lésée. Des réactions néphrotoxiques et neurotoxiques sont également survenues avec la polymyxine B administrée par voie systémique. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés après une application topique oculaire de ce produit, la prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante avec un traitement systémique par des aminoglycosides ou par la polymyxine B.
- L'utilisation prolongée de corticostéroïdes ophtalmiques peut entraîner une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec atteinte du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et du champ visuel, et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez les patients recevant un traitement par corticostéroïdes ophtalmiques à long terme (10 jours ou plus), la pression intraoculaire doit être contrôlée en routine et à intervalles réguliers, même si cela présente des difficultés chez les enfants et chez les patients peu coopératifs. Ce contrôle est particulièrement important chez les enfants, étant donné que le risque d'hypertension oculaire induite par les corticostéroïdes est plus marqué chez les enfants et peut survenir plus précocement que chez les adultes. L'utilisation de MAXITROL n'est pas approuvée chez les patients pédiatriques. En cas de glaucome, les corticostéroïdes ne peuvent être utilisés que sur avis médical, lorsque le bénéfice du traitement l'emporte sur les risques potentiels et que la pression intraoculaire est contrôlée régulièrement. Le risque d'hypertension intraoculaire et/ou de développement d'une cataracte imputables aux corticostéroïdes est accru chez les patients ayant une prédisposition (p. ex. diabète).
- Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, des cas de perforations ont été observés lors de l'utilisation de corticostéroïdes topiques.
- Les corticostéroïdes peuvent contribuer au développement d'infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales non sensibles, ou peuvent affaiblir la résistance contre ces infections et masquer leurs signes cliniques, empêchant ainsi de remarquer l'inefficacité de l'antibiotique.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- L'éventualité d'une infection fongique doit être envisagée chez les patients présentant une ulcération cornéenne persistante. Si des infections fongiques surviennent, le traitement par corticostéroïdes doit être arrêté.
- Comme avec d'autres agents anti-infectieux, l'utilisation prolongée d'antibiotiques tels que la néomycine et la polymyxine peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, entre autres des champignons. En cas de surinfection, arrêter l'utilisation et instaurer un traitement de remplacement.
- Les corticostéroïdes ophtalmiques topiques peuvent ralentir la cicatrisation des plaies cornéennes. Les AINS topiques sont également connus pour ralentir ou différer la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation (voir rubrique 4.5).
- Ne pas arrêter prématurément ou soudainement un traitement oculaire à base de fortes doses de corticoïdes car, bien que cela n'ait pas encore été rapporté avec MAXITROL à ce jour, cela peut provoquer une poussée évolutive du syndrome pathologique.
- En outre, l'utilisation topique de néomycine peut entraîner une hypersensibilité cutanée.
- Une hypersensibilité croisée et une résistance croisée à d'autres aminoglycosides peuvent se produire. Il faut tenir compte de la possibilité que des patients déjà sensibles à la néomycine administrée par voie topique, puissent également être sensibles à d'autres aminoglycosides topiques et/ou systémiques.
- Une certaine résorption systémique des corticostéroïdes peut se produire (inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, syndrome de Cushing), principalement en cas de fortes doses ou de traitement prolongé. Pour réduire le risque d'insuffisance surrénale secondaire, il est conseillé d'exercer une légère pression du doigt sur le canal naso-lacrymal pendant l'instillation ou juste après, afin de diminuer la résorption systémique.
- Le port de lentilles de contact est déconseillé durant le traitement d'une inflammation oculaire ou d'une infection oculaire.
- MAXITROL collyre en suspension contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium par 5 ml, équivalent à 0,04 mg/ml. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si votre patient souffre du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée.
- Des troubles visuels peuvent apparaître en cas d'administration de corticostéroïdes par voie systémique et topique. Si un patient développe des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, on envisagera de le référer à un ophtalmologue, qui évaluera les causes possibles de ces troubles, incluant la cataracte, le glaucome ou des affections plus rares telles qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits après l'administration de corticostéroïdes par voie systémique et locale.
- Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) (voir rubrique 4.5). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- MAXITROL pommade ophtalmique contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- MAXITROL pommade ophtalmique contient de la graisse de laine (lanoline) qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat): peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes.

L'utilisation concomitante de stéroïdes topiques et d'AINS topiques peut accroître le risque de problèmes de cicatrisation de la cornée.

En cas d'utilisation de collyre mydriatique (atropine et autres substances anticholinergiques), qui peuvent entraîner une augmentation de la pression intraoculaire, l'utilisation concomitante de MAXITROL peut renforcer l'augmentation de la pression intraoculaire.

Si plusieurs préparations ophtalmiques doivent être utilisées, il convient d'attendre au moins 5 minutes entre deux applications. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu. (Voir rubrique 4.2)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de dexaméthasone, néomycine ou polymyxine B chez la femme enceinte.

L'utilisation à long terme ou répétée de corticoïdes pendant la grossesse a été associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérine. Il convient de surveiller étroitement les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticoïdes pendant la grossesse afin de détecter tout signe d'insuffisance surrénale (voir rubrique 4.4). Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique et oculaire de dexaméthasone. Il existe des données limitées sur la sécurité de la polymyxine B chez les animaux gravides (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

Les antibiotiques de type aminoglycoside, tels que la néomycine, traversent le placenta après administration intraveineuse à la femme enceinte. Dans des études non cliniques et cliniques, il a été montré que l'exposition systémique aux aminoglycosides induit une ototoxicité et une néphrotoxicité. Toutefois, aux faibles doses administrées par voie oculaire, on ne s'attend pas à ce que la néomycine provoque une ototoxicité ou une néphrotoxicité par exposition in utero.

MAXITROL n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la dexaméthasone, la néomycine ou la polymyxine B administrées dans l'œil sont excrétées dans le lait maternel.

Après administration systémique, les aminoglycosides sont excrétés dans le lait maternel.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'excrétion de la dexaméthasone et de la polymyxine B dans le lait maternel. Après utilisation locale du produit dans l'œil de la mère, il est peu probable que des quantités détectables de dexaméthasone, de néomycine et de polymyxine B se retrouvent dans le lait maternel ou que ceux-ci causent des effets cliniques chez l'enfant.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Toutefois, étant donné que les corticostéroïdes et aminoglycosides systémiques peuvent passer dans le lait maternel, un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec MAXITROL en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe que des données limitées pour évaluer l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine. Chez le rat, aucun effet sur la fertilité n'a été détecté après l'administration orale de néomycine.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de polymyxine B et sur son effet sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MAXITROL n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une vision temporairement floue ou d'autres troubles visuels peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques menées avec MAXITROL, les effets indésirables les plus fréquents étaient la gêne oculaire, la kératite et l'irritation oculaire, survenus chez 0,7 % à 0,9 % des patients.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau (études cliniques)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre des études cliniques menées avec MAXITROL et sont classés selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système/classes de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA
Affections oculaires	<i>Peu fréquent</i> : kératite, augmentation de la pression intraoculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau (surveillance post-commercialisation)

D'autres effets indésirables identifiés grâce à la surveillance post-commercialisation sont les suivants. Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles. Au sein de chaque système/classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système/classes de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Mal de tête
Affections oculaires	Kératite ulcéreuse, vue floue (voir également rubrique 4.4), photophobie, mydriase, ptôse des paupières, douleur oculaire, œdème oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperémie oculaire, augmentation de la production lacrymale
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, inhibition surrénale (voir rubrique 4.4)

Résumé des Caractéristiques du Produit

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens Johnson
---	-----------------------------

Description de certains effets indésirables

Certains patients peuvent présenter une sensibilité aux aminoglycosides administrés par voie topique. En outre, l'utilisation de néomycine peut entraîner une hypersensibilité cutanée (voir rubrique 4.4). Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester sous les formes suivantes : éruption cutanée, démangeaisons, irritation, gonflement, rougeur, œdème de la conjonctive et de la paupière, érythème de la conjonctive ou dermatite de contact. Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminoglycosides est possible.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes ophtalmiques peut entraîner en une cicatrisation retardée, une hypertension intraoculaire (HIO), parfois associée au développement d'un glaucome et, plus rarement, à une atteinte du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et du champ visuel, ainsi qu'à la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure (voir rubrique 4.4).

Le développement d'une infection secondaire a été signalée après l'usage d'associations de corticostéroïdes et d'agents antimicrobiens (voir rubrique 4.4). La cornée est particulièrement sensible aux infections fongiques lors d'un usage prolongé de corticostéroïdes. La possibilité d'une prolifération fongique doit être envisagée en présence de toute ulcération cornéenne pour laquelle un traitement à base de stéroïdes a été utilisé. Une infection bactérienne secondaire peut également se développer à la suite d'une suppression de la réaction de défense contre les micro-organismes.

En raison de la présence d'un corticostéroïde dans ce médicament, les patients souffrant d'une affection entraînant un amincissement de la cornée ou de la sclère sont exposés à un risque accru de perforation (voir rubrique 4.4).

Une insuffisance surrénale secondaire a été attribuée à l'administration topique de gouttes oculaires contenant des corticoïdes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be , e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'utilisation topique prolongée de fortes doses peut engendrer des effets systémiques. Compte tenu des propriétés de cette préparation, aucun effet toxique supplémentaire n'est attendu en cas de grave surdosage de ce produit dans l'œil, ni lors d'une ingestion accidentelle du contenu d'un flacon ou d'un tube.

Le traitement de ces effets est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Résumé des Caractéristiques du Produit

Classe pharmacothérapeutique: agents anti-inflammatoires et anti-infectieux en combinaison/corticostéroïdes et anti-infectieux en combinaison, Code ATC: S01 CA 01

Mécanisme d'action

MAXITROL exerce une double action : inhibition des symptômes inflammatoires sous l'effet du corticostéroïde dexaméthasone, et effet anti-infectieux dû à la présence de deux antibiotiques, la polymyxine B et la néomycine.

Dexaméthasone

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique doté d'une puissante activité anti-inflammatoire. Le mécanisme d'action précis à l'origine de l'effet anti-inflammatoire de la dexaméthasone est inconnu. Elle freine plusieurs cytokines inflammatoires, et elle produit plusieurs effets de type glucocorticoïde et minéralocorticoïde.

Polymyxine B

La polymyxine B est un lipopeptide cyclique capable de traverser la paroi cellulaire de bacilles Gram négatif pour ensuite déstabiliser la membrane cytoplasmique. Elle est généralement moins active contre les bactéries Gram positif.

Néomycine

La néomycine est un antibiotique de la classe des aminoglycosides. Elle exerce son principal effet sur les cellules bactériennes, en inhibant l'assemblage et la synthèse des polypeptides sur le ribosome.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à la polymyxine B, d'origine chromosomique, est rare. Une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique semble jouer un rôle à cet égard.

Différents mécanismes peuvent conduire à une résistance à la néomycine, notamment (1) modifications de la sous-unité ribosomique au sein de la cellule bactérienne ; (2) obstruction au transport de la néomycine dans la cellule et (3) inactivation de la néomycine par des enzymes d'adénylation, de phosphorylation et d'acétylation. Les informations génétiques correspondant à la production d'enzymes inactivantes peuvent être présentes sur le chromosome bactérien ou sur les plasmides.

Seuils

Chaque millilitre de MAXITROL collyre contient 6 000 UI de sulfate de polymyxine B et 3 500 UI de sulfate de néomycine et chaque gramme de MAXITROL pommade ophtalmique contient 6 000 UI de sulfate de polymyxine B et 3 500 UI de sulfate de néomycine. Les seuils et le spectre *in vitro* mentionnés tiennent compte de l'effet double de la formulation de la polymyxine B ou de la néomycine. Les seuils mentionnés dans ce document sont basés sur la résistance acquise pour des espèces spécifiques mises en évidence dans des infections oculaires et sur le rapport (en unités internationales) entre la polymyxine B et la néomycine dans MAXITROL :

Seuils de résistance : > 5:2,5 à > 40:20 selon le type de bactéries.

Sensibilité

Les informations ci-après ne donnent qu'une indication générale de la probabilité qu'un micro-organisme soit sensible ou non à la polymyxine B ou à la néomycine présente dans MAXITROL. Les espèces bactériennes mises en évidence dans les infections oculaires externes de l'œil sont énumérées ci-dessous.

Pour certaines espèces spécifiques, la prévalence de la résistance acquise peut varier d'une région à l'autre et au fil du temps ; il est dès lors souhaitable de disposer d'informations locales en matière de résistance, surtout pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, l'avis d'un expert sera sollicité lorsque l'utilité de l'association de polymyxine B/néomycine (telle que dans MAXITROL), dans certains types d'infections au moins, peut être mise en cause du fait du niveau de prévalence locale de la résistance.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Micro-organismes aérobies Gram positif

Bacillus cereus

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Bacillus simplex

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium propinquum

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline - SASM)

Staphylococcus capitis

Staphylococcus epidermidis (sensible à la méthicilline - SESM)

Staphylococcus pasteuri

Staphylococcus warneri

Streptococcus mutans

Micro-organismes aérobies Gram négatif

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella lacunata

Pseudomonas aeruginosa

Serratia species

ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE PEUT CONSTITUER UN PROBLEME

Staphylococcus epidermidis (résistant à la méthicilline - SERM)

Staphylococcus hominis

Staphylococcus lugdunensis

MICROORGANISMES INTRINSEQUEMENT RESISTANTS

Micro-organismes aérobies Gram positif

Enterococci faecalis

Staphylococcus aureus (résistant à la méthicilline- SARM)

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Bactéries anaérobies

Propionibacterium acnes

La dexaméthasone est un corticostéroïde moyennement puissant qui pénètre bien dans le tissu oculaire. Les corticostéroïdes ont un effet anti-inflammatoire et vasoconstricteur. Ils inhibent les réactions et les symptômes inflammatoires dans différentes affections sans guérir l'affection en question.

Effets pharmacodynamiques

La dexaméthasone est l'un des corticostéroïdes les plus puissants avec un pouvoir anti-inflammatoire relatif, supérieur à celui de la prednisolone ou de l'hydrocortisone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dexaméthasone – Après instillation topique dans le cul-de-sac conjonctival, les corticostéroïdes comme la dexaméthasone sont absorbés dans l'humeur aqueuse, et une absorption systémique est possible. Comme la posologie des corticoïdes en application topique ophtalmique est toutefois plus faible que lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, il n'y a habituellement pas de données cliniques d'absorption systémique. Après une instillation oculaire topique, la dexaméthasone a atteint une concentration maximale de 31 ng/ml dans l'humeur aqueuse entre 91 et 120 minutes après l'instillation, et sa présence était détectable dans l'humeur aqueuse 12 heures après l'instillation.

Néomycine – Les études réalisées chez les lapins suggèrent que la néomycine est lentement absorbée dans l'humeur aqueuse après application topique. L'absorption augmente en cas de lésion cornéenne.

Polymyxine B – Il est suggéré que la polymyxine B n'est pas absorbée à partir du cul-de-sac conjonctival. L'absorption systémique n'était pas détectable après une application oculaire.

Distribution

Dexaméthasone – Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration par voie intraveineuse de dexaméthasone était de 0,58 l/kg. Aucune modification de la liaison aux protéines du plasma humain n'a été observée *in vitro* avec des concentrations de dexaméthasone de 0,04 à 4 µg/ml, avec une liaison aux protéines plasmatiques de 77,4 % en moyenne.

Néomycine – Le volume de distribution pour la néomycine est de 0,25 l/kg avec une faible liaison aux protéines plasmatiques de 20 %.

Polymyxine B – La polymyxine B1 est liée à plus de 90 % aux protéines sériques.

Biotransformation

Dexaméthasone – La plupart des corticostéroïdes administrés, dont la dexaméthasone, sont métabolisés par la voie du CYP3A4. Après une administration topique dans l'œil, la dexaméthasone est détectable après 30 minutes dans l'humeur aqueuse et atteint des concentrations maximales au bout de 90 à 120 minutes, avec une concentration moyenne de 31 ng/ml. Des concentrations faibles mais détectables ont été observées dans l'humeur aqueuse après 12 heures, suggérant que la dexaméthasone est résistante au métabolisme après pénétration dans l'humeur aqueuse.

Néomycine – La néomycine est métabolisée en proportion négligeable.

Polymyxine B – Indéterminée.

Élimination

Dexaméthasone – Après administration par voie intraveineuse, la clairance systémique était de 0,10 à 0,25 l/hr/kg. Il a été mentionné que la demi-vie était de 3 à 4 heures, mais il a été constaté qu'elle était légèrement plus longue chez les personnes de sexe masculin. Cette différence observée n'a pas été attribuée à des changements dans la clairance systémique mais à des différences dans le volume de distribution et dans le poids corporel. Après administration par voie systémique, 2,6 % du médicament original a été retrouvé inchangé dans les urines.

Néomycine – La demi-vie de Néomycine est 2 – 3 heures. La néomycine absorbée par voie systémique est éliminée principalement inchangée dans les fèces (97 %) et les urines (1 %).

Polymyxine B – Polymyxine B a une demi-vie de 4,3 – 6 heures. La clairance totale de la polymyxine B est 0,27-0,81 ml/min/kg chez les patients gravement malades (par exemple en cas de sepsis), < 1% d'une dose intraveineuse se retrouvant inchangée dans les urines, ce qui indique une voie d'élimination non rénale et entraîne une longue demi-vie plasmatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité et carcinogénicité

Des études de génotoxicité menées avec la néomycine et la polymyxine B, avec et sans activité métabolique, se sont avérées négatives dans les cellules bactériennes (test d'Ames) ou dans les cellules de mammifères (test d'anomalies chromosomiques dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois [CHO]). La dexaméthasone s'est avérée clastogène dans le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris à des doses nettement plus élevées que celles obtenues en cas d'administration locale. Aucune étude conventionnelle de cancérogénèse à long terme n'a été menée avec MAXITROL ou ses substances actives.

Tolérance locale et effets systémiques

L'exposition systémique à la dexaméthasone est associée à ses effets pharmacologiques en tant que glucocorticoïde puissant. Une exposition prolongée au stéroïde peut entraîner un déséquilibre des glucocorticoïdes. Des études évaluant la sécurité de l'administration oculaire topique de dexaméthasone chez le lapin ont mis en évidence des effets systémiques après un traitement de 1 mois. Chez le lapin, MAXITROL a montré un potentiel d'irritation minimal, tant lors d'une administration dans des yeux sains que dans des yeux irrités.

Tératogénicité

Dans les modèles animaux, la dexaméthasone s'est avérée tératogène. Les anomalies du développement fœtal dues à la dexaméthasone comprenaient fente palatine, retard de croissance intra-utérine et effets sur la croissance et le développement du cerveau. La dexaméthasone n'a pas d'effets nuisibles sur la fertilité dans un modèle de rat traité par choriogonadotrophine. Les rates gravides, qui étaient traitées quotidiennement avec de hautes doses de néomycine, ont eu des petits qui présentaient une ototoxicité significative. La dose tératogène est beaucoup plus élevée (> 10.000 fois) que l'exposition clinique quotidienne au MAXITROL. Dans une étude de reproduction sur 3 générations de rats, dans laquelle la néomycine a été administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg de poids corporel, aucun effet lié au traitement n'a été observé pour les paramètres évalués, ce qui suggère l'absence de preuve de toxicité maternelle, de fœtotoxicité ou de tératogénicité. Chez la souris, l'administration intrapéritonéale de polymyxine B le jour 0,5 de la gestation a entraîné un nombre réduit d'implantations le jour 14,5 de gestation, mais il semble être protecteur contre les fausses-couches induites par un lipopolysaccharide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collyre:

Chlorure de benzalkonium

Chlorure de sodium

Polysorbate 20

Hypromellose

Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau purifiée

Pommade ophtalmique:

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Lanoline liquide anhydride

Paraffine douce blanche

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

Résumé des Caractéristiques du Produit

6.3 Durée de conservation

Collyre:

2 ans

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

Pommade ophtalmique:

3 ans

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Collyre : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Pommade ophtalmique : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Collyre:

MAXITROL collyre en suspension est livré dans un flacon compte-gouttes en plastique de 5 ml avec un bouchon à vis.

Pommade ophtalmique:

MAXITROL pommade ophtalmique est livré dans un tube en aluminium de 3,5 g avec un bouchon à vis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharma NV

Kouterveldstraat 2

B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Collyre en suspension:

BE038911

LU : 2007039234

Pommade ophtalmique:

BE092145

LU : 2007039235

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

- MAXITROL collyre en suspension: 1 mars 1966.
- MAXITROL pommade ophtalmique: 16 mars 1966.

Date de dernier renouvellement : 4 décembre 2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 05/2026

Date d'approbation AFMPS: 06/2026