**ІНСТРУКЦІЯ**
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Тобринекст комбі**
**(Tobrinext combi)**

***Склад:***
*діючі речовини:* тобраміцин, дексаметазон;
1 г мазі містить тобраміцину сульфат, що еквівалентно тобраміцину 3 мг, та дексаметазону 1 мг;
*допоміжні речовини:* метилпарагідроксибензоат (E 218), пропілпарагідроксибензоат (E 216), парафін рідкий, парафін білий м'який.

**Лікарська форма.** Мазь очна.
*Основні фізико-хімічні властивості:* мазь з однорідною консистенцією, від білого до блідо-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Протизапальні та протимікробні засоби у комбінації. Кортикостероїди та протимікробні засоби у комбінації. Код АТХ S01C A01.

***Фармакологічні властивості.***
*Фармакодинаміка.*
Дексаметазон
Ефективність кортикостероїдів для лікування запальних станів ока добре відома. Кортикостероїди досягають своєї протизапальної дії шляхом пригнічення адгезії молекул до ендотеліальних клітин судин, циклооксигенази I або II та виділення цитокінів. У результаті цього зменшується утворення медіаторів запалення та пригнічується адгезія циркулюючих лейкоцитів до судинного ендотелію, що запобігає їх проникненню у запалені тканини ока. Дексаметазон чинить виражену протизапальну дію зі зменшеною мінералокортикоїдною активністю порівняно з деякими іншими стероїдами та є одним із найбільш сильнодіючих протизапальних засобів.
Тобраміцин
Тобраміцин — високоактивний швидкодіючий бактерицидний антибіотик групи аміноглікозидів, що протидіє як грампозитивним, так і грамнегативним мікроорганізмам. Його механізм дії пов'язаний із пригніченням комплексу поліпептидів та синтезу у рибосомах бактеріальних клітин.
Загалом дія тобраміцину описана *in vitro* шляхом визначення мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК), що визначає активність антибіотика проти кожного виду бактерій. Оскільки МПК тобраміцину дуже низька проти більшості очних патогенних організмів, то він вважається антибіотиком широкого спектра дії. Були встановлені критичні значення МПК, що визначають чутливість або резистентність бактеріальної культури до певного антибіотика. Існуюче критичне значення МПК тобраміцину щодо відповідних видів бактерій враховує властиву чутливість видів, а також максимальну концентрацію та фармакокінетичні значення залежності час/концентрація, виміряні у сироватці крові після перорального застосування. Ці критичні значення, що поділяють мікроорганізми на чутливі та резистентні, використовувалися для визначення клінічної ефективності антибіотиків, що застосовувалися системно. Однак при місцевому застосуванні антибіотика у високих концентраціях безпосередньо на місце інфекції визначення критичних значень не проводились. Більшість мікроорганізмів, які можна було б класифікувати як стійкі з огляду на критичні значення при системному застосуванні, насправді чутливі до місцевого лікування. З метою профілактики є можливість призупинити розвиток таких мікроорганізмів, які спричиняють інфекцію.
Під час клінічних досліджень розчин тобраміцину, що застосовувався місцево, виявився ефективним проти багатьох існуючих штамів патогенних для очей мікроорганізмів у пацієнтів, які брали участь у дослідженнях. Вважається, що деякі з цих патогенних для очей мікроорганізмів є стійкими, з огляду на критичні значення при системному застосуванні. Під час клінічних досліджень було продемонстровано, що тобраміцин є ефективним для лікування поверхневих інфекцій ока, викликаних нижчезазначеними патогенними мікроорганізмами.
Грампозитивні бактерії:
*Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну або резистентні*); *Staphylococcus epidermidis* (чутливі до метициліну або резистентні*); інші коагулазо-негативні види *Staphylococcus*; *Streptococcus pneumoniae* (чутливі до пеніциліну або резистентні*); інші види *Streptococcus*.
* Фенотип резистентності бета-лактамів (тобто метициліну, пеніциліну) не пов'язаний із фенотипом резистентності аміноглікозидів, і обидва не пов'язані з вірулентністю та фенотипами патогенних організмів. Виявлено, що багато стафілококів, стійких до метициліну, є стійкими до тобраміцину та до інших аміноглікозидних антибіотиків. Однак ці стійкі стафілококові культури (як визначено критичними значеннями МПК) зазвичай добре реагують на лікування тобраміцином, що застосовується місцево.
Грамнегативні бактерії:
*Acinetobacter spp.*; *Citrobacter spp.*; *Enterobacter spp.*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella spp.*; *Morganella morganii*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*.
Дослідження чутливості бактерій продемонстрували, що у деяких випадках мікроорганізми, стійкі до гентаміцину, залишаються чутливими до тобраміцину. У значної частини мікрофлори резистентність до тобраміцину ще не розвинулася, однак бактеріальна резистентність може розвинутися під час тривалого застосування.
Можливе виникнення перехресної чутливості до інших антибіотиків групи аміноглікозидів. У разі виникнення підвищеної чутливості при застосуванні лікарського засобу слід припинити його застосування та провести відповідне лікування.

*Фармакокінетика.*
Дексаметазон
Клінічні фармакокінетичні дослідження очної мазі з тобраміцином та дексаметазоном не проводилися. Однак дані дослідження, проведеного з очними краплями, що містять тобраміцин і дексаметазон, показують, що системний вплив дексаметазону після місцевого офтальмологічного застосування низький. Рівні пікових концентрацій у плазмі крові коливаються від 220 до 888 пг/мл (у середньому 555 ± 217 пг/мл) після закапування однієї краплі препарату, що містить тобраміцин і дексаметазон, у кожне око 4 рази на добу послідовно протягом двох днів.
Дексаметазон виводиться з організму шляхом метаболізму. Приблизно 60 % дози виділяється у сечу у вигляді 6-β-гідроксидексаметазону. Незмінений дексаметазон у сечі не був виявлений. Період напіввиведення з плазми відносно короткий — 3–4 години. Дексаметазон приблизно на 77–84 % зв'язується з альбуміном сироватки крові. Кліренс коливається від 0,111 до 0,225 л/год/кг, а об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг. Біодоступність при пероральному застосуванні становить приблизно 70 %.
Тобраміцин
Клінічні фармакокінетичні дослідження очної мазі з тобраміцином та дексаметазоном не проводилися. Однак дослідження, проведені з очними краплями, що містять тобраміцин і дексаметазон, показали, що системний вплив тобраміцину після місцевого офтальмологічного застосування низький. Рівні концентрації тобраміцину у плазмі крові не піддавалися кількісному визначенню у 9 із 12 пацієнтів, які застосовували очні краплі по одній краплі у кожне око 4 рази на добу послідовно протягом двох днів. Найбільший вимірюваний рівень становив 0,25 мкг/мл, що у 8 разів нижче, ніж концентрація 2 мкг/мл, яка, як відомо, знаходиться нижче межі ризику виникнення нефротоксичності.
Тобраміцин активно та екстенсивно екскретується у сечу шляхом гломерулярної фільтрації, головним чином у незміненому стані. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2 години із кліренсом 0,04 л/год/кг та об'ємом розподілу 0,26 л/кг. Зв'язування білка плазми з тобраміцином незначне (< 10 %). Біодоступність при пероральному застосуванні тобраміцину низька (< 1 %).
*Доклінічні дані з безпеки*
Дані зі системної токсичності активних речовин є добре вивченими. Системний вплив тобраміцину при токсичних дозах, які набагато перевищують дозу при місцевому застосуванні в око, може бути пов'язаний із нефротоксичністю та ототоксичністю. Системний вплив дексаметазону може бути пов'язаний з ефектами, що пов'язані з глюкокортикостероїдним дисбалансом. Дослідження токсичності повторних доз очних крапель, що містять тобраміцин і дексаметазон, у кролів виявили системні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами, але навіть у дозах, що істотно перевищують дозу для людини, цей прояв має незначну клінічну релевантність. При застосуванні лікарського засобу Тобринекст комбі у рекомендованих дозах виникнення цих ефектів малоймовірне.
Мутагенність
Дослідження *in vitro* та *in vivo* кожної з діючих речовин мутагенної дії не виявили.
Тератогенність
Тобраміцин проникає крізь плаценту у кровообіг плода та навколоплідні води. Дослідження на тваринах при системному застосуванні вагітним тваринам великих доз тобраміцину під час органогенезу виявили ниркову токсичність та ототоксичність плода. Інші дослідження, які були проведені на щурах та кролях із застосуванням тобраміцину у дозах понад 100 мг/кг/добу при парентеральному введенні (більше ніж у 400 разів за максимальну клінічну дозу), не виявили жодних випадків порушення фертильності або шкідливого впливу на плід.
Під час досліджень на тваринах кортикостероїди мали тератогенний вплив. Застосування в око 0,1 % дексаметазону вагітним кролям призвело до збільшення кількості випадків порушення розвитку плода та затримки внутрішньоутробного розвитку. Затримка розвитку плода та збільшення смертності спостерігалися у щурів при тривалій терапії дексаметазоном.
Тобринекст комбі слід застосовувати під час вагітності тільки тоді, коли потенційна користь від застосування лікарського засобу перевищуватиме потенційний ризик для плода.
Не проводилося жодних досліджень для оцінки канцерогенної дії препарату.

**Клінічні характеристики.**
***Показання.***
Запалення очей у пацієнтів, чутливих до стероїдів, при яких показане застосування кортикостероїдів та існує поверхнева бактеріальна інфекція або ризик розвитку бактеріальної інфекції ока. Ці запальні процеси можуть виникнути після хірургічного втручання (видалення катаракти) або можуть бути спричинені інфекцією, потраплянням в око стороннього тіла або очною травмою.

***Протипоказання.***
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента лікарського засобу.
- Кератит, спричинений вірусом *herpes simplex*.
- Підвищена чутливість до аміноглікозидів.
- Коров'яча віспа, вітряна віспа та інші вірусні інфекції рогівки та кон'юнктиви.
- Грибкові захворювання структур ока або неліковані паразитарні інфекції ока.
- Мікобактеріальні інфекції ока.
- Інфекції або травми, обмежені поверхневим епітелієм рогівки.

Лікарський засіб не слід застосовувати після видалення без ускладнень чужорідного тіла з рогівки ока.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***
Одночасне застосування стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для місцевого застосування збільшує ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки. Супутнє та/або послідовне застосування антибіотиків групи аміноглікозидів (таких як тобраміцин) та інших системних пероральних лікарських засобів або лікарських засобів для місцевого застосування, які мають токсичний (шкідливий) вплив на нервову систему, органи слуху або нирки, може призвести до адитивної токсичності, тому, якщо це можливо, слід уникати такого застосування.
У пацієнтів, які отримували ритонавір, концентрація дексаметазону в плазмі може підвищитися (див. розділ «Особливості застосування»).
Інгібітори CYP3A4 (включаючи ритонавір та кобіцистат) можуть знижувати кліренс дексаметазону, що призводить до підвищення ефектів препарату та пригнічення функції надниркових залоз / синдрому Кушинга. Цієї комбінації слід уникати, якщо тільки користь не переважає над підвищеним ризиком виникнення системних побічних реакцій кортикостероїдів. У такому випадку слід здійснювати моніторинг щодо системних ефектів кортикостероїдів.
Якщо місцево застосовується більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати в останню чергу.

***Особливості застосування.***
Тільки для офтальмологічного застосування.
У деяких пацієнтів можлива підвищена чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. Тяжкість реакцій підвищеної чутливості може варіюватися від локальних ефектів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив'янка, шкірні висипання, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або бульозні реакції. У разі виникнення реакції підвищеної чутливості слід припинити застосування лікарського засобу.
Можливе виникнення перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів. Слід розглянути вірогідність того, що пацієнти з підвищеною чутливістю до тобраміцину при місцевому застосуванні можуть також бути чутливими і до інших аміноглікозидів, які призначаються місцево або системно.
Повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, у пацієнтів, які отримували системну терапію аміноглікозидами. При одночасному застосуванні із системними аміноглікозидами слід бути обережним.
Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору та поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока. У пацієнтів, яким терапію кортикостероїдами застосовують в око тривало, необхідно регулярно та багаторазово контролювати внутрішньоочний тиск. Особливо це є важливим для дітей, оскільки ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, може бути більшим у дітей та з'явитися раніше, ніж у дорослих.
Ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, та/або ризик утворення катаракти, зумовленої застосуванням кортикостероїдів, збільшується у схильних до цього пацієнтів (наприклад, у хворих на цукровий діабет).
Синдром Кушинга та/або пригнічення функції надниркових залоз, пов'язані із системною абсорбцією офтальмологічного дексаметазону, можуть з'явитися після інтенсивної або тривалої безперервної терапії у схильних пацієнтів, включаючи дітей та пацієнтів, які отримували ритонавір. У цих випадках лікування слід припиняти поступово.
Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, вірусної, грибкової або паразитарної інфекцій та завадити виявленню таких інфекцій, маскуючи клінічні ознаки інфекції.
При стійкому утворенні виразок рогівки слід враховувати можливість грибкової інфекції. У разі виникнення грибкової інфекції терапію кортикостероїдами слід припинити.
Тривале застосування антибіотиків, таких як тобраміцин, може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції необхідно розпочати відповідну терапію.
Кортикостероїди для офтальмологічного застосування можуть сповільнювати загоєння ран рогівки. Також відомо, що НПЗП для місцевого застосування уповільнюють або затримують загоєння ран. Одночасне застосування НПЗП для місцевого застосування і стероїдів для місцевого застосування збільшує ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
При наявності захворювань, що призводять до потоншання рогівки або склери, місцеве застосування стероїдів може спричинити перфорацію.
Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування запалення або інфекції ока.
Лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат (E 218) та пропілпарагідроксибензоат (E 216), що можуть спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*
Репродуктивна функція
Дослідження, метою яких була оцінка ефекту тобраміцину та дексаметазону на репродуктивну функцію людини або тварин, не проводилися. Клінічні дані для оцінки ефекту дексаметазону на чоловічу або жіночу репродуктивну функцію обмежені. При застосуванні дексаметазону у щурів, сенсибілізованих до хоріонічного гонадотропіну, не було відзначено небажаних явищ з боку репродуктивної системи.
Вагітність
Дані щодо застосування тобраміцину або дексаметазону вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Після внутрішньовенного введення вагітним жінкам тобраміцин проникає через плаценту плода. При впливі *in utero* тобраміцин не викликає ототоксичність. Тривале або повторне застосування кортикостероїдів під час вагітності асоціюється зі збільшеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку. Слід уважно стежити за появою ознак гіпоадреналізму у немовлят, чиї матері отримували великі дози кортикостероїдів під час вагітності.
Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність після місцевого застосування дексаметазону та системного застосування дексаметазону і тобраміцину.
Не рекомендується застосування лікарсього засобу Тобринекст комбі під час вагітності.
Період годування груддю
Після системного застосування тобраміцин потрапляє у грудне молоко. Дані щодо потрапляння дексаметазону у грудне молоко відсутні. Невідомо, чи потрапляє тобраміцин та дексаметазон у грудне молоко при місцевому офтальмологічному застосуванні. Малоймовірно, що після місцевого застосування лікарського засобу тобраміцин і дексаметазон будуть виявлятись у грудному молоці або будуть викликати клінічні ефекти у новонароджених. Не можна виключати ризику для дитини, яку годують груддю.
Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування з урахуванням користі від годування груддю для дитини та користі від терапії для жінки.
Оскільки багато лікарських засобів потрапляють у грудне молоко, слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування лікарського засобу Тобринекст комбі.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*
Тобринекст комбі, мазь очна, не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час застосування, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***
Для офтальмологічного застосування.
Невелику кількість мазі (смужка довжиною приблизно 1,5 см) слід нанести у кон'юнктивальний мішок (мішки) ураженого ока (очей) до 3 або 4 разів на добу. Частоту застосування лікарського засобу слід поступово зменшувати при поліпшенні клінічних ознак. Потрібно бути уважним та не припиняти терапію передчасно.
Очну мазь можна використовувати на ніч у поєднанні із застосуванням очних крапель, що містять тобраміцин і дексаметазон, протягом дня.
Після застосування мазі рекомендується обережно закрити повіки. Це знижує системну абсорбцію препарату, введеного в око, що зменшує ймовірність виникнення системних побічних ефектів.
Рекомендується постійно контролювати внутрішньоочний тиск.
Застосування дітям
Отримані дані підтверджують безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком від 2 років.
Можливе застосування дітям, яким необхідно провести хірургічне втручання з видалення катаракти.
Застосування при порушеннях функції печінки та нирок
Тобринекст комбі не досліджувався для цієї категорії пацієнтів. Однак через низьку системну абсорбцію тобраміцину та дексаметазону після місцевого застосування необхідності у коригуванні дози немає.
Спосіб застосування
Щоб попередити забруднення наконечника та вмісту туби, необхідно дотримуватись обережності і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь наконечником туби. Тримати тубу щільно закритою.
Як наносити мазь
1. Нахиліть голову назад.
2. Покладіть палець на щоку під оком та обережно відтягніть шкіру донизу так, щоб між очним яблуком і нижньою повікою утворилася V-подібна кишеня.
3. Нанесіть невелику кількість (розміром приблизно з горошину) мазі у V-подібну кишеню. Не допускайте, щоб кінчик тюбика торкнувся ока чи повіки.
4. Подивіться вниз перед тим, як закрити око.

*Діти.*
Безпека та ефективність застосування дітям віком до 2 років не встановлені.
Отримані дані підтверджують безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком від 2 років.

***Передозування.***
Зважаючи на характеристики даного лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не очікується жодного токсичного ефекту як при його застосуванні в офтальмології в рекомендованих дозах, так і при випадковому проковтуванні вмісту туби. У разі передозування лікарського засобу Тобринекст комбі при місцевому застосуванні вимити надлишок мазі з ока (очей) теплою водою.
Ймовірні клінічні ознаки та симптоми передозування лікарського засобу (крапчастий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік) можуть бути подібними до побічних ефектів, що спостерігались у деяких пацієнтів.

***Побічні реакції.***
Під час проведення клінічних досліджень найчастішими побічними реакціями були біль в очах, підвищений внутрішньоочний тиск, подразнення очей та свербіж очей, які виникали у менш ніж 1 % пацієнтів.
Нижче зазначені побічні реакці за результатами клінічних досліджень з очною маззю, що містить тобраміцин і дексаметазон. Частоту оцінювали за такими категоріями: дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 — < 1/10); нечасті (≥ 1/1000 — < 1/100); поодинокі (≥ 10000 — < 1/1000); одиничні (< 1/10000). У межах кожної групи за частотою побічні ефекти представлені в порядку зменшення їх ступеня тяжкості.
Таблиця 1

| Системи органів | Побічні реакції (відповідний термін MedDRA (v.15.1) [Медичний словник для регуляторної діяльності]) |
|---|---|
| Органи зору | Нечасті: підвищення внутрішньоочного тиску, біль в очах, свербіж очей, дискомфорт в очах, подразнення очей.<br>Поодинокі: кератит, алергія очей, затуманення зору, сухість очей, гіперемія очей. |
| Шлунково-кишковий тракт | Поодинокі: дисгевзія. |

За результатами постмаркетингових досліджень були виявлені нижчезазначені побічні реакції.
На підставі представлених даних неможливо розрахувати частоту їх виникнення.
Таблиця 2

| Системи органів | Побічні реакції (відповідний термін MedDRA (v.15.1) [Медичний словник для регуляторної діяльності]) |
|---|---|
| Імунна система | Гіперчутливість, анафілактична реакція |
| Нервова система | Запаморочення, головний біль |
| Органи зору | Набряк повік, еритема повік, мідріаз, підвищена сльозотеча, виразковий кератит, затуманення зору |
| Шлунково-кишковий тракт | Нудота, дискомфорт у шлунку |
| Шкіра та підшкірна клітковина | Висип, набряк обличчя, свербіж, мультиформна еритема |
| Ендокринна система | Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз |

*Опис деяких побічних реакцій*
Тривале застосування кортикостероїдів місцево в око може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору і порушенням поля зору, а також до утворення задньої субкапсулярної катаракти та уповільнення загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»).
Оскільки лікарський засіб містить кортикостероїд, то при наявності захворювань, що призводять до потоншання рогівки або склери, підвищується ризик перфорації, особливо після довготривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»).
Можливий розвиток вторинних інфекцій після застосування комбінацій, що містять кортикостероїди та антимікробні речовини. Грибкові інфекції рогівки особливо активно розвиваються при тривалому застосуванні стероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).
У пацієнтів, яким здійснювали системну терапію із застосуванням тобраміцину, виникали серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність і нефротоксичність.
Деякі побічні реакції, такі як абразія рогівки, погіршення зору, набряк кон'юнктиви, порушення з боку повік, виділення з очей, свербіж повік, кропив'янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, сухість шкіри, спостерігалися під час терапії тобраміцином.
Побічні реакції, такі як кератокон'юнктивіт, забарвлення рогівки, фотофобія, утворення лусочок по краях повік, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік, спостерігалися під час терапії дексаметазоном.
У деяких пацієнтів можлива реакція підвищеної чутливості до аміноглікозидів при місцевому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).
Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

***Термін придатності.***
3 роки.
Після першого відкриття зберігати 28 днів при температурі не вище 25 ºC.

**Умови зберігання.**
Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**
По 5 г мазі у тубі з алюмінієвої фольги з канюлею та пластмасовою кришечкою, що нагвинчується; по 1 тубі в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**
За рецептом.

**Виробник.**
БАЛКАНФАРМА-РАЗГРАД АД / BALKANPHARMA-RAZGRAD AD.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**
Бул. Апрілско вастаніє 68, Разград 7200, Болгарія / 68 Aprilsko vastanie Blvd., Razgrad 7200, Bulgaria.