

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexa-Gentamicin

očná masť

dexametazón 0,3 mg/g, gentamicíniumsulfát 5,0 mg/g

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: 1 g masti obsahuje dexametazón 0,3 mg, gentamicíniumsulfát 5,0 mg (zodpovedá 3 mg gentamicínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná masť.

Nažltlá slabo priesvitná očná masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcie prednej oblasti očí ako zápal spojoviek, zápal rohovky, zápal okrajových žliaz mihalníc, jačmeň, pokiaľ boli spôsobené pôvodcami citlivými na gentamicín. Superinfikované alergické zápalové spojovky a okrajových žliaz mihalníc vyvolané pôvodcami citlivými na gentamicín.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

2-krát až 3-krát denne naniesť očnú masť v dĺžke cca 1 cm do spojkového vaku (1 cm prúžok masti zodpovedá 0,1 mg gentamicíniumsulfátu a 0,006 mg dexametazónu).

Dĺžka liečby nemá prekročiť 2 týždne, maximálne 3 týždne. Po určitom čase, v závislosti od stupňa ochorenia, treba skontrolovať účinnosť a rozhodnúť sa pre pokračovanie v terapii alebo pre zmenu terapie.

Spôsob podávania

Očná masť sa zásadne má aplikovať tak, aby sa zabránilo kontaktu hrotu tuby s okom alebo s pokožkou tváre.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dexa-Gentamicin očná masť sa nesmie aplikovať pri povrchovej infekcii herpes-simplex (*herpes corneae superficialis*), do rán a ulcerácii rohovky, pri úzkouhlom a širokouhlom glaukóme, pri očnej tuberkulóze a pri bakteriálnych alebo hubových infekciách oka.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby s Dexametazonom očná masť sa nemá nosiť kontaktné šošovky. Lanolín môže vyvolať lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

Po intenzívnej alebo dlhodobej neprerušovanej liečbe sa u predisponovaných pacientov, vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu), môže vyskytnúť Cushingov syndróm a/alebo adrenálna supresia súvisiaca so systémovou absorpciou očného dexametazónu. V týchto prípadoch sa má liečba postupne vysadiť.

Poruchy videnia

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 odporúčaný 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu): môžu znížiť klírens dexametazónu, čo vedie k zvýšeniu účinkov a adrenálnej supresii/Cushingovmu syndrómu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, a v tomto prípade pacientov treba sledovať na systémové účinky kortikosteroidov.

Klinicky relevantné interakcie s gentamicínom nie sú doteraz známe.

Súbežné používanie kortikoidu s atropínom alebo inými anticholinergikami môže vyvolať zvýšenie vnútroočného tlaku.

Akýkoľvek iný liek v očnej instilácii môže Dexametazín predčasne vyplaviť. Ak pacient používa okrem lieku Dexametazín ešte inú očnú instiláciu, musí byť medzi použitím oboch liekov časový odstup najmenej 15 minút.

Pozri tiež časť 6.2 Inkompatibility.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Doteraz nie sú k dispozícii primerané údaje o používaní dexametazónu a gentamicínsulfátu gravidnými ženami. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri tiež časť 5.3).

Možné riziko u ľudí nie je známe. Z tohto dôvodu by sa očná masť Dexametazín nemala aplikovať počas prvého trimestra a počas ďalšieho priebehu gravidity by sa mala aplikovať len po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika. Dexametazón sa pri lokálnej liečbe oka môže systémovo absorbovať a počas laktácie tiež prechádzať do materského mlieka. Škodlivý účinok na dieťa nebol doposiaľ zaznamenaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aplikácia lieku môže narušiť zrakové vnímanie, preto je odporúčané aplikovať masť len v noci. Pokiaľ pacient musí vykonávať niektorú z uvedených činností, doba medzi aplikáciou lieku Dexametazín očná masť a začiatkom činnosti musí trvať najmenej 45 minút.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa hodnotia podľa nasledujúcich frekvencií:

- 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 ($< 1/10\ 000$),
- neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy oka

Zriedkavé: alergické reakcie a prechodné mierne pálenie očí.

Veľmi zriedkavé:

- reakcie z precitlivenosti (kontaktné alergie) so svrbením, edémom alebo ekzémom očných viečok,
- zvýšenie intraokulárneho tlaku (glaukóm),
- ireverzibilná katarakta, najmä u detí,
- herpes simplex keratitis,
- perforácia rohovky u existujúcej keratitídy,
- hubové infekcie (napr. *Candida albicans*),
- zhoršenie bakteriálnych infekcií rohovky,
- ptóza,
- mydriáza.

Použitie očnej masti Dexametason-Gentamicin po zraneniach rohovky môže viesť k poruchám v hojení rany.

Neznáme:

- rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: 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

Pri používaní podľa určenia do oka sa neočakáva predávkovanie ani intoxikácia liekom Dexametason-Gentamicin očná masť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: zmyslové orgány/oftalmologiká, antiflogistiká a antiinfektíva v kombinácii/kortikosteroidy a antiinfektíva v kombinácii
ATC kód: S01CA01.

Mechanizmus účinku

Gentamicín je baktericídne účinkujúce aminoglykozidové antibiotikum. Je to zmes homológov gentamicínu C1, C2 a C1a, ktoré majú veľmi podobnú chemickú štruktúru. Mechanizmus účinku gentamicínu sa zakladá na rušení proteínovej biosyntézy u bakteriálnych ribozómov interakciou s mRNA a nasledujúcou inhibíciou translácie. Výsledkom toho je baktericídny účinok.

Farmakodynamické účinky

Účinnosť závisí od pomeru lokálnej koncentrácie gentamicínu v bode infekcie a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) choroboplodného zárodka.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia proti gentamicínu sa môže zakladať na nasledujúcich mechanizmoch:

- Enzymatická inaktivácia: Enzymatická modifikácia aminoglykozidových molekúl je najčastejší mechanizmus rezistencie. Tento proces sa uskutočňuje acetyltransferázami, fosfotransferázami alebo nukleotidyl-transferázami, ktoré sú najviac plazmaticky kódované.
- Znížená penetrácia a aktívny eflux: Tento mechanizmus rezistencie sa nachádza najmä u *Pseudomonas aeruginosa*.
- Zmena cieľovej štruktúry: Modifikácia vo vnútri ribozómu je zriedkavou príčinou rezistencie.

Existuje rozsiahla krížová rezistencia gentamicínu s inými aminoglykozidovými antibiotikami.

Hraničné hodnoty

Testy gentamicínu sa uskutočnili s použitím najčastejších sérii zriedení gentamicínu. Boli určené tieto minimálne inhibičné koncentrácie pre citlivé, intermediálne a rezistentné choroboplodné zárodky: *EUCAST* (*European Committee an Antimicrobial Susceptibility Testing – Európsky výbor pre antimikrobiálne testovanie citlivosti*)

Prahové hodnoty

Baktéria	Citlivá	Rezistentná
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
nešpecifické prahové hodnoty*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Založené najmä na sérovej farmakokinetike

Prevalencia nadobudnutej rezistencie v Nemecku

Prevalencia nadobudnutých rezistencií môže variovať lokálne a časovo. Preto je výhodné mať informácie, týkajúce sa rezistencií v miestnej oblasti, najmä kvôli primeranej liečbe závažných infekcií. Ak liečba gentamicínom prináša z nejakého dôvodu neuspokojivé výsledky vzhľadom na miestnu prevalenciu rezistencie, odporúča sa konzultácia s expertom. Najmä v prípade závažných infekcií alebo zlyhania terapie je nutné zamerať sa na mikrobiologickú diagnózu, aby sa detegovali špecifické choroboplodné zárodky a ich citlivosť na gentamicín.

Informácie uvedené nižšie sa zakladajú najmä na aktualizovanej štúdiu rezistencie s 1 391 očnými izolátmi (prevažne vonkajšími stermi) z 31 nemeckých centier, ktorá sa uskutočnila r. 2009 v Nemecku. Tieto špecifikácie sú základom vyššie spomenutého prahu pre systémové podanie. Po očnom podaní gentamicínu sa (väčšinou) dosahujú výrazne vyššie miestne koncentrácie antibiotika ako pri systémovom podaní, takže klinická účinnosť pre schválenú indikáciu môže byť určená aj pre choroboplodné zárodky, ktoré boli v *in vitro* štúdiách rezistencie definované ako rezistentné. To platí napr. pre bakteriálne druhy *Streptococcus* a *Enterococcus*.

Všeobecne citlivé kmene
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Bacillus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicillin)
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella penumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<u>Kmene, u ktorých môže získaná rezistencia spôsobiť problémy v liečbe</u>
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentné na methicillin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<u>Všeobecne rezistentné kmene</u>
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Dexametazón je monofluoroglukokortikoid s výraznými antialergickými, protizápalovými a membránu stabilizujúcimi vlastnosťami kombinovaný s účinkom na metabolizmus uhľohydrátov, proteínov a lipidov.

Glukokortikoidová účinnosť dexametazónu je 7,5 násobkom účinnosti prednizolónu a prednizónu. Je približne 30-krát účinnejšia ako hydrokortizón. Chýba jej účinnosť minerálneho kortikoidu.

Glukokortikoidy ako dexametazón pôsobia aktiváciou transkripcie génov citlivých na kortikoidy. Protizápalové, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky sú spôsobené sčasti redukciou

tvarovania, uvoľnením a aktivitou protizápalových mediátorov a inhibíciou špecifických funkcií ako aj migráciou buniek postihnutých zápalom. Okrem toho je možné, že kortikosteroidy inhibujú účinnosť senzibilizovaných T-lymfocytov a makrofágov na cieľových bunkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gentamicin má u zdravého dospelého človeka eliminačný polčas rozpadu 2 - 3 hodiny a nezmenený sa vylučuje renálne.

Pri vonkajšom použití do oka je gentamicín prijímaný spojovkou a rohovkou a po 15 minútach od aplikácie je preukázateľný v komorovom moku. Ak sa gentamicín aplikuje na intaktné očné sliznice, neočakávajú sa v sére žiadne merateľné koncentrácie.

Dexamethason-21-dihydrogénfosfát sa intaktným epitelom neresorbuje. Penetračná schopnosť oboch zlúčenín je však zreteľne vyššia ako pri zapálených slizniciach alebo slizniciach s epitelovým poškodením. Systémovo resorbovaný dexametazón sa v plazme vyskytuje až do 80 % viazaný na proteín a eliminuje sa s polčasom rozpadu cca 3 – 4 hodiny hlavne renálne (prevažne v glukuronidovanej forme).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

a. Akútna toxicita

Antibiotiká:

Skúmania akútnej toxicity u rôznych druhov nezistili zvláštnu precitlivosť.

Kortikoid:

LD₅₀ pre dexametazón je po jednorazovej perorálnej aplikácii do 7 dní pri myšiach 16 g/kg a pri potkanoch 3 g/kg. Po jednorazovej subkutánnej aplikácii je LD₅₀ pri myšiach viac ako 700 mg/kg a pri potkanoch 120 mg/kg v prvých 7 dňoch. Pri 21-dňovom pozorovaní sa tieto hodnoty posúvajú do nižších oblastí, čo sa považuje za dôsledok ťažkých infekčných chorôb zapríčinených imunosupresiou spojenou s hormónmi.

b. Chronická toxicita

Antibiotiká:

Štúdie chronickej toxicity po intramuskulárnom podaní rôznym druhom zistili nefrotoxické a ototoxické účinky pri vyšších dávkach.

Aplikácia do oka:

Po miestnej aplikácii do oka je absorpcia zanedbateľne malá, takže systémové toxické účinky možno sotva predpokladať. Pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky.

Kortikoid:

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o chronickej toxicite u ľudí alebo zvierat. Nie sú známe žiadne symptómy toxicity spojené s kortikoidmi. Výrazné vedľajšie účinky možno očakávať po dlhodobej liečbe dávkami vo vyššie uvedenom rozsahu alebo nad Cushingovým prahom (1,5 mg/deň) (pozri časť 4.8).

c. Mutagénny a karcinogénny potenciál

Antibiotiká:

Extenzívne testy mutagenicity nie sú u gentamicínu zatiaľ dostupné. Predchádzajúce skúmania skončili negatívne. Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách o možnej karcinogenicite.

Kortikoid:

Dostupné výsledky štúdií glukokortikoidov neposkytli dôkaz, že by tieto zlúčeniny mali klinicky relevantné genotoxické vlastnosti.

d. Reprodukčná toxicita

Antibiotiká:

Gentamicín prechádza do placenty. Nízke hladiny prechádzajú aj do materinského mlieka. Hoci sa zatiaľ nevyskytli hlásenia o poškodeniach gentamicínom, je tu potenciálne nebezpečenstvo poškodenia vnútorného ucha a obličiek plodu.

Aplikácia do oka:

Keďže absorpcia po lokálnej aplikácii do oka je zanedbateľná, neočakávajú sa žiadne nežiaduce účinky.

Kortikoid:

Pri pokusoch na myšiach, potkanoch, škrečkoch, králikoch a psoch dexametazón spôsobil rázštep podnebia a v malom rozsahu iné malformácie. Boli pozorované poruchy vo vnútromaternicovom raste.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

biely vazelín
tekutý parafín
vosk z ovčej vlny.

6.2 Inkompatibility

Gentamicín je inkompatibilný s amfotericínom B, heparínom, sulfadiazínom, cefatolínom a kloxacilínom. Súčasná lokálna aplikácia gentamicínu s niektorou z týchto zlúčenín môže spôsobiť viditeľné usadeniny v spojivkovom vaku.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Očná masť Dexa-Gentamicin sa môže používať po dobu 4 týždňov od otvorenia tuby.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba so skrutkovacím uzáverom z polyetylénu.

Tuba s 2,5 g očnej masti, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

URSAPHARM Arzneimittel GmbH, Industriestraße 35, 66129 Saarbrücken, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0352/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. apríla 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2018