

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Didermal[®], 0,5 mg/g + 1 mg/g, krem

INN: betametazon, gentamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram krema sadrži 0,5 mg betametazona (u obliku betametazondipropionata) i 1 mg gentamicina (u obliku gentamicin-sulfata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetostearilalkohol i propilenglikol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krem.

Homogen krem, skoro bele do bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Didermal, krem je indikovano za lečenje lokalizovanih kožnih bolesti koje zahvataju malu površinu kože i koje je potrebno lečiti glukokortikoidom jakog dejstva, kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ako nije drugačije propisano, lek Didermal, krem se nanosi na obolelu kožu jedan do dva puta dnevno, a kod dece, jednom dnevno. Kako se stanje poboljšava, učestalost primene se može smanjiti.

Način primene

Tanki sloj leka Didermal, krem treba naneti ravnomerno na zahvaćena područja kože i nežno utrljati.

Tretirano područje kože ne sme činiti više od 10% ukupne površine tela.

Lek Didermal, krem se sme primenjivati kod dece samo u kratkom vremenskom periodu i na malim površinama tela. Ne preporučuje se primena leka Didermal, krem bez pažljivog medicinskog nadzora kod dece mlađe od 12 godina.

Generalno, potreban je povećan oprez kada se deca leče kortikosteroidnim lekovima, jer resorpcija kortikosteroida kroz dečju kožu može biti veća od resorpcije kod odraslih.

Sa lekom Didermal, krem se ne sme primenjivati okluzivni zavoj, zbog mogućeg rizika od resorpcije betametazondipropionata.

Lek Didermal, krem je naročito pogodan za primenu na masnoj koži i za lečenje akutnih promena na koži koje vlaže.

Lek Didermal, mast se primenjuje za suhu kožu.

Trajanje terapije

Terapija ne sme da traje duže od 7 do 10 dana (5 - 7 dana kod dece) zato što lek Didermal, krem sadrži gentamicin.

Čim to bude medicinski opravdano (tj. kada dermatozu više ne treba lečiti glukokortikoidom jakog dejstva ili kada superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin više nije prisutna), treba nastaviti lečenje lekom sa jednom aktivnom supstancom, glukokortikoidom za lokalnu primenu (po mogućstvu slabijeg dejstva) ili antibiotikom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1; kao i preosetljivost na druge glukokortikoide i/ili aminoglikozidne antibiotike.

Lek Didermal, krem je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak 4.6).

Lek Didermal, krem se ne sme koristiti u sledećim slučajevima:

- virusne infekcije, uključujući reakcije na vakcinaciju i varicele;
- tuberkuloza kože i kliničke manifestacije sifilisa na koži;
- virusne infekcije kože (npr. *herpes simplex*, *herpes zoster*);
- rozacea i dermatitis sličan rozacei;
- dermatomikoze;
- oboljenja očiju;
- istovremena sistemska upotreba aminoglikozidnih antibiotika, zbog rizika od toksičnih koncentracija u serumu;
- uznapredovala insuficijencija bubrega;
- odojčad i deca mlađa od 1 godine.

Lek Didermal, krem ne sme se primenjivati u spoljašnji ušni kanal, oči ili na sluzokožu.

Lek Didermal, krem se ne sme primenjivati uz okluzivne zavoje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lekove koji sadrže gentamicin, kao što je lek Didermal, krem, treba odabrati uz oprez za određeno lečenje. Njih treba primenjivati samo kada ne nastane brz odgovor na primenjene antiseptične mere, ako taj odgovor nije dovoljan, ili ako je antiseptična terapija kontraindikovana.

Potreban je poseban oprez ako se lek Didermal, krem nanosi na lice.

Zbog rizika od resorpcije aktivnih supstanci, treba izbegavati dugotrajnu primenu i/ili lečenje velikih površina tela.

Svako neželjeno dejstvo prijavljeno pri sistemske primeni glukokortikoida, uključujući supresiju adrenalne funkcije, može se dogoditi i nakon sistemske resorpcije lokalno primenjenih glukokortikoida. Ovo se posebno odnosi na odojčad i decu.

Sistemska resorpcija lokalno primenjenih glukokortikoida generalno se povećava sa jačinom glukokortikoida, trajanjem terapije, površinom tela koja se leči i kod lečenja intertriginoznih područja kože.

Lokalna primena gentamicina kod kožnih infekcija nosi rizik od pojave alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen, a učestalost individualne senzibilizacije iznosi približno 1,4% i raste. Rizik od senzibilizacije povećava se sa povećanjem dužine trajanja terapije. Dokazana je ukrštena alergijska reakcija između gentamicina i drugih aminoglikozida, kao što su neomicin i kanamicin. Stečena alergija na lokalno primenjen gentamicin isključuje kasniju sistemske primenu kako gentamicina, tako i drugih aminoglikozida (videti takođe odeljke 4.3 i 4.8).

Dugotrajna ili produžena lokalna primena antibiotika na velikim površinama kože ponekad dovodi do preteranog rasta neosetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice. U tom slučaju ili ako se razvije iritacija kože, preosetljivost ili superinfekcija, primenu gentamicina treba prekinuti i primeniti odgovarajuće lečenje.

Sistemska resorpcija lokalno primenjenog gentamicina može biti povećana ako se leči velika površina tela, naročito tokom dužeg vremenskog perioda ili ako postoje oštećenja kože. U ovim slučajevima, posebno kod dece, potreban je oprez s obzirom na mogućnost pojave neželjenih dejstva koja se inače javljaju nakon sistemske primene gentamicina.

Budući da sistemski resorbovani aminoglikozidi dovode do neuromuskularne blokade, neophodan je oprez kod pacijenata sa miastenijom gravis, Parkinsonovom bolešću, drugim stanjima povezanim sa slabošću mišića ili kod osoba koje istovremeno uzimaju druge lekove koji dovode do neuromuskularne blokade.

Prilikom sistemske i lokalne upotrebe kortikosteroida (uključujući intranazalnu, inhalacionu, intraokularnu upotrebu), može doći do pojave vizuelnih poremećaja. Ukoliko kod pacijenta postoje simptomi kao što je zamagljen vid ili drugi vizuelni poremećaji, pacijenta treba uputiti oftalmologu na dalju procenu mogućih uzroka vizuelnih poremećaja, koji mogu uključiti kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koja je prijavljena nakon sistemske i lokalne upotrebe kortikosteroida.

Ne primenjujte lek Didremal, krem za lečenje rana ili *ulcus cruris*-a.

Budući da se među pomoćnim supstancama nalaze parafin beli, meki i parafin, tečni, lečenje anogenitalnog područja lekom Didermal, krem može smanjiti stabilnost kondoma od lateksa. To može narušiti efikasnost kondoma.

Pedijatrijska populacija

Deca su, zbog veće površine kože u odnosu na telesnu masu, osetljivija od odraslih pacijenata na supresiju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, izazvanu lokalno primenjenim glukokortikoidima i na dejstva egzogenih glukokortikoida.

Kod dece lečene lokalnom primenom glukokortikoida, zabeleženi su supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, *Cushing*-ov sindrom, usporen rast, smanjen prirast telesne mase i povišen intrakranijalni pritisak (intrakranijalna hipertenzija). Znaci supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda kod dece uključuju nisku vrednost kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju ispućenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

Lek Didermal, krem ne sme da se primenjuje za lečenje pelenskog dermatitisa. Pelene (naročito plastične) deluju kao okluzivni zavoj i pomažu boljoj resorpciji leka.

Ne preporučuje se primena leka Didermal, krem bez pažljivog medicinskog nadzora kod dece mlađe od 12 godina.

Lek Didermal, krem sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene. Cetostearilalkohol može uzrokovati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis), a propilenglikol može izazvati iritaciju kože.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zbog moguće međusobne inaktivacije, lek Didermal, krem se nikad ne sme primenjivati istovremeno sa drugim dermatološkim lekovima za lokalnu primenu.

Gentamicin nije kompatibilan sa amfotericinom B, heparinom, sulfadiazinom i beta-laktamskim antibioticima (npr. cefalosporinima).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno dostupnih podataka o primeni leka Didermal, krem kod trudnica.

Gentamicin prolazi placentalnu barijeru i postiže merljive koncentracije u fetalnom tkivu i plodovoj vodi. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

U ispitivanjima na životinjama, betametazon je pokazao embriotoksična i teratogena dejstva nakon sistemske i lokalne primene. U ispitivanjima na životinjama sa drugim predstavnicima glukokortikoida, javili su se tipični znakovi embriotoksičnosti i teratogenosti kao što su rascep nepca, deformiteti skeleta, intrauterini zastoj u rastu i letalno dejstvo na embrione. Takođe se pretpostavlja da je povećan rizik od nastanka rascepa nepca fetusa kod ljudi povezan sa sistemskom primenom glukokortikoida tokom prvog trimestra trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da primena subteratogenih doza glukokortikoida tokom gestacije doprinosi povećanom riziku od intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti i/ili metaboličkih bolesti koje se javljaju u odrasloj dobi i trajnim promenama gustine glukokortikoidnih receptora, prometa neurotransmitera i ponašanja.

Zbog toga je kontraindikovana primena leka Didermal, krem u periodu trudnoće (videti odeljak 4.3).

Ukoliko je neophodno primeniti glukokortikoide tokom trudnoće, treba primenjivati supstance kao što su hidrokortizon, prednizon ili prednizolon, zato što ih enzim 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaza (11-β-HSD) u posteljici metaboliše do inaktivnog oblika. Zbog toga posteljica pruža efikasniju zaštitu od tih supstanci nego od većine sintetskih glukokortikoida.

Dojenje

Male količine gentamicina izlučuju se u majčino mleko. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazondipropionata u majčino mleko. Drugi glukokortikoidi se izlučuju u majčino mleko. Zbog toga, tokom dojenja treba izbegavati prekomernu ili dugotrajnu primenu leka Didermal, krem. Treba izbegavati kontakt odojčeta sa lečenim područjima kože.

Plodnost

Ne postoje odgovarajuće studije koje ispituju dejstvo lokalno primenjenih kortikosteroida i gentamicina na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o štetnom uticaju leka Didermal, krem na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pri lokalnoj primeni leka, veoma retko su prijavljena neželjena dejstva, uključujući preosetljivost i promenu boje kože.

Tokom lokalne primene kortikosteroida, naročito uz primenu okluzivnih zavoja, prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Peckanje, svrab, iritacija, suva koža, folikulitis, hipertrichoza, steroidne akne, akneiformni kožni osip, promena pigmentacije kože, (perioralni) dermatitis sličan rozacei, alergijski kontaktni dermatitis, dilatacija malih površinskih krvnih sudova kože, maceracija kože, atrofija kože, strije i miliarija
Infekcije i infestacije	Sekundarne infekcije

Pri lečenju velikih površina kože, pod okluzivnim zavojem ili tokom dugotrajne terapije, mora se imati u vidu mogućnost povećane sistemske resorpcije.

Zamagljen vid (videti odeljak 4.4) je prijavljen prilikom primene kortikosteroida (učestalost pojave ovog neželjenog dejstva je nepoznata).

Pedijatrijska populacija

Deca su, zbog veće površine kože u odnosu na telesnu masu, osetljivija od odraslih pacijenata na supresiju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, izazvanu lokalno primenjenim glukokortikoidima i na dejstva egzogenih glukokortikoida.

Kod dece lečene lokalnim glukokortikoidima zabeleženi su supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, *Cushing*-ov sindrom, usporen rast, smanjen prirast telesne mase i povišen intrakranijalni pritisak (intrakranijalna hipertenzija). Znaci supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda kod dece uključuju nisku vrednost kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju ispučenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

Lokalno primenjen gentamicin može dovesti do poremećaja granulacije rane.

Takođe, gentamicin, čak i pri spoljašnjoj primeni, može ponekad prouzrokovati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, naročito kod ponavljano nanošenja gentamicina na rane velikih površina. Lečenje gentamicinom izazvalo je prolaznu iritaciju kože (eritem i pruritus).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Lek Didermal, krem sme da se primenjuje samo u preporučenoj dozi.

Simptomi predoziranja

Prekomerno ili dugotrajno korišćenje glukokortikoida za lokalnu primenu (hronično predoziranje ili zloupotreba), može da dovede do supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i posledično do sekundarne adrenalne insuficijencije. Nadalje, javljaju se simptomi prekomerne primene glukokortikoida, uključujući *Cushing*-ov sindrom.

Prekomerna ili dugotrajna lokalna primena antibiotika može dovesti do kolonizacije rane gljivicama ili rezistentnim mikroorganizmima.

Terapija

Ako se lek slučajno proguta ili se lokalno primenjuje u prevelikim količinama ili tokom previše dugog perioda, potrebno je odmah obavestiti lekara. Treba započeti odgovarajuće simptomatsko lečenje.

Akutni simptomi hiperkortizma su obično reverzibilni.

Ukoliko je potrebno, treba lečiti poremećaj ravnoteže elektrolita.

U slučaju hronične toksičnosti, preporučuje se postepeno ukidanje glukokortikoida.

U slučaju prekomernog rasta rezistentnih mikroorganizama, potrebno je prekinuti lečenje lekom Didermal, krem i uvesti odgovarajuću terapiju.

FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi, dermatološki preparati; kortikosteroidi jakog delovanja, kombinacije sa antibioticima

ATC šifra: D07CC01

Lek Didermal, krem objedinjuje antiinflamatorno, antipruriginozno i vazokonstriktivno dejstvo betametazona sa baktericidnom aktivnošću gentamicina - antibiotika širokog spektra.

Podaci o betametazonu

Betametazondipropionat je sintetski glukokortikoid za lokalnu primenu.

Betametazon, derivat prednizolona, ispoljava visok stepen glukokortikoidne aktivnosti, uz neznatno mineralokortikoidno dejstvo. Glukokortikoidi za lokalnu primenu, kao što je betametazondipropionat, su zbog svog antiinflamatornog, antipruriginoznog i vazokonstriktivnog dejstva primarno indikovani za lečenje dermatoza osetljivih na glukokortikoide.

Za farmakodinamsko poređenje efikasnosti betametazondipropionata i drugih poznatih fluorisanih glukokortikoida za lokalnu primenu, može se upotrebiti, između ostalih dostupnih metoda, *McKenzie*-jev test vazokonstrikcije. Tako je u jednom testu, betametazondipropionat imao značajno veću stopu bledila ($p < 0,05$) u odnosu na fluocinolonacetonid, fluokortolonkapronat, flumetazonpivalat i betametazonvalerat.

Podaci o gentamicinu

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. On je mešavina strukturno jako sličnih homologa gentamicina C₁, C_{1a} i C₂.

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva gentamicina zasniva se na narušavanju biosinteze proteina putem interakcije sa ribozomalnom RNK i naknadnom ugradnjom pogrešnih aminokiselina do koje dolazi tokom translacije, što rezultira baktericidnim dejstvom.

Odnos farmakokinetičkih i farmakodinamskih osobina (PK/PD)

Efikasnost zavisi od odnosa maksimalne koncentracije na mestu dejstva (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za mikroorganizam.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na gentamicin može biti posledica sledećih mehanizama:

- Enzimaska inaktivacija: enzimska modifikacija molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su zaslužne acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidiltransferaze, od kojih je većina kodirana plazmidnom DNK.
- Smanjena penetracija i aktivno izbacivanje iz ćelije: ovi mehanizmi rezistencije se uglavnom odnose na *Pseudomonas aeruginosa*.
- Promena ciljne strukture: promene unutar ribozoma su mogući uzrok nastanka rezistencije. Ovo se javlja ili usled mutacije ili usled stvaranja metiltransferaze.

Gentamicin generalno pokazuje unakrsnu rezistenciju sa drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Granične vrednosti MIK

Gentamicin je ispitan pomoću serije standardnih razblaženja. Ustanovljene su sledeće minimalne inhibitorne koncentracije za osetljive i rezistentne mikroorganizme:

Granične vrednosti prema Evropskom komitetu za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST)

Mikroorganizam	Osetljiv	Rezistentan
<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
Granične vrednosti koje nisu specifične za vrstu*	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L

*Uglavnom zasnovano na farmakokinetici u serumu.

Ovi podaci se uglavnom zasnivaju na realno postignutim farmakokinetičkim vrednostima u serumu. Međutim, ove granične vrednosti prema EUCAST-u nisu od značaja za lokalno primenjen gentamicin, s obzirom na to da je primena krema/masti dovela do lokalnih koncentracija antibiotika koje su bile 250 do 500 puta veće od ovih graničnih vrednosti. Zbog velike koncentracije antibiotika na ciljnom mestu, rezistencija kod lokalne primene leka Didermal, krem/mast se verovatno neće razviti.

U *in vitro* multicentričnom ispitivanju rezistencije na gentamicin kod mikroorganizama na koži, ustanovljeno je da su svi ispitani izolati *S. aureus* i *S. pyogenes* osetljivi već pri koncentraciji od 128 mg/L. Budući da se formulacijom u obliku krema/masti postižu koncentracije od čak 1000 mg/L, nisu pronađeni sojevi *S. aureus* i *S. pyogenes* koji bi bili rezistentni na gentamicin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetički profil lokalno primenjenih glukokortikoida nakon penetracije kroz kožu sličan je profilu sistemski primenjenih glukokortikoida. Na stepen perkutane resorpcije lokalno primenjenog betametazona utiču mnogi činioci, uključujući vehikulum, stanje epiderma i prisutnost okluzije.

Aktivna supstanca gentamicin može da se primeni parenteralno ili lokalno, a nije pogodna za oralnu primenu, jer je enteralna resorpcija leka minimalna. Lokalno primenjeni antibiotici metabolišu se nakon penetracije kroz kožu prema istom osnovnom obrascu kakav se vidi kod parenteralne primene.

Srednja vrednost maksimalne koncentracije gentamicina od 3,5 do 6,4 mg/L može da se izmeri 30 – 60 minuta nakon intramuskularne primene 1 mg gentamicina/kg telesne mase.

Procenat resorpcije gentamicina kroz kožu nakon lokalne primene formulacije u obliku 0,1% krema na intaktnu kožu približno je 2% primenjenog volumena. Odgovarajuća vrednost za formulaciju u obliku 0,1% masti približno je 0,5%. Iz formulacije u obliku krema prosečno se resorbuje 6,9 mikrograma gentamicina po cm² površine rane, a iz formulacije u obliku masti približno 1,5 mikrograma gentamicina. Ove doze aktivne supstance mogu rezultirati koncentracijama u serumu do 1 mikrogram/mL, što odgovara približno 10% minimalne koncentracije sa toksičnim dejstvom. Nakon lokalne primene gentamicina na opekotine bile su izmerene koncentracije u serumu od 3 do 4,3 mikrograma/mL.

Studije kod ljudi pokazale su da je privremeno smanjenje vrednosti kortizola u plazmi nastupilo samo prilikom primene u količini većoj od 60 g krema/masti dnevno, na veliku površinu tela tokom perioda od 4 nedelje kod ispitanika sa psorijazom ili atopijskim ekcemom.

Distribucija

Glukokortikoidi se u različitom stepenu vezuju za proteine plazme.

Biotransformacija

Glukokortikoidi se uglavnom metabolišu u jetri. Utvrđeno je da su betametazon-17-propionat i 6β-hidroksibetametazon-17-propionat glavni metaboliti.

Zbog značajnog enzimskog mehanizma rezistencije na aminoglikozide, postoje brojni primeri nepotpune, jednostrane i potpune unakrsne rezistencije mikroorganizama na razne aminoglikozidne antibiotike.

Eliminacija

Glukokortikoidi se uglavnom izlučuju putem bubrega. Poluvreme eliminacije gentamicina iznosi približno 2 sata tokom prvih 8 do 12 sati, nakon čega se gentamicin postepeno oslobađa iz dubokih tkiva uz poluvreme eliminacije od 100 do 150 sati. Izlučuje se isključivo putem bubrega - glomerularnom filtracijom u neizmenjenom i biološki aktivnom obliku.

Kada se betametazondipropionat kod glodara primeni intravenski, lek se izlučuje, kao i njegovi metaboliti, u stolici, što znači da se metaboliše u jetri i eliminiše putem žuči.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin može biti ototoksičan i nefrotoksičan.

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija akutne toksičnosti betametazondipropionata ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi prilikom primene u kombinaciji sa gentamicinom u obliku krema/masti.

Betametazondipropionat

Vrsta	Način primene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	oralno	2000
Pacov	oralno	6000

* izračunat kao slobodni betametazon.

Gentamicin

Vrsta	Način primene	LD ₅₀ (mg/kg)
Miš	supkutano	485
	oralno	9050
	intraperitonealno	430

	intravenski	75
Pacov	supkutano	850
	oralno	> 20000
	intraperitonealno	980
	intravenski	19
Kunić	supkutano	1230
	intraperitonealno	1350
	intravenski	81

Hronična toksičnost

Betametazondipropionat

Ispitivanja hronične i subhronične toksičnosti betametazondipropionata pokazala su znake predoziranja glukokortikoidima koji su dozno-zavisni, nakon oralne ili lokalne primene na koži (npr. povećane vrednosti glukoze i holesterola u serumu, smanjenje broja perifernih limfocita, depresija koštane srži, atrofične promene slezine, timusa i nadbubrežne žlezde i smanjenje dobijanja na telesnoj masi).

Gentamicin-sulfat

Dostupan je veliki broj podataka o subakutnoj i hroničnoj toksičnosti sistemski primenjenog gentamicina. Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin može biti ototoksičan i nefrotoksičan. U do sada sprovedenim *in vitro* ispitivanjima gentamicina nije otkriven dokaz o klinički značajnom genotoksičnom potencijalu.

S obzirom na prethodna iskustva, generalno se ne očekuju sistemska neželjena dejstva uz ispravnu lokalnu primenu gentamicina. Primena na ranama velikih površina i dugotrajna primena povezana je sa rizikom od pojave toksičnih koncentracija u serumu usled povećane resorpcije, naročito kod osoba koje istovremeno primaju sistemska terapiju i kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Mutagenost

U prethodnim ispitivanjima, gentamicin i glukokortikoidi nisu pokazali mutagena dejstva. Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja karcinogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, betametazondipropionat je ispoljio teratogeni efekat (npr. rascep nepca, deformitete skeleta, malu telesnu masu, smrtnost embriona). Nisu sprovedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i ispitivanja uticaja na plodnost.

Kod pacova, nakon intramuskularne primene u veoma velikim dozama (75 mg/kg telesne mase) u različitim periodima gestacije, gentamicin je pokazao transplacentalu nefrotoksičnost. Svakodnevna intramuskularna primena gentamicina u dozi od 4 mg/kg telesne mase od 48. do 54. dana gestacije prouzrokovala je privremenu transplacentalu nefrotoksičnost kod zamorčiča. Poznato je da drugi aminoglikozidi mogu prouzrokovati oštećenje unutrašnjeg uha kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Cetostearilalkohol
 Parafin, tečni, laki
 Parafin, beli, meki
 Glicerolmonostearat 40 – 55
 Natrijum-laurilsulfat
 Propilenglikol
 Metilparahidroksibenzoat (E218)
 Propilparahidroksibenzoat (E216)
 Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana. Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je dvostruko lakirana aluminijumska tuba sa gumiranim prstenom na otvoru plašta, zatvorenog grla sa plastičnim zatvaračem od polietilena bele boje sa trnom i navojem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 tuba sa 15 g krema i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD,
Batajnički drum b.b.
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000704103 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.07.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.