

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BETHAGEN® (0,5 + 1) mg/g krema
betametazon, gentamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 g kreme sadrži: betametazona 0,5 mg (u obliku dipropionata) i gentamicina 1,0 mg (u obliku sulfata)

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: cetostearil alkohol i klorkrezol.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Krema bijele boje, homogene konzistencije.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

BETHAGEN krema indicirana je za liječenje lokaliziranih kožnih bolesti, koje zahvataju malu površinu kože i koje zahtijevaju liječenje s glukokortikoidom jakog djelovanja, u stanjima kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako nije drugačije propisano, BETHAGEN kremu treba nanijeti 1-2 puta na dan, a u djece starije od 1 godine, jedanput na dan.

S poboljšanjem stanja, učestalost primjene može se smanjiti.

Način primjene

Dermalna primjena.

Tanki sloj BETHAGEN kreme treba nanijeti na oboljelu površinu kože i nježno utrljati. Liječeno područje kože ne smije činiti više od 10% ukupne površine tijela.

BETHAGEN krema smije se primjenjivati u djece samo tokom kratkog vremenskog perioda i na malim površinama tijela. Općenito je potreban poseban oprez kada se djeca liječe kortikosteroidnim lijekovima, jer apsorpcija kortikosteroida kroz kožu djece može biti veća od apsorpcije u odraslih.

Okluzivni zavoji se ne smiju koristiti istovremeno s BETHAGEN kremom zbog mogućeg rizika od apsorpcije betametazon dipropionata.

BETHAGEN krema je naročito pogodna za primjenu na masnoj koži i liječenje dermatosa koje vlaže.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja BETHAGEN kremom ne smije biti duže od 7 do 10 dana (5 do 7 dana u djece) zato što sadrži gentamicin.

Čim to bude medicinski opravdano (tj. kada dermatozu više ne treba liječiti glukokortikosteroidom jakog djelovanja ili kada superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin više nije prisutna), nastavak liječenja treba se temeljiti na terapiji jednom aktivnom supstancom, glukokortikosteroidom (po mogućnosti topikalnim glukokortikosteroidom slabijeg djelovanja) ili antibiotikom.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1., kao i preosjetljivost na druge glukokortikosteroide ili aminoglikozidne antibiotike.

BETHAGEN krema je kontraindicirana u osoba preosjetljivih na klorkrezol.

Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.

BETHAGEN krema je također kontraindicirana:

- Ako je prisutna tuberkuloza kože i sifilis;
- Ako je prisutna virusna infekcija kože (npr. *herpes simplex*, *herpes zoster*, vodene kozice);
- Ako su prisutne reakcije poslije vakcinacije;
- Ako su prisutni rozacea i dermatitis sličan rozacei;
- Ako je prisutna dermatomikoza;
- Kod bolesti očiju;
- Kod istovremene sistemske primjene aminoglikozidnih antibiotika, zbog rizika od toksičnih koncentracija u serumu;
- Kod uznapredovalog zatajenja bubrega;
- Tokom trudnoće (vidjeti dio 4.6.);
- U djece mlađe od 1 godine.

BETHAGEN krema nije indicirana za primjenu u vanjski ušni kanal, na oči ili sluznice.

Ne smiju se primjenjivati nepropusni okluzivni zavoji.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Lijekove poput BETHAGEN kreme koji sadrže gentamicin treba odabrati s oprezom za određeno liječenje. Smiju se primjenjivati samo ako ne dođe do brzog odgovora nakon primjene antiseptika, ako primjena antiseptika nije dovoljna ili ako je kontraindicirana.

Potreban je poseban oprez ako se BETHAGEN krema nanosi na lice.

Zbog rizika od apsorpcije aktivnih supstanci, treba izbjegavati dugotrajnu primjenu i/ili liječenje velikih površina tijela. Svako neželjeno djelovanje pri sistemske primjeni glukokortikoida, uključujući adrenalnu supresiju, može se dogoditi i pri primjeni topikalnih glukokortikoida nakon sistemske apsorpcije. Preporučuje se posebna pažnja kod ovakvih stanja, naročito u djece.

Sistemska apsorpcija topikalnih glukokortikoida općenito se povećava s jačinom glukokortikoida, trajanjem liječenja, površinom tijela koja se liječi, te kod liječenja intertriginoznih područja kože.

Topikalna primjena gentamicina kod kožnih infekcija povezana je s rizikom od alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen, a učestalost individualne senzibilizacije iznosi približno 1,4% i više. Rizik od senzibilizacije raste sa dužinom trajanja liječenja. Dokazana je unakrsna alergičnost između gentamicina i drugih aminoglikozida, kao što su neomicin i kanamicin. Topikalno stečena alergija na gentamicin isključuje kasniju sistemske primjenu kako gentamicina tako i drugih aminoglikozida (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Dugotrajna ili opsežna primjena topikalnih antibiotika ponekad dovodi do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice. Ukoliko do toga dođe za vrijeme liječenja BETHAGEN kremom ili se razvije iritacija, preosjetljivost ili superinfekcija, primjenu gentamicina treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Sistemska apsorpcija gentamicina koji se primjenjuje topikalno može biti povećana ako se liječi velika površina tijela, posebno tokom dužeg vremenskog perioda ili ako postoji oštećenje kože. U ovim slučajevima mogu se razviti neželjena djelovanja koja se javljaju nakon sistemske primjene gentamicina. Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, posebno u djece.

Budući da sistemski apsorbovani aminoglikozidi imaju efekt neuromuskularne blokade, potreban je oprez u pacijenata s miastenijom gravis, Parkinsonovom bolešću, drugim stanjima povezanim s mišićnom slabošću i u osoba koje istovremeno uzimaju druge lijekove s efektima neuromuskularne blokade.

BETHAGEN krema sadrži cetostearil alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) i klorokrezol koji može uzrokovati alergijske reakcije.

BETHAGEN krema se ne smije nanositi na rane ili ulkuse na nogama.

**Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.**

Pomoćne supstance u BETHAGEN kremi (parafinsko ulje, bijeli vazelin) mogu umanjiti čvrstoću i sigurnost kondoma od lateksa kada se krema primjenjuje istovremeno u genitalnom ili analnom području.

Vizuelni poremećaj može biti prijavljen nakon sistemske i topikalne (uključujući i intranazalnu, inhalatornu i intraokularnu) primjene kortikosteroida. Kod prisutnih simptoma kao što su zamućen vid ili drugi vizuelni poremećaji, treba razmotriti upućivanje pacijenta na oftalmološki pregled u svrhu procjene potencijalnih uzroka vizuelnih poremećaja, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne horioretinopatije (CSHR) koja je bila prijavljivana nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija. Djeca mogu biti podložnija topikalnim kortikosteroidima izazvanoj supresiji hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine i egzogenim kortikosteroidnim učincima, zbog izraženije apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu. U djece liječene topikalnim kortikosteroidima zabilježeni su supresija HPA osovine, Cushingov sindrom, linearno usporenje rasta, odgođeno povećanje tjelesne težine te intrakranijalna hipertenzija. Znaci supresije HPA osovine u djece uključuju nisku razinu kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće međusobne inaktivacije BETHAGEN kremu ne treba primjenjivati istovremeno s drugim dermatološkim lijekovima za topikalnu primjenu.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni BETHAGEN kreme u trudnoća.

Gentamicin prelazi placentalnu barijeru i postiže mjerljive koncentracije u fetalnom tkivu i plodnoj vodi. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

U ispitivanjima na životinjama, betametazon je pokazao embriotoksičnost i teratogenost nakon sistemske i topikalne primjene. U ispitivanjima na životinjama drugih predstavnika glukokortikoida, tipični znakovi embriotoksičnosti i teratogenosti uključivali su rascjep nepca, skeletne deformacije, kao i intrauterino zaostajanje u rastu i smrt embriona. Povećan rizik od rascjepa nepca kod ljudskog fetusa je također povezan sa sistemskom primjenom glukokortikoida u toku prvog tromjesečja trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena subteratogenih doza glukokortikoida tokom trudnoće doprinosi povećanom riziku od intrauterinog zaostajanja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i/ili metaboličkih bolesti te trajnim efektima na gustoću glukokortikoidnih receptora, stopu neurotransmitera i ponašanje.

Zbog toga je BETHAGEN krema kontraindicirana tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Ako je primjena glukokortikoida neophodna tokom trudnoće, treba primjenjivati supstance kao što su hidrokortizon, prednizon ili prednizolon, zato što ih enzim 11-β-HSD u placenti metabolizira do inaktivnog oblika. Zbog toga placenta nudi efikasniju zaštitu od tih supstanci nego od većine sintetskih glukokortikoida.

Dojenje

Male količine gentamicina se izlučuju u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazon dipropionata u majčino mlijeko. Drugi glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Zbog toga, tokom dojenja potrebno je izbjegavati dugotrajno liječenje i primjenu na velike površine kože, zbog rizika od izlučivanja u majčino mlijeko nakon apsorpcije glukokortikoida. Dojenje bi trebalo prekinuti tokom liječenja s kortikosteroidima. Treba izbjegavati dodir djeteta s liječenim područjem kože.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema navedenih podataka.

Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.

4.8. Neželjena djelovanja

Prilikom topikalne primjene lijeka prijavljena neželjena djelovanja uključuju reakcije preosjetljivosti i promjene boje kože.

Neželjena djelovanja su navedena prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, a prema učestalosti su definisana kao vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$) i nepoznata (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Neželjena djelovanja prijavljena pri primjeni topikalnih kortikosteroida, posebno uz primjenu okluzivnih zavoja uključuju:

Klasifikacija organskih sistema	Neželjena djelovanja	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Peckanje, svrbež, iritacija, suha koža, folikulitis, hipertrichoza, steroidne akne, akneiformni kožni osip, promjene pigmentacije kože, (perioralni) dermatitis sličan rozacei, alergijski kontaktni dermatitis, dilatacija malih površinskih krvnih sudova kože, maceracija kože, atrofija kože, strije i miliarija	nepoznata
Infekcije i infestacije	Sekundarne infekcije	nepoznata
Poremećaji oka	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	nepoznata

Ako se primjenjuje okluzivna tehnika i ako je liječenje dugotrajno, potrebno je uzeti u obzir povećanu sistemsku apsorpciju povezanu s liječenjem velikih područja kože.

Pedijatrijska populacija

Zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu, pedijatrijski pacijenti mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine, izazvanu topikalno primijenjenim kortikosteroidom i na djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli. U djece liječene topikalnim glukokortikoidima zabilježeni su supresija HPA osovine, Cushing-ov sindrom, linearno zaostajanje u rastu, odgođeno povećanje tjelesne težine i intrakranijalna hipertenzija. Supresija HPA osovine u djece manifestuje se niskom razinom kortizola u plazmi te izostankom odgovora na ACTH stimulaciju. Intrakranijalna hipertenzija manifestuje se ispućenim fontanelama, glavoboljom i bilateralnim edemom papila.

Topikalna primjena gentamicina može otežati granulacijski proces zarastanja rane.

Također, gentamicin čak i pri vanjskoj primjeni može ponekad izazvati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, naročito pri ponavljanoj primjeni gentamicina na velike rane.

Liječenje gentamicinom izazvalo je prolaznu iritaciju kože (eritem, pruritus).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba.

Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.

4.9. Predoziranje

BETHAGEN krema smije se primjenjivati samo u preporučenoj dozi.

Simptomi predoziranja

Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida (hronično predoziranje ili kriva primjena) može suprimirati hipotalamičko-hipofizno-adrenokortikalnu funkciju, što dovodi do sekundarne adrenokortikalne insuficijencije te može uzrokovati znakove intenzivne primjene glukokortikoida, uključujući i Cushingovu bolest.

Prekomjerna ili dugotrajna topikalna primjena antibiotika može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama i gljivica na lezijama.

Liječenje u slučaju predoziranja

Ako pacijent slučajno proguta BETHAGEN kremu ili primjenjuje lijek u prevelikoj količini ili tokom dužeg vremenskog perioda, potrebno je odmah obavijestiti ljekara.

Indicirano je odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Akutni hiperkortikoidni simptomi su obično reverzibilni.

Ako je potrebno, treba korigovati poremećaj ravnoteže elektrolita.

U slučaju hronične toksičnosti preporučuje se postepeno ukidanje kortikosteroida.

U slučaju prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama potrebno je prekinuti liječenje BETHAGEN kremom te uvesti odgovarajuću terapiju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi jakog djelovanja, kombinacije sa antibioticima.

ATC kod: D07CC01.

BETHAGEN krema objedinjuje održano antiinflamatorno, antipruritičko i vazokonstriktivno djelovanje betametazona s baktericidnom aktivnošću gentamicina - antibiotika širokog spektra.

Betametazon:

Betametazon dipropionat je sintetski glukokortikoid za topikalnu primjenu.

Betametazon, derivat prednizolona, pokazuje visok stepen glukokortikoidne aktivnosti, uz minimalan mineralokortikoidni efekt.

Glukokortikoidi za topikalnu primjenu, kao što je betametazon dipropionat, su zbog svog antiinflamatornog, antipruritičkog i vazokonstriktivnog efekta, primarno indicirani za liječenje dermatoza osjetljivih na glukokortikoide.

Za farmakodinamsko poređenje efikasnosti betametazon dipropionata i ostalih poznatih fluoriranih glukokortikoida za topikalnu primjenu, može se upotrijebiti, između ostalih dostupnih metoda, McKenzijev test vazokonstrikcije. Tako je u jednom testu, betametazon dipropionat imao značajno veći stepen bljedila ($p < 0,05$) u odnosu na fluokinolon acetamid, fluokortolon kapronat, flumetazon pivalat i betametazon valerat.

Gentamicin:

Mehanizam djelovanja

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

Mehanizam djelovanja gentamicina zasniva se na narušavanju biosinteze proteina putem interakcije sa ribozomalnom RNK i naknadnom ugradnjom pogrešnih aminokiselina do koje dolazi tokom translacije. Rezultat ovoga je baktericidno djelovanje.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost gentamicina zavisi uglavnom od omjera najviše postignute koncentracije na mjestu djelovanja (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za mikroorganizam.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na gentamicin temelji se na sljedećim mehanizmima:

- Enzimaska inaktivacija: najčešći mehanizam rezistencije je enzimaska modifikacija molekule aminoglikozida. U ovaj proces su uključeni acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidiltransferaze, od kojih je većina kodirana plazmidnom DNA.
- Smanjena penetracija i aktivno izbacivanje iz ćelije: ovi mehanizmi rezistencije se uglavnom odnose na *Pseudomonas aeruginosa*.
- Promjena ciljne strukture: promjene unutar ribozoma su manje česti uzroci rezistencije.

Gentamicin općenito pokazuje unakrsnu rezistenciju s drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Granične vrijednosti

Gentamicin je ispitan primjenom standardiziranih serija razrjeđenja. Ustanovljene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i rezistentne mikroorganizme:

Granične vrijednosti prema Evropskom komitetu za testiranje osjetljivosti mikroorganizama (engl., *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*)

Mikroorganizam	Osjetljiv	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 vrijednosti neovisne o soju*	≤ 2mg/L	> 4mg/L

* Vrijednosti uglavnom temeljene na farmakokinetici u serumu.

Ovi podaci prvenstveno se temelje na stvarno postignutim farmakokinetičkim vrijednostima u serumu. Međutim, za topikalne preparate gentamicina, ove granične vrijednosti prema EUCAST-u nisu važne, budući da su koncentracije lokalnog antibiotika nakon primjene kreme 250-500 puta veće od ovih graničnih vrijednosti. Zbog velike koncentracije antibiotika na ciljnom mjestu, mala je vjerovatnoća za razvoj rezistencije pri lokalnoj primjeni BETHAGEN kreme.

Kako bi se utvrdila pojava rezistencije bakterija na gentamicin nakon primjene na kožu, tokom multicentričnog *in vitro* ispitivanja dokazano je da su svi ispitivani izolati *S. aureus* i *S. pyogenes* bili osjetljivi već kod koncentracije 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*.

Zbog pažljivog izbora pomoćnih supstanci, bazna podloga u BETHAGEN kremi je hipoalergijska, pruža pojačanu zaštitu zbog pH vrijednosti od približno 5, što odgovara pH vrijednosti zdrave kože, i na taj način potpomaže proces zacjeljenja.

Zbog sadržaja vazelina nakon primjene BETHAGENA gotovo da nema ostataka kreme na koži i spriječeno je njeno prekomjerno sušenje.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Betametazon dipropionat:

Apsorpcija

Nakon apsorpcije kroz kožu, topikalni kortikosteroidi imaju sličnu farmakokinetiku kao i sistemski primijenjeni kortikosteroidi. Stepent percutane apsorpcije topikalnih kortikosteroida određuju mnogi faktori, uključujući i vrstu podloge, integritet epidermalne barijere i primjenu okluzivnih zavoja. Budući da se topikalni kortikosteroidi mogu apsorbovati kroz normalnu, neoštećenu kožu, upala i/ili druge bolesti kože mogu povećati percutanu apsorpciju. Primjena okluzivnih zavoja znatno povećava percutanu apsorpciju topikalnih kortikosteroida.

Ispitivanja u ljudi pokazala su da je privremeni pad koncentracije kortizola u plazmi nastupio samo nakon primjene više od 60 g betametazon dipropionat/gentamicin sulfata na dan na velike površine kože u periodu od 4 sedmice u ispitivanja s psorijazom ili atopijskim ekcemom.

Distribucija, biotransformacija i eliminacija

Kortikosteroidi se vežu za proteine plazme u različitom stepenu. Metaboliziraju se prvenstveno u jetri. Utvrđeno je da su betametazon-17-propionat i 6β-hidroksibetametazon-17-propionat glavni metaboliti. Glukokortikoidi se obično izlučuju putem bubrega. Kada se betametazon dipropionat u glodara primijeni intravenski, izlučuje se, kao i njegovi metaboliti, u stolici, što znači da se metabolizira u jetri i eliminiše putem žuči.

Gentamicin sulfat:

Apsorpcija

Gentamicin se može primijeniti parenteralno ili lokalno. Nije primjenjiv za oralnu upotrebu, jer je enteralna apsorpcija lijeka minimalna.

Procenat apsorpcije gentamicina kroz kožu nakon topikalne primjene formulacije u obliku 0,1% kreme na intaktnu kožu, približno je 2% primijenjene doze. Iz formulacije u obliku kreme prosječno se apsorbuje 6,9 µg gentamicina po cm² površine rane. Ova doza aktivne supstance može dovesti do koncentracija u serumu do 1 µg/mL, što odgovara približno 10% minimalne toksične koncentracije.

Nakon topikalne primjene gentamicina na opekotine, bile su izmjerene koncentracije u serumu od 3 do 4,3 µg /mL.

Distribucija, biotransformacija i eliminacija

Topikalni antibiotici metaboliziraju se nakon prodiranja kroz kožu prema istom osnovnom obrascu kakav se vidi kod parenteralne primjene.

Prosječne maksimalne koncentracije gentamicina od 3,5-6,4 mg/l su izmjerene 30-60 minuta nakon intramuskularne primjene 1 mg gentamicina po kg tjelesne mase. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2 sata tokom prvih 8 do 12 sati, nakon čega se gentamicin postepeno oslobađa iz dubokih odjeljaka uz poluvrijeme eliminacije od 100 do 150 sati. Izlučuje se isključivo bubrežima, glomerularnom filtracijom u neizmijenjenom i biološki aktivnom obliku.

Zbog značajnog enzimatskog mehanizma rezistencije na aminoglikozide, postoje brojni primjeri nepotpune, jednostrane i potpune usporedne rezistencije mikroorganizama na razne aminoglikozidne antibiotike.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

Na temelju konvencionalnih ispitivanja moguće akutne toksičnosti betametazon dipropionata, neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude prilikom primjene u kombinaciji s gentamicinom.

Betametazon dipropionat

Vrsta	Način primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	Oralno	2000
Pacov	Oralno	6000

*Izračunat kao slobodni betametazon

Gentamicin

Vrsta	Način primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	Potkožno	485

Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.

	Oralno	9050
	Intraperitonealno	430
	Intravenski	75
Pacov	Potkožno	850
	Oralno	>20 000
	Intraperitonealno	980
	Intravenski	19
Zec	Potkožno	1230
	Intraperitonealno	1350
	Intravenski	81

Hronična toksičnost

Betametazon dipropionat

Ispitivanja hronične i subhronične toksičnosti betametazon dipropionata pokazala su dozno-ovisne znakove predoziranja glukokortikoidima, nakon oralne ili lokalne primjene na koži (npr. povećane vrijednosti glukoze i holesterola u serumu, smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi, depresija koštane srži, atrofijski efekti na slezenu, timus i nadbubrežne žlijezde i smanjenje dobijanja na tjelesnoj težini).

Gentamicin sulfat

Dostupna je velika količina podataka o subakutnoj i hroničnoj toksičnosti sistemski primijenjenog gentamicina. Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin može biti ototoksičan i nefrotoksičan. U dosad provedenim ispitivanjima gentamicina *in vitro* nije otkriven nikakav dokaz o klinički relevantnoj genotoksičnosti.

Dosadašnja iskustva pokazuju da su nakon propisane topikalne primjene sistemski neželjena djelovanja općenito malo vjerovatna. Primjena na velikim ranama i tokom dugog vremenskog perioda povezana je s rizikom od toksičnih vrijednosti u serumu zbog povećane apsorpcije, posebno u osoba koje istovremeno primaju sistemsku terapiju i u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.

Mutagenost

Gentamicin i glukokortikoidi nisu pokazali mutageno djelovanje u do sada provedenim ispitivanjima. Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, betametazon dipropionat je pokazao teratogenost (npr. rascjep nepca, skeletne deformacije, nisku tjelesnu težinu, smrt embriona). Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i ispitivanja utjecaja na plodnost.

Gentamicin je pokazao transplacentalnu nefrotoksičnost u pacova nakon intramuskularne primjene veoma velikih doza (75 mg/kg tjelesne težine) u različitim periodima gestacije. Svakodnevna intramuskularna primjena gentamicina u dozi od 4 mg/kg tjelesne težine od 48. do 54. dana gestacije uzrokovala je privremenu transplacentalnu nefrotoksičnost u zamoraca. Poznato je da drugi aminoglikozidi mogu izazvati oštećenje unutrašnjeg uha kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Bijeli vazelin
- Cetostearil alkohol
- Parafinsko ulje
- Cetomakrogol 1000
- Dinatrij hidrogenfosfat bezvodni
- Klorkrezol
- Fosfatna kiselina
- Pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nema navedenih podataka.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Aluminijska tuba sa zatvaračem. Tuba sadrži 15 g kreme.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

BETHAGEN (0,5+1) mg/g, 15 g krema: 04-07.3-2-11454/22 od 08.04.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

08.04.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
8.4.2024.**