

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BELOGENT 0,5 mg/g + 1 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 0,5 mg betametazona u obliku betametazondipropionata i 1 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 gram kreme sadrži 72,0 mg cetilnog i stearilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Krema je bijele boje, homogena bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj je lijek indiciran za ublažavanje upalnih manifestacija dermatoza koje reagiraju na lokalno liječenje kortikosteroidima, kompliciranih sekundarnom infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin ili kod sumnje na takve infekcije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ako nije drukčije propisano, krema se primjenjuje 1-2 puta na dan. Učestalost primjene može se smanjiti tijekom poboljšanja bolesti.

Pedijatrijska populacija

Ako nije drukčije propisano, krema se primjenjuje jednom dnevno.

Način primjene

Za kožu. Kremu se laganim utrljavanjem nanosi u tankom sloju na zahvaćena područja kože. Tretirano područje kože ne bi trebalo biti veće od 10% ukupne površine tijela.

Primjena lijeka u djece mora biti svedena na najkraće moguće vrijeme i na manja područja kože (vidjeti dio 4.4.).

U odnosu na odrasle potreban je općenito veći oprez pri primjeni kortikosteroida u djece zbog moguće povećane apsorpcije ovih tvari kroz kožu djeteta. Također, lijek se ne smije primjenjivati uz okluziju zbog moguće apsorpcije betametazona, kao niti u liječenju pelenskog dermatitisa.

Krema se koristi za masnu kožu, odnosno u liječenju kožnih bolesti pod vlažnim uvjetima.

Trajanje liječenja

Zbog sadržaja gentamicina, liječenje u odraslih ne smije biti dulje od 7-10 dana, a u djece 5-7 dana.

U slučajevima kada je to klinički opravdano (pri određenim dermatozama kada više nema potrebe za primjenom jakih kortikosteroida ili u odsutnosti uzročnika superinfekcije koji je osjetljiv na gentamicin) potrebno je nastaviti s monoterapijom manje potentnim kortikosteroidom ili drugim antibiotikom.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lijek se ne smije primijeniti u osoba preosjetljivih na betametazondipropionat, odnosno na gentamicin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili pak na druge aminoglikozide i kortikosteroide.

Ovaj lijek je također kontraindiciran u osoba preosjetljivih na klorokrezol.

Primjena lijeka je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Lijek je kontraindiciran i u sljedećim slučajevima:

- virusne infekcije, uključujući reakcije na cijepljenje i vodene kozice
- kožni oblici tuberkuloze i sifilisa
- virusne infekcije kože (*herpes simplex*, *herpes zoster*)
- rozacea i dermatitisi nalik rozaceji
- dermatomikoze
- oftalmološke bolesti
- istodobna sustavna primjena aminoglikozida zbog opasnosti od postizanja toksične koncentracije u serumu
- teška bubrežna insuficijencija
- u djece mlađe od godinu dana.

Lijek se ne smije primjenjivati u uho, oko i na sluznicama. Ne smije se primjenjivati ispod okluzivnih zavoja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprez je potreban prilikom primjene ovog lijeka zbog sadržaja gentamicina u sastavu. Potrebno je uočiti neodgovarajući odgovor na antibiotik i definirati slučajeve kada je terapija antibiotikom kontraindicirana.

Oprez je potreban pri primjeni lijeka na lice. Potrebno je izbjegavati dugotrajno liječenje ili primjenu na velikim površinama kože zbog moguće apsorpcije lijeka.

Zabilježene su sustavne nuspojave pri lokalnoj primjeni kortikosteroida, uključujući i smanjenu funkciju nadbubrežne žlijezde, kao posljedice sustavne apsorpcije lijeka. Dojenčad i mala djeca osobito su osjetljivi na ove neželjene reakcije.

Sustavna apsorpcija lokalno primijenjenih kortikosteroida općenito se povećava s njihovom jakošću, vremenom liječenja, opsegom liječene površine tijela, kao i pri liječenju intertriginoznih područja kože.

Primjena gentamicina u liječenju kožnih infekcija nosi rizik od pojave alergijske reakcije. Gentamicin je kontaktni alergen s učestalošću senzibilizacije otprilike 1,4% uz tendenciju porasta. Rizik od alergije povećava se s duljinom trajanja terapije. Zajedno s drugim aminoglikokozidima, kao što su neomicin i kanamicin, gentamicin pripada skupnim alergenima. Alergijska reakcija na lokalno primijenjen gentamicin onemogućava kasniju sustavnu primjenu gentamicina i drugih aminoglikozida (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).

U nekim slučajevima, dugotrajna ili opsežna primjena antibiotika povećava rizik od pojave rezistentnih uzročnika, uključujući i gljivice. U tom slučaju, kao i pri pojavi iritacije kože, alergijske reakcije ili superinfekcije, potrebno je prekinuti liječenje gentamicinom i provesti odgovarajuće terapijske mjere.

Sustavna apsorpcija lokalno primijenjenog gentamicina može biti povećana prilikom primjene na velikoj površini kože, osobito tijekom dugotrajnog liječenja ili ako je koža oštećena. U tim slučajevima potreban

je poseban oprez naročito u djece zbog mogućih nuspojava jednakim onima kao nakon sustavne primjene gentamicina.

Pri sustavnoj apsorpciji postoji vjerojatnost za neuromuskularno inhibicijski učinak aminoglikozida pa se savjetuje oprez u bolesnika s mijastenijom gravis, Parkinsonovom bolešću i drugim poremećajima popraćenim mišićnom slabošću ili u onih koji istodobno uzimaju druge lijekove istog inhibirajućeg učinka.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u liječenju rana i varikoznih ulkusa potkoljenice.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska skupina bolesnika je, u odnosu na odrasle bolesnike, podložnija supresiji hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) osovine izazvanoj topikalnim kortikosteroidima, te drugim učincima egzogenih kortikosteroida, zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu masu.

U pedijatrijskih bolesnika koji su primali topikalne kortikosteroide primijećena je supresija HHN osovine, Cushingov sindrom te intrakranijalna hipertenzija.

Manifestacije adrenalne supresije u pedijatrijskih bolesnika uključuju usporenje rasta u visinu, odgođen porast tjelesne mase, nisku razinu kolesterola u plazmi te izostanak odgovora na stimulaciju s adenokortikotropnim hormonom (ACTH). Manifestacija intrakranijalne hipertenzije uključuje izbočene fontanele, glavobolju te bilateralni papilarni edem.

BELOGENT krema sadrži cetilni i stearylni alkohol

Ovaj lijek sadrži cetilni i stearylni alkohol. Cetilni i stearylni alkohol mogu uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog mogućeg slabijeg djelovanja lijeka, ne preporučuje se istodobna primjena s drugim dermatološkim pripravcima.

Gentamicin ulazi u interakciju s amfotericinom B, heparinom, sulfadiazinom i beta-laktamanskim antibioticima (primjerice, cefalosporini).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o lokalnoj kombiniranoj primjeni betametazona i gentamicina u trudnica. Gentamicin prolazi kroz placentu te se nakuplja u fetalnom tkivu s izmjerenom koncentracijom u amniotskoj tekućini. Reproductivna toksičnost dokazana je u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

U pokusima na životinjama dokazan je embriotoksičan i teratogen učinak nakon sustavne i lokalne primjene betametazona. Rezultati studija na životinjama s ostalim kortikosteroidima pokazuju specifične embriotoksične i teratogene učinke, kao što je rascjep nepca, anomalije skeleta i intrauterini zastoj rasta te povećanu smrtnost embrija. Također postoji mogućnost povećanja rizika od pojave rascjepa usne šupljine u humanih fetusa prilikom sustavne primjene kortikosteroida tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena subteratogene doze kortikosteroida tijekom trudnoće povećava rizik od intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti i/ili metaboličkih bolesti u odrasloj dobi te trajnih promjena u receptorima za kortikosteroide, kao i u prijenosu živčanih signala i ponašanju.

Stoga je primjena ovog lijeka kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju da je primjena kortikosteroida neophodna tijekom trudnoće, potrebno je izabrati one predstavnike skupine, poput hidrokortizona, prednizona i prednizolona, koji se putem 11- β -HSD enzima metaboliziraju u neaktivne metabolite unutar posteljice te stoga imaju veću sigurnost primjene u odnosu na većinu drugih sintetičkih kortikosteroida.

Dojenje

Male količine gentamicina izlučuju se u majčinom mlijeku. Budući da nije poznato može li primjena topičkih kortikosteroida rezultirati dovoljnom sistemskom apsorpcijom da se utvrde mjerljive količine lijeka u majčinom mlijeku, potrebno je donijeti odluku ili o prekidu dojenja ili o prekidu uzimanja lijeka, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

Dojenče ne smije doći u dodir s liječenim područjem kože.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lokalno primjenjenih kortikosteroida i gentamicina na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Lijek nema poznatih štetnih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Pri primjeni ovog lijeka vrlo rijetko su zabilježene reakcije preosjetljivosti i promjena boje kože.

Dolje navedene nuspojave zabilježene su pri primjeni topičkih kortikosteroida, osobito uz primjenu okluzivnih zavoja.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav		Nepoznato
Bolesti kože i potkožnog tkiva		pečenje, svrbež, iritacija, suha koža, folikulitis, hipertrihoza, steroidne akne, akneiformne erupcije, hipopigmentacija, teleangiektazije, dermatitis nalik rozaceji (perioralni), alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije i milijarija
Infekcije i infestacije		sekundarna infekcija kože
Poremećaji oka		zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)

Pri liječenju velikih površina kože, pod okluzivnim zavojem ili tijekom dugotrajnog liječenja, mora se imati u vidu mogućnost povećane sistemske apsorpcije.

Djeca:

Za razliku od odraslih osoba, djeca su osjetljivija na primjenu egzogenih kortikosteroida. Zbog veće površine kože u odnosu na tjelesnu masu djeteta dolazi do obilnije sistavne apsorpcije.

Pri lokalnoj primijeni kortikosteroida u djece je zabilježena supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, Cushingov sindrom, zastoj u rastu, smanjeni prirast u tjelesnoj masi i povišen intrakranijski tlak (hidrocefalus).

Supresija hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u djece manifestira se niskom razinom kortizola u plazmi te nedostatkom odgovora na ACTH stimulaciju.

Intrakranijska hipertenzija manifestira se ispuštenim fontanelama, glavoboljom i bilateralnim edemom papila.

Lokalna primjena gentamicina može otežati granulacijski proces zacjeljivanja rane.

Također, ovakvom primjenom gentamicin može ponekad izazvati ototoksične, nefrotoksične i vestibularne reakcije, osobito pri ponovljenoj terapiji velikih rana. Liječenje gentamicinom izazvalo je u nekim slučajevima prolaznu iritaciju kože (eritem, svrbež).

Klorokrezol u sastavu ovog lijeka može izazvati alergijsku reakciju kože.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Pretjerana ili opsežna primjena lokalnih kortikosteroida (kronično predoziranje ili zlouporaba) može rezultirati supresijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda s posljedičnom sekundarnom adrenokortikalnom insuficijencijom. Nadalje, simptomi koji nastupaju nakon pretjerane primjene kortikosteroida uključuju i Cushingov sindrom.

Pretjerana ili opsežna primjena lokalnih antibiotika može izazvati kolonizaciju rane gljivicama ili rezistentnim uzročnicima.

Liječenje predoziranja

Ako se lijek slučajno proguta ili se lokalno primjenjuje u prevelikim količinama, odnosno tijekom duljeg razdoblja, potrebno je provesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Akutni hiperkortikoidni simptomi obično su reverzibilni.

U određenim slučajevima potrebno je korigirati poremećaj elektrolitske ravnoteže.

U slučaju kronične toksičnosti preporučuje se postupno ukidanje kortikosteroida.

Kod prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama potrebno je prekinuti liječenje te uvesti odgovarajuću terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi-dermatiki - kombinacija jakih kortikosteroida i antibiotika, ATK oznaka: D07CC01

Ovaj lijek kao djelatne sastojke sadrži betametazondipropionat i gentamicin.

Betametazon, sintetski fluorirani adrenokortikosteroid za lokalnu primjenu u dermatologiji, ima jaki protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni učinak. To je sintetski analog prednizolona koji pokazuje visok stupanj kortikosteroidne aktivnosti, uz neznatni mineralokortikoidni učinak. Kortikosteroidi namijenjeni za lokalnu primjenu na koži, uključujući ovdje i betametazondipropionat, pokazuju protuupalni, antiprurički i vazokonstriktorski učinak te se stoga koriste za liječenje određenih dermatoza kod kojih je primjena kortikosteroida opravdana.

Točan mehanizam djelovanja lokalnih kortikosteroida nije poznat, međutim, pretpostavlja se kako je to kombinacija protuupalnog, imunosupresivnog i antiproliferativnog učinka, od kojih je najvažniji upravo nespecifični protuupalni učinak. Kortikosteroidi smanjuju stvaranje, oslobađanje i aktivnost kemijskih medijatora upale (kinina, histamina, liposomskih enzima, prostaglandina). Kako je za početak upalnog odgovora posredovanog spomenutim medijatorima neophodna prisutnost leukocita i makrofaga, kortikosteroidi također inhibiraju i migraciju stanica na mjesto ozljede te smanjuju vazodilataciju i

povećanu permeabilnost krvnih žila u tom području. Taj vazokonstriksijski učinak smanjuje ekstrasvazaciju seruma i nastanak otoka. Kortikosteroidi pokazuju također i imunosupresivni učinak na tip III i tip IV reakcija preosjetljivosti, inhibirajući toksički učinak kompleksa antigen-antitijelo koji se talože u zid krvnih žila uzrokujući kožni alergijski vaskulitis te inhibirajući djelovanje limfokina, ciljnih stanica i makrofaga koji zajedno dovode do reakcije u vidu alergijskog kontaktnog dermatitisa. Osim toga, kortikosteroidi sprječavaju pristup senzibiliziranih T limfocita i makrofaga ciljnim stanicama.

U svrhu usporedbe farmakodinamičke učinkovitosti betametazondipropionata i ostalih poznatih fluoriranih kortikosteroida namijenjenih za lokalnu primjenu, između ostaloga provedeno je i vazokonstriksijsko ispitivanje po McKenzieju. Tako je u jednom ispitivanju utvrđeno da betametazondipropinat pokazuje veći stupanj bljedila ($p < 0,05$) naspram fluokinolonaacetona, fluokortolona i flumetazonpivalata i betametazonvalerata.

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik s izraženim baktericidnim učinkom. Radi se o mješavini strukturno vrlo sličnih homologa – C_1 , C_{1a} i C_2 . Gentamicin inhibira sintezu bjelančevina u bakterijama vežući se za specifični receptorski protein na 30S podjedinici bakterijskih ribosoma te interferira s početnim kompleksom između mRNK i 30S podjedinice, inhibirajući sintezu bjelančevina. Dolazi do krivog očitavanja DNK, radi čega se stvaraju nefunkcionalne bjelančevine. Rezultat navedenog je baktericidan učinak.

Učinkovitost gentamicina ovisi uglavnom o omjeru najviše postignute koncentracije na mjestu djelovanja (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za svakog uzročnika.

Pojava bakterijske rezistencije na gentamicin temelji se na sljedećim mehanizmima:

- enzimska inaktivacija: najčešći mehanizam je enzimska modifikacija molekule aminoglikozida. U ovaj su proces uključeni acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidiltransferaze kodirane uglavnom u plazmidima.
- smanjena prodornost i aktivni izgon: ovaj je mehanizam uglavnom prisutan u sojevima *Pseudomonas aeruginosa*
- promjene određenih struktura: ponekad kao uzrok rezistencije moguća je promjena strukture unutar ribosoma.

Raširena je križna rezistencija između gentamicina i ostalih aminoglikozida.

Primjenom standardiziranih serija razrjeđenja zabilježene su sljedeće MIC vrijednosti za osjetljive i rezistentne bakterije:

Granice Europskog društva za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST)

uzročnik	osjetljiv	rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 4\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 4\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1\text{mg/l}$	$> 1\text{mg/l}$
granice neovisne o soju*	$\leq 2\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$

* vrijednosti uglavnom temeljene na farmakokinetici u serumu

Ovi se podaci prvenstveno temelje na postignutim razinama u serumu. Međutim, za lokalne pripravke gentamicina sadašnje EUCAST vrijednosti nemaju značenja budući da su koncentracije lokalnog antibiotika nakon primjene kreme 250-500 puta veće od ovih granica.

Zbog visokih koncentracija antibiotika na mjestu lokalne primjene mala je vjerojatnost za razvoj otpornosti. Kako bi se utvrdila pojava rezistencije bakterija na gentamicin nakon primjene na kožu, tijekom multicentričnog *in vitro* ispitivanja dokazano je da su svi ispitivani izolati *S. aureus* i *S. pyogenes* bili osjetljivi u koncentraciji od 128 mg/l. Primjenom gentamicina u obliku kreme postižu se koncentracije do 1000 mg/l pa nema uočene rezistencije u sojevima *S. aureus* i *S. pyogenes*.

Prevalencija stečene rezistencije vremenski može varirati ovisno o zemljopisnom položaju i bakterijskom soju. Preporučuje se uvid u lokalne podatke o rezistenciji, osobito u svrhu liječenja teških infekcija. Ako je upitna učinkovitost gentamicina zbog uočene rezistencije u određenom području, osobito u slučaju teških infekcija ili neuspješnog liječenja, potrebno je uključiti mikrobiološku službu i provesti mikrobiološku dijagnostiku s utvrđivanjem uzročnika i njegove osjetljivosti na gentamicin.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika lokalno primijenjenih kortikosteroida nakon apsorpcije kroz kožu slična je onoj nakon sustavne primjene.

Rezultati ispitivanja u ljudi s psorijazom ili atopijskim dermatitisom pokazali su da isključivo lokalna primjena kombinacije betametazondipropionata i gentamicina, u dozi od 60 g dnevno na velikoj površini tijela tijekom 4 tjedna, može izazvati prolazan pad razine kortizola u plazmi.

Gentamicin se kao aktivna tvar može koristiti parenteralno ili lokalno. Za oralne pripravke nema podataka o minimalnoj crijevnoj apsorpciji. Općenito metabolizam lokalno primjenjivanih antibiotika nakon apsorpcije kroz kožu slijedi isti obrazac kao i kod parenteralnih pripravaka.

Nakon lokalne primjene 0,1%-tne kreme apsorpcija gentamicina kroz neoštećenu kožu iznosi otprilike 2% od ukupne primijenjene doze. U slučaju primjene gentamicina na rane, prosječno se iz kreme apsorbira 6,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ površine rane. S ovim pripravkom koncentracija u krvi nije veća od 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, što je otprilike 10% minimalne toksične razine. Kod opekлина, u serumu zabilježene koncentracije lokalno primijenjenog gentamicina iznose od 3-4,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Distribucija

Kortikosteroidi se vežu za bjelančevine plazme u različitim udjelima.

Biotransformacija i eliminacija

Kortikosteroidi se uglavnom metaboliziraju u jetri i izlučuju putem bubrega.

Nakon intravenske aplikacije betametazondipropionata u glodavaca je uočeno da se aktivna tvar i njezini metaboliti izlučuju u izmetu. Naime, u njih se aktivna tvar metabolizira u jetri, a izlučuje putem žuči.

Utvrđeno je da su glavni metaboliti betametazondipropionata betametazon-17-propionat i 6 β -hidroksibetametazon-17-propionat.

Poluvijek gentamicina iznosi otprilike 2 sata tijekom prvih 8-12 sati od njegove primjene, a zatim se sporije raspada s poluvijekom od 100-150 sati iz tkivnih odjeljaka u koja se prethodno raspodijelio. Gentamicin se u nepromijenjenom i biološki aktivnom obliku izlučuje isključivo bubrežima procesom glomerularne filtracije.

Zbog značajno zastupljenog enzimskog mehanizma rezistencije na aminoglikozide, postoji raznolika nepotpuna, jednostrana, ali i paralelna bakterijska rezistencija između različitih aminoglikozidnih antibiotika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Gentamicin je potencijalno ototoksičan i nefrotoksičan, kao i svi aminoglikozidni antibiotici. Pretklinički podaci, prikupljeni na temelju standardnih testova akutnog toksičnog potencijala betametazonadipropionata, upućuju da njegova lokalna primjena u kombinaciji s gentamicinom nije rizična po ljude.

Betametazonadipropionat		
Vrsta	Način primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
miš	oralno	2.000
štakor	oralno	6.000

*izračunato kao slobodan betametazon

Gentamicin

Vrsta	Način primjene	LD ₅₀ (mg/kg)
miš	subkutano	485
	oralno	9.050
	intraperitonealno	430
	intravenski	75
štakor	subkutano	850
	oralno	>20.000
	intraperitonealno	980
	intravenski	19
kunić	subkutano	1.230
	intraperitonealno	1.350
	intravenski	81

Kronična toksičnost

Betametazonadipropionat

Ispitivanja kronične i subkronične toksičnosti betametazonadipropionata indiciranog za oralnu i topičku primjenu, pokazala su pojavu o dozi ovisnih simptoma predoziranja kortikosteroidom (npr., povećana koncentracija glukoze i kolesterola u serumu, smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi, depresija koštane srži, atrofične promjene slezene, timusa i nadbubrežne žlijezde, kao i pad tjelesne mase).

Gentamicinsulfat

Niz podataka o subakutnoj i kroničnoj toksičnosti gentamicina upućuje na sustavne posljedice. Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin je potencijalno ototoksičan i nefrotoksičan. Prethodna *in vitro* ispitivanja s gentamicin pokazala su da nema dokaza o klinički relevantnom genotoksičnom potencijalu.

S obzirom na prethodna iskustva, općenito se ne očekuju sustavne nuspojave uz ispravnu topičku primjenu gentamicina. Rizik od pojave toksičnih koncentracija u serumu mogu se zbog povećane apsorpcije gentamicina očekivati prilikom liječenja rana velikih površina te pri dugotrajnoj primjeni, a osobito pri istodobnoj primjeni sistemske terapije i bubrežnoj insuficijenciji.

Mutagenost

U prethodnim istraživanjima, gentamicin i kortikosteroidi nisu pokazali mutagene učinke. Nema podataka dugotrajnih ispitivanja o njihovom kancerogenom potencijalu.

Reproduktivna toksičnost

Betametazonadipropionat je pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama (npr., rascjep nepca, anomalije skeleta, manja tjelesna masa, povećana smrtnost embrija). Nisu provedena ispitivanja o peri- i postnatalnoj toksičnosti i plodnosti.

U štakora nakon i.m. primjene u vrlo velikim dozama (75 mg/kg) u različitim stupnjevima trudnoće, gentamicin je pokazao transplacentarnu bubrežnu toksičnost.

Također, nakon i.m. primjene 4 mg/kg gentamicina od 48 do 54 dana trudnoće u zamorčica je dokazana kratkotrajna transplacentarna bubrežna toksičnost. Poznato je da aminoglikozidi mogu izazvati oštećenje unutarnjeg uha fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Klorokrezol

Natrijev dihidrogenfosfat hidrat

Fosfatna kiselina

Vazelin, bijeli

Parafin, tekući

Makrogolcetilstearileter

Cetilni i stearilni alkohol

Natrijev hidroksid
Voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

15 g kreme u aluminijskoj tubi s plastičnim zatvaračem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-522868743

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. lipnja 1993.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2019.