

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DIDERMAL (0,5 + 1,0) mg / g krem

INN: betametazon, gentamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g krema sadrži: betametazona 0,5 mg (u obliku betametazon-dipropionata) i gentamicina 1,0 mg (u obliku gentamicin-sulfata).

(za ekscipijense vidjeti tačku 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krem.

Krem je homogen, skoro bijele do bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DIDERMAL krem se primjenjuje u liječenju lokalizovanih oboljenja kože koja zahvataju malu površinu kože i koje je potrebno liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja, kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin.

4.2. Doziranje i način primjene

Dermalna upotreba.

Doziranje:

Ako nije drugačije propisano, preparat se u tankom sloju ravnomjerno nanosi na oboljelu kožu od jedan do dva puta dnevno do poboljšanja kliničke slike; kod djece, jedanput na dan. Kako se stanje poboljšava, učestalost primjene se može smanjiti.

Način primjene:

Tanki sloj DIDERMAL krema treba nanijeti na zahvaćena područja kože i nježno utrljati.

Tretirano područje kože ne smije činiti više od 10% ukupne površine tijela.

DIDERMAL krem se smije primjenjivati kod djece samo u kratkom vremenskom periodu i na malim – površinama tijela.

Generalno, potreban je povećan oprez kada se djeca liječe kortikosteroidnim lijekovima, jer apsorpcija kortikosteroida kroz dječiju kožu može biti veća od one kod odraslih.

S ovim lijekom se ne smije primjenjivati okluzivni zavoj, zbog mogućeg rizika od apsorpcije betametazon-dipropionata.

DIDERMAL krem je naročito pogodan za primjenu na masnoj koži i za liječenje akutnih vlažnih promjena na koži.

DIDERMAL mast se primjenjuje na suhu kožu.

Trajanje terapije:

Terapija ne treba da traje duže od 7 do 10 dana (od 5 do 7 dana kod djece) zato što lijek DIDERMAL krem sadrži gentamicin.

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

4.3. Kontraindikacije

DIDERMAL krem je kontraindikovan kod bolesnika preosjetljivih na betametazon-dipropionat, gentamicin ili neku od pomoćnih supstanci u kremu, kao i kod osoba preosjetljivih na druge glukokortikosteroide ili aminoglikozidne antibiotike.

DIDERMAL krem je kontraindikovan tokom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

DIDERMAL krem je takođe kontraindikovan ako:

- su prisutni rosacea i dermatitis sličan rosaceji;
- je prisutna virusna infekcija, uključujući reakcije na vakcine i varicelu;
- je prisutna virusna infekcija kože (npr. *herpes simplex* i *herpes zoster*);

- je prisutna gljivična infekcija kože;
 - su prisutni tuberkuloza kože i sifilis;
 - je u pitanju bolest oka;
 - je u pitanju istovremeno sistemsko liječenje aminoglikozidnim antibioticima, zbog rizika od toksičnih nivoa u serumu;
 - je u pitanju uznapredovala insuficijencija bubrega;
 - su u pitanju odojčad i djeca mlađa od 1 godine.
- DIDERMAL krem nije indikovano za primjenu u slušni kanal, u oči ili na sluznice.
Ne smiju se primjenjivati nepropusni okluzivni zavoji zajedno sa DIDERMAL kremom.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lijekove poput DIDERMAL krema koji sadrže gentamicin treba odabrati s oprezom za određeno liječenje. Primjenjuju se samo ako ne nastane brzi odgovor na antiseptičke mjere, ako taj odgovor nije adekvatan ili ako je antiseptička terapija kontraindikovana.

Zbog rizika od apsorpcije aktivne supstance, potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu i/ili liječenje velikih površina tijela. Svaka neželjena reakcija prijavljena nakon sistemske primjene glukokortikosteroida, uključujući adrenalnu supresiju, može se dogoditi i pri primjeni topikalnih glukokortikosteroida nakon sistemske apsorpcije, posebno kod odojčadi i djece. Ne nanositi preparat ispod pelena, koje takođe doprinose ubrzanoj apsorpciji.

Sistemska apsorpcija topikalnih glukokortikosteroida se povećava sa jačinom doze lijeka, trajanjem terapije, površinom tijela koja se liječi, kao i kod tretiranja intertriginoznih područja kože.

Potreban je poseban oprez ako se DIDERMAL krem nanosi na lice. Lice, češće od drugih dijelova tijela, može ispoljiti atrofične promjene nakon produžene primjene potentnih topikalnih kortikosteroida.

Pri nanošenju lijeka na kožu kapka mora se voditi računa da ne dospije u oko, jer to za posljedicu može imati nastanak glaukoma.

Obustaviti primjenu topikalnog kortikosteroida u slučaju širenja infekcije. Širenje infekcije može nastati usljed efekta kortikosteroida da maskiraju njene kliničke znake. Ukoliko infekcija perzistira, potrebna je sistemska terapija antibioticima.

Topikalna primjena gentamicina kod kožnih infekcija povezana je sa rizikom od alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen, a učestalost individualne senzibilizacije iznosi približno 1,4% i raste. Rizik od senzibilizacije povećava se sa trajanjem terapije. Dokazana je ukrštena senzibilizacija između gentamicina i drugih aminoglikozida, kao što su neomicin i kanamicin. Topikalno stečena alergija na gentamicin isključuje kasniju sistemska primjenu kako gentamicina, tako i drugih aminoglikozida (vidjeti dijelove 4.3. Kontraindikacije i 4.8. Nuspojave).

Dugotrajna ili opsežna primjena topikalnih antibiotika može da dovede do rasta neosjetljivih mikroorganizama, npr. gljivica. Ukoliko do toga dođe za vrijeme liječenja DIDERMAL kremom ili se razvije iritacija, superinfekcija ili senzibilizacija, treba obustaviti nanošenje preparata i sprovesti odgovarajuću terapiju.

Sistemska apsorpcija topikalno primijenjenog gentamicina može biti povećana ako se tretira velika površina tijela, naročito tokom dugog vremenskog perioda ili ako postoji oštećenje kože. U ovim slučajevima se mogu razviti neželjene reakcije koje se javljaju nakon sistemske primjene gentamicina (ototoksičnost i nefrotoksičnost). Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, posebno kod djece. Budući da sistemski apsorbovani aminoglikozidi imaju efekat neuromuskularne blokade, potreban je oprez kod bolesnika sa miastenijom gravis, Parkinsonovom bolesti, drugim stanjima povezanim sa mišićnom slabošću i kod osoba koje istovremeno uzimaju druge lijekove s efektima neuromuskularne blokade.

DIDERMAL krem se ne smije nanositi na rane ili ulkuse na nogama.

Zbog prisustva cetostearilalkohola u lijeku mogu se javiti lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

Konzervansi, metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat mogu izazvati alergijske reakcije, trenutno ili odloženo.

Poremećaji vida

Pri sistemske i topikalne primjene kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što je zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka poremećaja vida, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili

rijetke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (CSHR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Pedijatrijska primjena

Zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu masu djeca mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine, izazvanu topikalno primijenjenim kortikosteroidom, kao i veću osjetljivost na djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli bolesnici. Kod djece liječene topikalnim kortikosteroidima zabilježeni su supresija HPA osovine, *Cushingov* sindrom, linearno usporenje rasta, odloženo povećanje tjelesne mase i intrakranijalna hipertenzija. Znaci supresije HPA osovine kod djece uključuju nizak nivo kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće međusobne inaktivacije, DIDERMAL krem nikad ne treba primjenjivati istovremeno sa drugim dermatološkim preparatima za topikalnu primjenu.

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

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni DIDERMAL krema kod trudnica.

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

U istraživanjima na životinjama, betametazon je pokazao embriotoksičnost i teratogenost nakon sistemske i topikalne primjene. U ispitivanjima na životinjama drugih predstavnika klase lijekova kojoj pripadaju glukokortikosteroidi, tipični znakovi embriotoksičnosti i teratogenosti uključivali su rascjep nepca i deformitete skeleta, intrauterini zastoje u rastu, kao i letalni efekat na embrion. Takođe se pretpostavlja da je povećan rizik od rascjepa nepca kod fetusa ljudi povezan sa sistemskom primjenom glukokortikosteroida tokom prvog trimestra trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da primjena supratrogenih doza glukokortikosteroida tokom trudnoće doprinosi povećanom riziku od zastoja u intrauterinom rastu, pojave kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi i/ili metaboličke bolesti, kao i trajnim efektima na gustinu glukokortikosteroidnih receptora, stopu neurotransmitera i ponašanje.

Stoga je primjena DIDERMAL krema kontraindikovana tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Ako je primjena glukokortikosteroida neophodna tokom trudnoće, treba primjenjivati lijekove poput hidrokortizona, prednizona ili prednizolona, zato što ih enzim 11-β-HSD u posteljici metaboliše do inaktivnog oblika. Stoga posteljica obezbjeđuje efikasniju zaštitu od tih supstanci nego od većine sintetskih glukokortikosteroida.

Dojenje

Male količine gentamicina se izlučuju u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazon-dipropionata, dok se drugi glukokortikosteroidi izlučuju u majčino mlijeko. Stoga, tokom dojenja treba izbjegavati prekomjernu ili dugotrajnu primjenu DIDERMAL krema. Odojče ne smije doći u dodir sa liječenim područjima kože.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

DIDERMAL krem nema uticaja na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Nuspojave

Pri topikalnoj primjeni lijeka DIDERMAL krem, neželjene reakcije su vrlo rijetko prijavljene, a uključuju preosjetljivost i promjenu boje kože. Vidjeti tablicu niže.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, a prema učestalosti su definisane kao veoma česte (≥ 1/10), česte (≥ 1/100 i < 1/10), povremene (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetke (≥ 1/10.000 i < 1/1000), vrlo rijetke (< 1/10.000) i nepoznate (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Neželjene reakcije prijavljene prilikom primjene topikalnih kortikosteroida, naročito uz primjenu okluzivnih zavoja, uključuju:

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pečenje, svrab, nadraženost, suhu kožu, folikulitis, hipertrihozu, steroidne akne, akneiformni kožni osip, promjene pigmentacije kože, (perioralni) dermatitis sličan rozaceji, alergijski kontaktni dermatitis, dilataciju malih površinskih krvnih sudova kože, maceraciju kože, atrofiju kože, strije i miliariju
Infekcije i infestacije	Sekundarne infekcije
Poremećaji oka	Zamućen vid (vidjeti takođe dio 4.4)

Navedene neželjene reakcije su nepoznate učestalosti.

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

Pedijatrijska populacija

Zbog veće apsorpcije usljed veće površine kože u odnosu na tjelesnu masu, pedijatrijski bolesnici mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju HPA osovine izazvanu topikalno primijenjenim kortikosteroidom i na djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli bolesnici. Kod odojčadi pelene mogu djelovati kao okluzivni zavoj.

Kod djece liječene topikalnim kortikosteroidima prijavljeni su supresija HPA osovine, *Cushingov* sindrom, linearno usporenje rasta, odloženo povećanje tjelesne mase i povećan pritisak u mozgu (intrakranijalna hipertenzija). Znakovi supresije HPA osovine kod djece uključuju nizak nivo kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znakovi intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

Topikalna primjena gentamicina može negativno uticati na granulaciju rane.

Gentamicin, čak i kada se primjenjuje spolja, može ponekad prouzrokovati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, naročito kod ponavljano nanošenja gentamicina na velike rane.

Lokalna iritacija (eritem i pruritus) rijetko se javlja nakon topikalne primjene gentamicina. Ovi prolazni znaci iritacije ne zahtijevaju prekid terapije.

Zbog prisustva cetostearil alkohola u lijeku mogu se javiti lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

Konzervansi, metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat mogu izazvati alergijske reakcije, trenutno ili odloženo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka 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 dejstva lijeka, koji se mogu 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 Mladenovica b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije uobičajeno akutno predoziranje prilikom terapije topikalnim preparatima.

Postoji mogućnost akcidentalnog trovanja usljed ingestije krema (kod djece).

DIDERMAL krem se smije primjenjivati samo u preporučenoj dozi.

Simptomi predoziranja

Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida (hronično predoziranje ili pogrešna primjena) može suprimirati hipotalamičko-hipofizno-adrenokortikalnu funkciju što ima za posljedicu sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju, te dovodi do razvoja znakova prekomjerne primjene glukokortikosteroida, uključujući Cushingovu bolest.

Prekomjerna ili dugotrajna topikalna primjena antibiotika može dovesti do prekomjernog rasta gljivica ili neosjetljivih mikroorganizama.

Liječenje

Ako bolesnik slučajno proguta DIDERMAL krem ili primjenjuje lijek u prevelikoj količini ili tokom dužeg vremenskog perioda, potrebno je odmah obavijestiti ljekara.

Indikovano je odgovarajuće simptomatsko liječenje, odnosno mjere za eliminaciju neresorbovanog lijeka, kao što su ispiranje želuca i primjena aktivnog uglja.

Akutni hiperkortikoidni simptomi su obično reverzibilni.

Ako je potrebno, treba liječiti poremećaj ravnoteže elektrolita.

U slučaju hronične toksičnosti preporučuje se postepeno ukidanje kortikosteroida.

U slučaju prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama treba prekinuti liječenje DIDERMAL kremom i uvesti odgovarajuću terapiju.

Ako se desi da pacijent zaboravi dozu, treba primijeniti DIDERMAL krem što prije i zatim nastaviti sa terapijom prema uobičajenom rasporedu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: KORTIKOSTEROIDI, DERMATOLOŠKI PREPARATI

Kortikosteroidi, kombinacije sa antibioticima

Anatomsko terapijska klasifikacija („ATC“): D07CC01

Krem DIDERMAL sadrži kombinaciju kortikosteroida i aminoglikozidnog antibiotika za topikalnu primjenu. DIDERMAL krem objedinjuje antiinflamatorno, antipruritičko i vazokonstriktivno dejstvo betametazona sa baktericidnom aktivnošću gentamicina – antibiotika širokog spektra.

Podaci o betametazonu

Betametazon je sintetski kortikosteroid, za lokalnu primjenu. Betametazon, derivat prednizolona, ima jako glukokortikosteroidno dejstvo i minimalni mineralokortikosteroidni efekat.

Zbog antiinflamatornog, antipruriginoznog, i vazokonstriktivnog dejstva, topikalni preparati poput betametazon-dipropionata primarno su indikovani za liječenje dermatosa osjetljivih na glukokortikosteroide.

Za farmakodinamičko upoređivanje dejstva betametazon-dipropionata i raznih poznatih fluorisanih glukokortikosteroida za topikalnu primjenu, može se upotrijebiti McKenziejev test vazokonstrukcije (pored drugih metoda). U tom testu je betametazon-dipropionat imao značajno višu stopu izbjeljivanja ($p < 0,05$) nego fluocinolon-acetonid, fluokortolon-kapronat, flumetazon-pivalat i betametazon-valerat.

Podaci o gentamicinu

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik širokog spektra. On je mješavina strukturno jako sličnih homologa gentamicina C₁, C_{1a}, C₂. Efikasan je protiv većine bakterija koje su najčešći izazivači infekcija kože.

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 ima baktericidni efekat.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost u osnovi zavisi od odnosa najviše postignute koncentracije na mjestu dejstva (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za mikroorganizam.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na gentamicin može biti posljedica sljedećih mehanizama:

- enzimaska inaktivacija: enzimaska promjena molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su zaslužne acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidil transferaze, od kojih je većina kodirana plazmidnom DNK.
- smanjena penetracija i aktivno izbacivanje iz ćelije: ovi se mehanizmi rezistencije uglavnom odnose na *Pseudomonas aeruginosa*.
- promjena ciljne strukture: promjene unutar ribozoma manje su česti uzroci rezistencije.

Gentamicin generalno pokazuje ukrštenu rezistenciju sa drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Granične vrijednosti

Gentamicin je ispitan pomoću standardnih serijskih razrjeđenja. Ustanovljene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i rezistentne mikroorganizme:

Granične vrednosti prema Evropskom komitetu za ispitivanje osjetljivosti mikroorganizama (EUCAST, eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

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 koje nisu specifične za vrstu*	≤ 2 mg / l	> 4 mg / l

*Uglavnom temeljeno na farmakokinetici u serumu.

Ovi se podaci uglavnom zasnivaju na realno postignutim farmakokinetičkim vrijednostima u serumu. Međutim, ove granične vrijednosti prema EUCAST-u nisu važne za topikalne preparate gentamicina, budući da je primjena krema/masti dovela do lokalnih koncentracija antibiotika koje su bile od 250 do 500 puta više od ovih graničnih vrijednosti. Zbog visoke koncentracije antibiotika na ciljnom mjestu, rezistencija kod lokalne primjene DIDERMAL krema/masti vjerovatno se neće razviti. U *in vitro* multicentričnom ispitivanju rezistencije na gentamicin u mikroorganizama na koži, ustanovljeno je da su svi ispitani izolati *S. aureus* i izolati *S. pyogenes* osjetljivi već kod koncentracije 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.

Krem DIDERMAL ima optimalan pH, pogodnu konzistenciju koja omogućava lako nanošenje i dobar afinitet za kožu koja vlaži. Sama podloga dobro prodire u sve slojeve kože i obezbjeđuje prodor aktivnih komponenti lijeka.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Farmakokinetički profil topikalnih glukokortikosteroida nakon penetracije kroz kožu sličan je profilu sistemskih glukokortikosteroida.

Stepen perkutane resorpcije topikalnih kortikosteroida determinisan je mnogim faktorima, koji podrazumijevaju vrstu podloge, integritet epidermalne barijere, postojanje inflamatornih procesa u koži, upotrebu okluzivnih zavoja.

Topikalni kortikosteroidi mogu penetrirati kroz normalnu, intaktnu kožu i biti resorbovani u sistemsku cirkulaciju. Brzo se distribuiraju u organizmu do svih tkiva. Prolaze placentalnu barijeru i mogu se naći u manjoj količini u majčinom mlijeku.

Aktivna supstanca gentamicin, može se primijeniti parenteralno ili lokalno, a nije pogodna za peroralnu primjenu jer je enteralna resorpcija lijeka minimalna. Topikalni antibiotici se metabolišu nakon prodiranja kroz kožu prema istom osnovnom obrascu kakav se vidi kod parenteralne primjene.

Srednja vrijednost maksimalne koncentracije gentamicina od 3,5 do 6,4 mg / l može se izmjeriti 30–60 minuta nakon intramuskularne primjene 1 mg gentamicina / kg tjelesne mase.

Procenat apsorpcije gentamicina kroz kožu nakon topikalne primjene formulacije u obliku 0,1% krema na intaktnu kožu približno je 2% primijenjenog volumena. Odgovarajuća vrijednost za formulaciju u obliku 0,1% masti približno je 0,5%. Iz formulacije u obliku krema prosječno se apsorbuje 6,9 µg gentamicina po cm² površine rane, a iz formulacije u obliku masti približno 1,5 µg gentamicina. Ove doze aktivne supstance mogu rezultirati koncentracijama u serumu do 1 µg / ml, što odgovara približno 10% minimalne koncentracije sa toksičnim dejstvom. Nakon topikalne primjene gentamicina na opekotine, bile su izmjerene koncentracije u serumu od 3 do 4,3 µg / ml.

Ispitivanja kod ljudi su pokazala da je privremeno sniženje koncentracije kortizola u plazmi nastupilo samo nakon primjene više od 60 g krema / masti na dan na velika područja površine tijela tokom vremenskog perioda od 4 nedjelje kod ispitanika s psorijazom ili atopijskim ekcemom.

Distribucija

Kortikosteroidi se u različitom stepenu vezuju za proteine plazme. Sintetski kortikosteroidi (betametazon) se u manjoj mjeri vezuju za proteine plazme, sporije se metabolišu, imaju duže poluvrijeme eliminacije i veću potentnost u odnosu na endogeni hidrokortizon (kortizol).

Biotransformacija

Glukokortikosteroidi 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 primjeri nepotpune, jednostrane i potpune unakrsne rezistencije mikroorganizama na razne aminoglikozidne antibiotike.

Eliminacija

Glukokortikosteroidi se obično izlučuju putem bubrega i u neznatnoj količini putem žuči. Kada se betametazon-dipropionat kod glodara primjeni intravenski, lijek se izlučuje, kao i njegovi metaboliti, u stolici. Znači da se metaboliše u jetri i eliminiše putem žuči.

Poluvrijeme eliminacije gentamicina iznosi približno 2 sata tokom prvih 8 do 12 sati, nakon čega se gentamicin postepeno oslobađa iz dubokih tkiva uz poluvrijeme eliminacije od 100 do 150 sati. Izlučuje se isključivo bubrežima, glomerularnom filtracijom, u neizmijenjenom i biološki aktivnom obliku.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Akutna toksičnost

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

Na osnovu konvencionalnih ispitivanja moguće akutne toksičnosti betametazon-dipropionata, neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude usljed primjene lijeka DIDERMAL krem.

Betametazon-dipropionat

Vrsta	Put primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	Peroralno	2000
Pacov	Peroralno	6000

*Izračunat kao slobodni betametazon

Gentamicin

Vrsta	Put primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	Potkožno	485
	Peroralno	9050
	Intraperitonealno	430
	Intravenski	75
Pacov	Potkožno	850
	Peroralno	> 20.000
	Intraperitonealno	980
	Intravenski	19
Kunić	Potkožno	1230
	Intraperitonealno	1350
	Intravenski	81

Hronična toksičnost

Betametazon-dipropionat

Ispitivanja hronične i suphronične toksičnosti betametazon-dipropionata su pokazala znake predoziranja glukokortikosteroidima koji zavise od doze, nakon peroralne ili lokalne primjene na koži (*npr.* povećane vrijednosti glukoze i holesterola u serumu, smanjenje broja perifernih limfocita, depresija kosne srži, atrofički efekat na slezinu, timus i nadbubrežne žlijezde, kao i smanjeni dobitak na tjelesnoj masi).

Gentamicin-sulfat

Dostupna je velika količina podataka o subakutnoj i hroničnoj toksičnosti sistemskog gentamicina. Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin može biti ototoksičan i nefrotoksičan. U dosadašnjim sprovedenim ispitivanjima gentamicina *in vitro*, nije otkriven nikakav dokaz klinički važne genotoksičnosti. Dosadašnje iskustvo pokazuje da nakon propisane topikalne primjene, sistemske neželjene reakcije generalno nisu vjerovatne. Primjena na velikim ranama i tokom dugog vremenskog perioda povezana je sa rizikom od toksičnih nivoa lijeka u serumu zbog povećane apsorpcije, posebno kod osoba koje istovremeno primaju sistemsku terapiju i kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Mutagenost

Gentamicin i glukokortikosteroidi nisu pokazali mutageno dejstvo u do danas sprovedenim ispitivanjima. Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja karcinogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, betametazon-dipropionat je pokazao teratogenost (*npr.* rascjep nepca, deformitete skeleta, nisku tjelesnu masu, smrtnost embriona). Nisu sprovedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i ispitivanja uticaja na plodnost. Gentamicin je pokazao transplacentalnu nefrotoksičnost kod pacova nakon intramuskularne primjene vrlo visokih doza (75 mg / kg tjelesne mase) u različitim periodima gestacije. Svakodnevna intramuskularna primjena gentamicina u dozi od 4 mg / kg tjelesne mase od 48. do 54. dana gestacije prouzrokovala je privremenu transplacentalnu nefrotoksičnost kod zamoraca. Poznato je da drugi aminoglikozidi mogu prouzrokovati oštećenje unutrašnjeg uha kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Cetostearil alkohol;
parafin, tečni, laki;
parafin, bijeli, meki;
glicerol monostearat 40–55;
natrijum-laurilsulfat;
propilen glikol;
metil-parahidroksibenzoat (E218);
propil-parahidroksibenzoat (E216);
voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Poslije prvog otvaranja čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, najduže 28 dana.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Aluminijumska tuba zatvorenog grla, lakirana sa spoljašnje i unutrašnje strane, s plastičnim zatvaračem od polietilena sa navojima i trnom.

Tuba sadrži 15 g krema.

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

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**Proizvođač**

GALENIKA a. d. Beograd, Batajnički drum b. b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

GALENIKA a. d. Beograd, Batajnički drum b. b., Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d. o. o., Vidovdanska b. b., Banja Luka, BiH

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

04-07.3-2-3784/21 od 19.11.2021.