

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TOBRADEX

3 mg/g + 1 mg/g očná masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g očnej masti obsahuje 3 mg tobramycínu a 1 mg dexametazónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná masť.

Biela až šedobiela homogénna masť

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Zápalové očné stavy reagujúce na steroidy, pri ktorých sú indikované kortikosteroidy a pri ktorých existuje bakteriálna infekcia povrchu oka alebo riziko bakteriálnej očnej infekcie.
- Zápalové stavy palpebrálnej a bulbárnej spojovky, rohovky a predného segmentu očnej gule, kde sa akceptuje sprievodné riziko použitia steroidov pri niektorých infekčných konjunktivitídach, aby sa dosiahlo zmiernenie edému a zápalu.
- Chronická predná uveitída a poranenie rohovky spôsobené chemickým poleptaním, žiarením alebo tepelným popálením, alebo penetráciou cudzích teliesok.
- Prevencia a liečba zápalu a prevencia infekcie spojenej s operáciou katarakty u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie s spôsob podávania

Malé množstvo masti (pásik dlhý približne 1 cm) sa aplikuje 3-krát alebo 4-krát denne do spojovkového vaku (vakov) postihnutého oka (očí).

Očná masť sa môže podávať pred spaním navyše k očným suspenzným kvapkám TOBRADEX.

Odporúča sa pravidelne monitorovať vnútroočný tlak.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Pacienti vo veku 2 roky a starší

TOBRADEX sa môže používať u detí vo veku 2 rokov a starších v rovnakej dávke ako u dospelých.

Pacienti vo veku menej ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené a k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

TOBRADEX sa neskúmal u týchto populácií pacientov. Avšak vzhľadom na nízku systémovú absorpciu tobramycínu a dexametazónu po topickom podaní tohto lieku nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti (vo veku 65 a viac rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná u 65-ročných a starších pacientov.

Spôsob podávania

Iba na podanie do oka.

Aby sa zabránilo kontaminácii, špička tuby sa nemá dotknúť žiadneho povrchu. Špička tuby sa tiež nemá dostať do kontaktu s okom, pretože to môže spôsobiť poranenie oka.

Po podaní sa odporúča nazolakrimálna oklúzia alebo opatrné zavretie očných viečok. Môže to znížiť systémovú absorpciu liekov podávaných do očí, čoho dôsledkom je menej systémových nežiaducich reakcií.

Ak sa používa viac ako jeden topický oftalmologický liek, musia sa lieky podávať s časovým odstupom najmenej 5 minút. Očná masť sa má použiť ako posledná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Keratitída vyvolaná herpes simplex
- Vaccinia, varicella a ďalšie vírusové infekcie rohovky alebo spojovky
- Hubové ochorenia očných štruktúr alebo neliečené parazitárne infekcie oka
- Mykobakteriálne infekcie oka
- Neliečená purulentná infekcia oka

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť precitlivosť na topicky podávané aminoglykozidy. Závažnosť reakcií z precitlivosti môže byť rôzna, od lokálnych prejavov po generalizované reakcie, napr. erytém, svrbenie, žihľavka, exantém, anafylaxia, anafylaktoidné reakcie alebo bulózne reakcie. Ak precitlivosť vznikne počas používania tohto lieku, liečba sa má ukončiť.
- Môže sa vyskytnúť skrížená precitlivosť na iné aminoglykozidy a je potrebné zvážiť možnosť, že pacienti, ktorí začnú byť citliví na topický tobramycín, môžu byť tiež citliví na iné topické a/alebo systémové aminoglykozidy.
- Závažné nežiaduce reakcie vrátane neurotoxicity, ototoxicity a nefrotoxicity sa vyskytli u pacientov liečených systémovými aminoglykozidmi. Pri súbežnom používaní očnej masti TOBRADEX so systémovými aminoglykozidmi sa odporúča opatrnosť.
- Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní očnej masti TOBRADEX pacientom so známymi neuromuskulárnymi poruchami alebo s podozrením na ne, ako je myasténia gravis alebo Parkinsonova choroba. Aminoglykozidy môžu vzhľadom na ich potenciálny účinok na neuromuskulárnu funkciu zhoršovať svalovú slabosť.
- Dlhodobé používanie topických očných kortikosteroidov môže viesť k očnej hypertenzii a/alebo glaukómu s poškodením očného nervu, zníženiu zrakovej ostrosti a k poruche zorného poľa, ako aj ku vzniku posteriórnej subkapsulárnej katarakty. U pacientov dlhodobo liečených očnými kortikosteroidmi sa má pravidelne a často kontrolovať vnútroočný tlak. Je to dôležité najmä u pediatrických pacientov, pretože riziko očnej hypertenzie vyvolanej kortikosteroidmi môže byť väčšie u detí vo veku do 6 rokov a môže sa vyskytnúť skôr ako u dospelých. Riziko zvýšenia vnútroočného tlaku a/alebo vzniku katarakty vyvolaných kortikosteroidmi je vyššie u pacientov s predispozíciou (napr. diabetes).
- Po intenzívnej alebo dlhodobej neprerušovanej liečbe sa u predisponovaných pacientov, vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu) (pozri

časť 4.5), môže vyskytnúť Cushingov syndróm a/alebo adrenálna supresia súvisiaca so systémovou absorpciou očného dexametazónu. V týchto prípadoch sa liečba nemá ukončiť náhle, ale liek sa má postupne vysadiť.

- Kortikosteroidy môžu znížiť rezistenciu voči bakteriálnym, vírusovým, hubovým alebo parazitárnym infekciám, môžu napomáhať rozvinutiu infekcie a maskovať klinické prejavy infekcie.
- U pacientov s pretrvávajúcou ulceráciou rohovky sa má zväziť možnosť hubovej infekcie. Ak sa vyskytne hubová infekcia, liečba kortikosteroidmi sa má ukončiť.
- Dlhodobé používanie antibiotík, napr. tobramycínu, môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov, vrátane húb. Ak sa vyskytne superinfekcia, má sa začať patričná liečba.
- Topické kortikosteroidy aplikované do oka môžu spomaľovať hojenie poranení rohovky. Je tiež známe, že topické NSAID spomaľujú alebo oddaľujú hojenie. Súbežné používanie topických NSAID a topických steroidov môže zvyšovať potenciálne problémy pri hojení (pozri časť 4.5).
- Pri ochoreniach, ktoré spôsobujú stenčenie rohovky alebo skléry, je známy výskyt perforácií pri použití topických kortikosteroidov.
- Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.
- Kontaktné šošovky sa neodporúča nosiť počas liečby očného zápalu alebo infekcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Súbežné používanie topických steroidov a topických NSAID môže zvyšovať potenciálne problémy pri hojení rohovky.
- Inhibitory CYP3A4 vrátane ritonaviru a kobicistátu môžu znížiť klírens dexametazónu, čo vedie k zvýšeniu účinkov a adrenálnej supresii/Cushingovmu syndrómu (pozri časť 4.4). Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov a v tomto prípade pacientov treba sledovať na systémové účinky kortikosteroidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa topického očného použitia tobramycínu a dexametazónu u gravidných žien.

Dlhodobé alebo opakované používanie kortikosteroidov počas gravidity sa spájalo so zvýšeným rizikom spomalenia vnútromaternicového rastu. Deti narodené matkám, ktoré počas gravidity dostávali značné dávky kortikosteroidov, je potrebné pozorne sledovať na prejavy hypoadrenalizmu.

Na základe údajov z párovej prípadovej štúdie sa prišlo k záveru, že nemožno vylúčiť riziko hluchoty u detí narodených matkám, ktorým sa počas gravidity podával gentamycín, neomycín a iné aminoglykozidové antibiotiká, odhadované riziko je však malé. Ototoxicita, ktorej výskyt po liečbe tobramycínom je známy, nebola hlásená ako účinok expozície *in utero*. Toxicita pre ôsmy kraniálny nerv u plodu po expozícii iným aminoglykozidom je dobre známa a môže sa prípadne vyskytnúť aj pri tobramycíne.

Štúdie na zvieratách, pozri časť 5.3.

Očná masť TOBRADEX sa má používať počas gravidity, len ak je potenciálny prínos väčší ako prípadné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či tobramycín a dexametazón po topickom očnom podaní prestupujú do materského mlieka u ľudí.

Obmedzené publikované údaje o dojčiacich ženách naznačujú, že tobramycín prestupuje po intramuskulárnom podaní do materského mlieka u ľudí.

Nie je pravdepodobné, že množstvo tobramycínu a dexametazónu po topickom očnom použití lieku by bolo v ľudskom mlieku detekovateľné alebo že by mohlo u dojčaťa vyvolať klinické účinky.

Riziko pre dojčené dieťa však nemožno vylúčiť. Preto je potrebné rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu vzhľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch očnej masti TOBRADEX na fertilitu ľudí alebo zvierat. Klinické údaje na vyhodnotenie účinku dexametazónu na mužskú alebo ženskú fertilitu sú obmedzené. Nie sú dostupné štandardné štúdie vplyvu dexametazónu na fertilitu zvierat. Tobramycín nezhoršil fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TOBRADEX nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dočasné rozmazané videnie alebo iné poruchy zraku môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa po podaní vyskytne rozmazané videnie, pacient musí pred vedením vozidla alebo obsluhovaním stroja počkať, kým sa mu zrak opäť vyjasní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní (Tabuľka 1) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu liekovú reakciu je založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1 Podiel pacientov s nežiaducimi reakciami na liek v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy oka	<i>Menej časté:</i> zvýšený vnútroočný tlak, bolesť oka, svrbenie oka, nepríjemné pocity v oku, podráždenie oka <i>Zriedkavé:</i> keratitída, očná alergia, rozmazané videnie, suchosť oka, hyperémia oka
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Zriedkavé:</i> dysgeúzia

Nežiaduce reakcie na liek zo spontánnych hlásení a prípady z literatúry (frekvencia neznáma)

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek pochádzajú zo spontánnych hlásení pri očných suspenzných kvapkách a očnej masti TOBRADEX alebo sú to prípady z literatúry. Keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne u populácie neistej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu, ktorá sa preto hodnotí ako neznáma. Nežiaduce reakcie na liek (Tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek zo spontánných hlásení a literatúry (frekvencia neznáma)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy
Poruchy oka	edém očného viečka, erytém očného viečka, mydriáza, zvýšené slzenie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, nepríjemné pocity v bruchu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	multiformný erytém, opuch tváre, exantém, pruritus

Pre dexametazón boli hlásené nasledujúce poruchy endokrinného systému s neznámou frekvenciou: Cushingov syndróm, adrenálna supresia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vzhľadom na charakter tohto lieku sa neočakávajú žiadne toxické účinky pri predávkovaní do očí, ani pri náhodnom požití obsahu jednej tuby lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká; kortikosteroidy a antiinfektíva v kombinácii, ATC kód: S01CA01

Dexametazón

Účinnosť kortikosteroidov pri liečení zápalových stavov oka je dostatočne preukázaná. S kortikosteroidmi sa dosahujú protizápalové účinky tým, že majú schopnosť potláčať adhéziu molekúl vaskulárnych endoteliálnych buniek, cyklooxygenázu I alebo II, a expresiu cytokínu. Tento účinok kulminuje v znížení rozvinutia sa pro-zápalových mediátorov a v potlačení adhézie cirkulačných leukocytov k vaskulárnemu endotelu, čím sa zabráni ich agresii do zapáleného očného tkaniva. Dexametazón sa vyznačuje protizápalovou aktivitou so zníženou mineralokortikoidnou aktivitou v porovnaní s niektorými inými steroidmi a je jedným z najúčinnějších protizápalových liečiv.

Tobramycín

Tobramycín je účinným, rýchlym baktericídnym aminoglykozidovým antibiotikom s aktivitou ako proti grampozitívnym tak aj proti gramnegatívnym organizmom. Jeho primárny účinok na bakteriálne bunky sa uplatňuje prostredníctvom inhibície sekvenovania polypeptidu a syntézy na ribozóme.

Aktivita tobramycínu je opísaná *in vitro* všeobecne ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIK) antibiotika, ktorá sa meria ako účinnosť antibiotika proti každému bakteriálnemu druhu. Pretože minimálne inhibičné koncentrácie tobramycínu sú veľmi nízke voči väčšine očných patogénov, považuje sa za antibiotikum so širokým spektrom účinku. Bol definovaný bod prerušenia minimálnych inhibičných koncentrácií, ktorý klasifikuje izolát baktérií ako vnímavý alebo rezistentný na príslušné antibiotikum. Konkrétny bod prerušenia minimálnej inhibičnej koncentrácie pre tobramycín zvolený pre príslušné druhy berie do úvahy vlastnú vnímavosť druhov ako aj farmakokinetické hodnoty C_{max} a AUC, namerané v sére po perorálnom podaní dávky. Tieto označenia bodov prerušenia,

klasifikujúce izoláty ako vnímavé alebo rezistentné, sú využiteľné pri predikcii klinickej účinnosti antibiotík, ktoré sa podávajú systémovo. Ak sa však antibiotikum podáva vo veľmi vysokých koncentráciách topicky priamo do miesta infekcií, tieto definície bodov prerušenia sa už viac nedajú použiť. Väčšina izolátov, ktoré by boli klasifikované ako rezistentné pri použití systémových bodov prerušenia, sa v skutočnosti úspešne lieči topicky, alebo takéto izoláty môžu byť inhibované, tak aby nevyvolávali infekciu, ako je to v prípade profylaxie.

V klinických štúdiách sa ukázalo, že topicky aplikovaný roztok tobramycínu je účinný proti mnohým kmeňom bežných očných patogénov, ktoré sa vyskytovali u pacientov zahrnutých do takýchto štúdií. Niektoré z týchto očných patogénov by boli na základe systémových bodov prerušenia považované za „rezistentné“. V klinických štúdiách sa ukázalo, že tobramycín je účinný proti nasledujúcim patogénom, ktoré sa vyskytovali pri povrchových infekciách oka:

Grampozitívne baktérie:

Staphylococcus aureus (vnímavý alebo rezistentný* na meticilín)

Staphylococcus epidermidis (vnímavý alebo rezistentný* na meticilín)
ďalšie koaguláza-negatívne druhy - *Staphylococcus*

Streptococcus pneumoniae (vnímavý alebo rezistentný* na penicilín)
ďalšie druhy *Streptococcus*

* Beta-laktamový (t.j. meticilín; penicilín) rezistentný fenotyp nemá žiadnu súvislosť s aminoglykozidovým rezistentným fenotypom a obidva nesúvisia s virulenciou a patogénnymi fenotypmi. Pre mnohé na meticilín rezistentné stafylokoky sa zistilo, že sú rezistentné na tobramycín (a iné aminoglykozidové antibiotiká). Avšak na tieto rezistentné stafylokokové izoláty (ako je definované pomocou bodov prerušenia minimálnej inhibičnej koncentrácie) sa bežne môže úspešne pôsobiť topicky aplikovaným tobramycínom.

Gramnegatívne baktérie:

Acinetobacter spp.,
Citrobacter spp.,
Enterobacter spp.,
Escherichia coli,
Haemophilus influenzae,
Klebsiella pneumoniae,
druhy *Moraxella*,
Morganella morganii,
Proteus mirabilis,
Pseudomonas aeruginosa,
Serratia marcescens.

Štúdie bakteriálnej vnímavosti demonštrujú, že v niektorých prípadoch si mikroorganizmy, ktoré sú rezistentné na gentamicín, zachovávajú vnímavosť voči tobramycínu. Signifikantná bakteriálna populácia rezistentná na tobramycín sa už nevyskytuje; avšak bakteriálna rezistencia sa môže vyvinúť po prolongovanom používaní.

Krížová precitlivosť na iné aminoglykozidové antibiotiká sa môže vyskytovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť TOBRADEXU u detí boli stanovené na základe rozsiahlych klinických skúseností, ale k dispozícii sú len obmedzené údaje. V klinickej štúdií s očnými suspenznými kvapkami TOBRADEX na liečbu bakteriálnej konjunktivitídy bolo liečených 29 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov v dávke 1 alebo 2 kvapky každé 4 alebo 6 hodín počas 5 alebo

7 dní. V tejto štúdií sa v bezpečnostnom profile nepozorovali žiadne rozdiely medzi dospelými a pediatrickými pacientmi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dexametazón

Klinické farmakokinetické štúdie sa s Tobradexom očnou masťou neuskutočnili. Avšak štúdie s Tobradexom očnou suspenznou instiláciou preukázali, že systémová expozícia na dexametazón je nízka po topickom očnom podaní. Maximálne hladiny v plazme sú v rozsahu od 220 do 888 pg/ml (priemerná hodnota 555 ± 217 pg/ml) po podaní jednej kvapky Tobradexu do každého oka štyrikrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

Dexametazón sa vylučuje prostredníctvom metabolizmu. Približne 60 % z dávky sa objavuje v moči vo forme 6- β -hydroxydexametazónu. Nezmenený dexametazón sa v moči nezistil. Polčas eliminácie z plazmy je relatívne krátky, 3 až 4 hodiny. Dexametazón sa viaže približne na 77 % až 84 % k sérovému albumínu. Rozsahy klírensu predstavujú od 0,111 do 0,225 l/h/kg a objem rozsahu distribúcie je od 0,576 do 1,15 l/kg. Orálna biologická dostupnosť dexametazónu predstavuje približne 70 %.

Tobramycín

Klinické farmakokinetické štúdie sa s Tobradexom očnou masťou neuskutočnili. Avšak štúdie s Tobradexom očnou suspenznou instiláciou preukázali, že systémová expozícia na tobramycín je nízka po topickom očnom podaní. Hladiny tobramycínu v plazme sa nedali kvantitatívne stanoviť u 9 z 12 subjektov, ktorým sa podávala jedna kvapka Tobradexu do každého oka štyrikrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní. Najvyššia merateľná hodnota predstavovala 0,25 μ g/ml, čo je osemkrát menej, ako je koncentrácia 2 μ g/ml, o ktorej je známe, že je pod prahom, pokiaľ ide o riziko nefrotoxicity.

Tobramycín sa rýchle a v rozsiahlej miere vylučuje močom cestou glomerulárnej filtrácie, primárne ako nezmenené liečivo. Polčas eliminácie z plazmy predstavuje približne dve hodiny a klírens je 0,04 l/h/kg a distribučný objem je 0,26 l/kg. Väzba tobramycínu na plazmatické bielkoviny je nízka a predstavuje menej ako 10 %. Orálna biologická dostupnosť tobramycínu je nízka (< 1 %).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Špecifický vzťah farmakokinetiky a farmakodynamiky sa pri očnej masti TOBRADEX nestanovil. Pri dexametazóne sa v publikovaných štúdiách na zvieratách preukázala farmakokinetika nezávislá od dávky.

Publikované štúdie *in vitro* a *in vivo* ukázali, že tobramycín vykazuje dlhodobý postantibiotický účinok, ktorý významne potláča množenie baktérií napriek nízkym koncentráciám v sére. V štúdiách systémového podávania tobramycínu sa zistili vyššie maximálne koncentrácie pri režime dávok raz denne v porovnaní s režimom viacerých dávok denne. Súčasné poznatky však ukazujú, že systémové podávanie raz denne je rovnako účinné ako podávanie viacerých dávok denne. Tobramycín vykazuje mikrobicídny účinok závislý od koncentrácie a vyššiu účinnosť pri zvyšovaní hladín antibiotika nad minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) alebo nad minimálnu baktericídnu koncentráciu (MBC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie topickej očnej toxicity a genotoxicity pri opakovanom topickom očnom podávaní tobramycínu alebo dexametazónu zvieratám nepreukázali osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity dexametazónu nie sú dostupné. V štúdií s inhalovaným tobramycínom u potkanov trvajúcej 2 roky sa nepozoroval žiadny karcinogénny účinok až do najvyššej dávky 25,7 mg/kg/deň, čo zodpovedá 14-násobku maximálnej odporúčanej očnej dávky u ľudí (*maximum recommended ocular human dose*, MROHD) na základe plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA).

V štandardných štúdiách fertility subkutánne podávanie tobramycínu až do dávky 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá 56-násobku MROHD na základe BSA, nezhoršilo fertilitu potkanov. S dexametazónom sa

nevykonali žiadne štandardné štúdie fertility. V jednej neštandardnej štúdií dexametazón zvýšil fertilitu u nezrelého potkanieho modelu, ktorému sa predtým podal gonadotropín.

V štúdiách embryofetálneho vývinu u potkanov a králikov dostávali gravidné samice potkanov v období organogenézy tobramycín subkutánne až do dávky 100 mg/kg/deň, samice králikov 40 mg/kg/deň. Ani u jedného druhu sa nepozorovala žiadna embryofetálna toxicita až do maximálnej skúšanej dávky, ktorá bola 56-násobkom a 45-násobkom MROHD na základe BSA, v uvedenom poradí.

V štúdiách peri- a postnatálneho vývinu u potkanov nemalo subkutánne podávanie tobramycínu až do dávky 100 mg/kg/deň od začiatku gravidity a počas obdobia dojčenia nepriaznivý vplyv na index fertility, index prežívania plodov počas gravidity, veľkosť vrhu, zastúpenie pohlaví, index prežívania potomstva po narodení alebo hmotnosť potomstva. Najvyššia skúšaná dávka predstavuje 56-násobok MROHD na základe BSA.

Embryofetálna toxicita a teratogenita sa pozorovali v štúdiách dexametazónu na zvieratách po systémovom aj očnom podaní dávok, ktoré sú významné pre terapiu.

V štúdiách embryofetálneho vývinu bol dexametazón po topickom očnom podaní teratogénny u myší a králikov. U myší, potkanov a králikov sa pozorovali viaceré malformácie plodov, spomalenie rastu plodov a zvýšená úmrtnosť plodov pri dávkach toxických pre matky podaných systémovo (perorálne, subkutánne a intramuskulárne) v období organogenézy. Celková hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) pre vývinovú toxicitu sa odvodila zo štúdie na potkanoch pri perorálnom podaní a zakladala sa na embryotoxicite (0,01 mg/kg/deň). Táto hodnota je nižšia ako MROHD založená na BSA.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

tekutý parafín
biela vazelína
chlórbutanol (konzervačná látka)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
Uchovávajúte tubu pevne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba potiahnutá epoxy-fenolovým povlakom, s polyetylénovým nástavcom a polyetylénovým uzáverom.

Veľkosť balenia: škatuľka obsahujúca 1 tubu s 3,5 g očnej masti.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0218/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. augusta 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022