

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Triderm (0,5 mg + 10,0 mg + 1,0 mg)/g krema

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram Triderm kreme sadrži 0,5 mg betametazona u obliku betametazon dipropionata, 10 mg klotrimazola i 1 mg gentamicina u obliku gentamicin sulfata.

#### Pomoćna(e) supstanca(e) sa poznatim djelovanjem

Jedan gram Triderm kreme sadrži 72 mg cetostearilnog alkohola, 100 mg propilenglikola, 10 mg benzilnog alkohola.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Glatka, homogena, bijela do bjeličasta krema.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Triderm krema je indicirana za ublažavanje upalnih manifestacija dermatozu koje reaguju na liječenje kortikosteroidima, kompliciranih sekundarnom infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima osjetljivim na sastojke ovog dermatika ili kod sumnje na mogućnost takve infekcije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Tanki sloj Triderm kreme treba nanijeti laganim utrljavanjem na kožu u količini koja je potrebna da se potpuno pokrije oboljeli dio i okolna koža, dva puta dnevno, ujutro i navečer. Za uspješno liječenje, Triderm krema se mora redovno (propisano) primjenjivati.

Trajanje liječenja zavisi od proširenosti i lokalizacije bolesti, te od odgovora bolesnika na liječenje. Trajanje liječenja kod odraslih je ograničeno na 7 do 10 dana zato što lijek sadrži gentamicin.

##### *Pedijatrijska populacija - Djeca (starija od 2 godine) i adolescenti*

Tanki sloj Triderm kreme treba nanijeti na zahvaćenu kožu i lagano utrljati, jedanput dnevno. Primjena na lice, vrat, tjeme, genitalno, rektalno i intertriginozno područje se mora provesti pod ljekarskim nadzorom.

Trajanje liječenja je ograničeno na 5-7 dana.

Primjena Triderm kreme se ne preporučuje u liječenju pelenskog osipa. Ne smije se primjenjivati ispod pelene.

Primjena kod djece se mora provesti uz krajnji oprez i tokom najkraćeg mogućeg vremena (vidi dio 4.4)

##### Način primjene

Za kožu.

Ne smije se koristiti pod okluzivnim zavojem.

Čim je medicinski opravdano (tj. kada dermatozu više ne treba liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja ili kada superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin i/ili klotrimazol više

nije prisutna), nastavak liječenja se treba zasnivati na terapiji jednom aktivnom supstancom, glukokortikoidom (po mogućnosti topikalnim glukokortikoidom slabijeg djelovanja) ili antibiotikom ili antimikotikom.

### 4.3 Kontraindikacije

Triderm krema se ne smije koristiti kod osoba preosjetljivih na betametazon dipropionat, klotrimazol, gentamicin sulfat ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1, kao i na druge kortikosteroide, imidazole i aminoglikozidne antibiotike.

Triderm krema je kontraindicirana tokom trudnoće (vidi dio 4.6).

Triderm krema je kontraindicirana:

- ako je prisutna virusna infekcija, uključujući reakcije na vakcine i vodene kozice (varičela)
- ako su prisutni tuberkuloza kože i sifilis
- ako je prisutna virusna infekcija kože (npr. *herpes simplex*, *herpes zoster*)
- ako su prisutni rozacea i dermatitis sličan rozacei
- kod istovremenog sistemskog liječenja aminoglikozidnim antibioticima, zbog rizika od toksičnih vrijednosti u serumu
- kod uznapredovalog zatajenja bubrega
- kod djece mlađe od 2 godine

Triderm krema se ne smije primjenjivati pod okluzivnim zavojem.

Triderm krema nije za primjenu u slušnom kanalu, na oči ili na sluznicama.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lijekove kao što je Triderm krema koji sadrže gentamicin treba odabrati s oprezom. Oni se smiju koristiti samo ako ne dođe do brzog odgovora na antiseptičke mjere, ako taj odgovor nije dovoljan ili ako je antiseptička terapija kontraindicirana.

Ukoliko za vrijeme liječenja Triderm kremom dođe do iritacije ili se razvije preosjetljivost, liječenje se mora prekinuti i primijeniti odgovarajuća terapija.

Bilo koji neželjeni efekat opažen pri sistemskoj upotrebi kortikosteroida, uključujući adrenalnu supresiju može se ispoljiti i kod primjene topikalnih kortikosteroida posebno kod dojenčadi i djece.

Sistemska apsorpcija topikalnih kortikosteroida ili gentamicina će se povećati ako se liječi velika površina tijela ili se upotrebljavaju okluzivni zavoji, naročito ako je liječenje dugotrajno ili su na koži vidljive ragade.

Treba izbjegavati primjenu gentamicina na otvorene rane ili oštećenu kožu. U tim slučajevima se mogu razviti neželjeni efekti koji se pojavljuju nakon sistemske upotrebe gentamicina (ototoksičnost, nefrotoksičnost). Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, naročito kod dojenčadi i djece.

Topikalna primjena gentamicina kod kožnih infekcija je povezana sa rizikom od alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen sa individualnom učestalošću senzibilizacije od oko 1,4% i više. Rizik od senzibilizacije se povećava sa trajanjem terapije.

Dokazana je unakrsna alergogenost gentamicina i drugih aminoglikozida, kao što su neomicin i kanamicin. Alergija na gentamicin uzrokovana topikalnom primjenom isključuje kasniju sistemsku primjenu gentamicina i drugih aminoglikozida.

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

Budući da sistemski apsorbovani aminoglikozidi imaju efekat neuro-mišićne blokade, potreban je oprez kod bolesnika sa miastenijom gravis, Parkinsonovom bolešću, te drugim stanjima povezanim sa mišićnom slabošću i kod onih koji istovremeno uzimaju druge lijekove sa efektima neuro-mišićne

blokade.

Jaki i umjereno jaki kortikosteroidi se smiju primjenjivati na licu i u genitalnom području uz oprez, ne duže od 5 dana.

Sistemska apsorpcija topikalnih kortikosteroida može izazvati reverzibilnu supresiju hipotalamično-hipofizno-adrenalne ose (HHA) s mogućom glukokortikoidnom insuficijencijom i metaboličkim efektom nakon prestanka liječenja. Kod nekih bolesnika se mogu javiti simptomi Cushingovog sindroma zbog sistemske apsorpcije topikalnih kortikosteroida još za vrijeme liječenja. Bolesnike koji primaju visoke doze jakih topikalnih kortikosteroida na velikoj površini kože treba redovno pratiti i procijeniti potencijalnu supresiju HHA ose. Ukoliko se dokaže supresija HHA ose, treba ili obustaviti primjenu lijeka, smanjiti učestalost primjene ili ga zamijeniti sa slabijim kortikosteroidom. Oporavak funkcije HHA ose je općenito brz i potpun nakon prestanka liječenja. Manje često mogu nastati simptomi ustezanja vezani za prekid primjene steroida, zahtijevajući tada liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Prilikom sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida (uključujući intranazalnu, inhalacionu i intraokularnu) moguća je pojava poremećaja vida. Ukoliko bolesnik ima simptome kao što su zamagljen vid ili neke druge poremećaje vida, trebalo bi ga uputiti da zatraži preporuku oftalmologa radi procjene mogućih uzroka poremećaja vida. Ti poremećaji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (CSCR), koji su bili zabilježeni nakon sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida.

#### Pedijatrijska populacija

Trajanje liječenja kod djece je ograničeno na 5-7 dana.

Primjena Triderm kreme se ne preporučuje u liječenju pelenskog dermatitisa. Primjena ispod pelena (naročito plastičnih pelena) pojačava reapsorpciju jer pelene djeluju kao okluzivni zavoj, zbog čega se Triderm krema ne smije primjenjivati ispod pelene.

Zbog veće apsorpcije usljed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu djeca mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamično-hipofizno-adrenalne ose i djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli bolesnici.

Kod djece liječene topikalnim kortikosteroidima zabilježeni su supresija hipotalamično-hipofizno-adrenalne ose, Cushingov sindrom, linearno usporenje rasta, odgođeno povećanje tjelesne težine te intrakranijalna hipertenzija. Znaci adrenalne supresije kod djece uključuju nizak nivo kortizona u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

#### Triderm krema sadrži cetostearilni alkohol, propilenglikol i benzilni alkohol

Triderm krema sadrži cetostearilni alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (kontaktni dermatitis).

Triderm krema sadrži 100 mg propilenglikola u jednom gramu kreme, što može uzrokovati iritaciju kože.

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati na područjima kože s otvorenim ranama ili velikim kožnim oštećenjima (npr. opekotine).

Triderm krema sadrži 10 mg benzilnog alkohola u jednom gramu kreme, što može uzrokovati alergijske reakcije ili blagu lokalnu iritaciju.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog mogućnosti međusobne inaktivacije, Triderm krema se ne smije primjenjivati istovremeno sa drugim dermatološkim lijekovima za topikalnu primjenu.

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

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala teratogene efekte nakon topikalne primjene jakih kortikosteroida.

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja teratogenih efekata kod trudnica nakon topikalne primjene kortikosteroida.

Aminoglikozidi prolaze kroz placentu i mogu uzrokovati oštećenja fetusa nakon majčine primjene u trudnoći. Postoje izvještaji o potpunoj, ireverzibilnoj, obostranoj, kongenitalnoj gluhoći kod djece čije su majke tokom trudnoće primale aminoglikozide, uključujući gentamicin. Nema odgovarajućih podataka o primjeni topikalnog gentamicina kod trudnica.

Za klotrimazol ne postoje odgovarajući podaci o primjeni kod trudnica. Zbog toga je Triderm krema kontraindicirana tokom trudnoće (vidi dio 4.3).

#### Dojenje

Male količine gentamicina se izlučuju u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazon dipropionata i klotrimazola u majčino mlijeko. Drugi glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko.

Triderm krema se ne smije primjenjivati tokom dojenja. Dojenče ne smije doći u dodir sa područjima kože koja se liječe.

#### Plodnost

Dostupni su nedovoljni klinički podaci koji se odnose na plodnost za lijek Triderm krema.

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Triderm krema ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

### **4.8 Neželjeni efekti**

Neželjeni efekti su navedeni u tabelama prema organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kod primjene Triderm kreme, prijavljeni su neželjeni efekti navedeni u Tabeli 1.

**Tabela 1.**

<b>Organski sistem (prema MedDRA-i)</b>	<b>Triderm krema (kombinacija betametazon dipropionata, klotrimazola i gentamicin sulfata)</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo rijetko	promjena boje kože, pečenje, eritem, eksudacija, pruritus
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b> vrlo rijetko	hipohromija

Kod primjene samog klotrimazola na kožu, prijavljeni su neželjeni efekti navedeni u Tabeli 2.

**Tabela 2.**

<b>Organski sistem (prema MedDRA-i)</b>	<b>Klotrimazol (primjena na kožu) u monoterapiji</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> nepoznato	bockanje, mjehurići na koži, guljenje kože, urtikarija i opća iritacija kože
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> nepoznato	edem

Kod primjene samog gentamicina prijavljeni su neželjeni efekti navedeni u Tabeli 3.

**Tabela 3.**

<b>Organski sistem (prema MedDRA-i)</b>	<b>Gentamicin (primjena na kožu) u</b>
---	--

	<b>monoterapiji</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
nepoznato	prolazna iritacija kože, fotosenzibilizacija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
nepoznato	ototoksičnost*
<b>Poremećaji bubrežnog i mokraćnog sistema</b>	
nepoznato	nefrotoksičnost*

\*mogu se javiti kod dugotrajne primjene, primjene na velikoj površini kože ili na oštećenoj koži zbog sistemske toksičnosti gentamicina.

Kod primjene kortikosteroida na kožu, posebno kod korištenja okluzivnih zavoja, prijavljeni su neželjeni efekti navedeni u Tabeli 4.

**Tabela 4.**

<b>Organski sistem (prema MedDRA-i)</b>	<b>Kortikosteroidi (primjena na kožu) u monoterapiji</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
nepoznato*	pečenje, osjećaj svraba, iritacija, suha koža, hipertrichoza, akneiformne erupcije, hipopigmentacija, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije, miliarija
<b>Infekcije i infestacije</b>	
nepoznato*	folikulitis, sekundarne infekcije
<b>Poremećaji oka</b>	
nepoznato	zamagljen vid (vidi također dio 4.4)

\*učestalost se povećava kod dugotrajne primjene, primjene na velikoj površini kože i kod korištenja okluzivnih zavoja.

#### Pedijatrijska populacija

Kod djece liječene topikalnim kortikosteroidima, zabilježeni su supresija hipotalamično-hipofizno adrenalne ose (HHA), Cushingov sindrom, linearni zastoj u rastu, odgođeno dobivanje na težini i intrakranijalna hipertenzija. Manifestacije adrenalne supresije kod pedijatrijskih bolesnika uključuju nizak nivo kortizola i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Intrakranijalna hipertenzija manifestira se izbočenjem fontanele, glavoboljama i obostranim edemom papile.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u 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](http://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 bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

**Simptomi:**

Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida može suprimirati hipofizno-adrenalnu funkciju što rezultira sekundarnom adrenalnom insuficijencijom te dovodi do razvoja znakova hiperkortizma, pa i Cushingovog sindroma.

Primjenom klotrimazola označenog radioaktivnim izotopom  $^{14}\text{C}^{**}$  na intaktnu ili oboljelu kožu pod okluzivnim zavojem tokom šest sati nisu utvrđene mjerljive količine radioizotopa u humanom serumu (najniža mjerljiva vrijednost je iznosila 0,001 mikrograma/ml) pa je predoziranje nakon lokalne primjene klotrimazola malo vjerovatno.

Ne očekuje se da će pojedinačno predoziranje gentamicinom dovesti do nastanka simptoma. Prekomjerna ili dugotrajna primjena gentamicina na kožu može dovesti do pogoršanja lezije zbog prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama.

**Liječenje:**

Indicirano je odgovarajuće simptomatsko liječenje. Akutni hiperkortikoidni simptomi su obično reverzibilni. Ako je potrebno, treba korigovati poremećaj elektrolitske ravnoteže. U slučaju hronične toksičnosti preporučuje se postepeno ukidanje kortikosteroida.

U slučaju prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama, treba prekinuti primjenu Triderm kreme i propisati odgovarajuće liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi-dermatici; Kortikosteroidi jaki, ostale kombinacije  
ATC klasifikacija: D07XC01.

Triderm krema objedinjuje antiinflamatorno, antipruritičko i vazokonstriktivno djelovanje betametazon dipropionata, sa širokim spektrom antifungalnog djelovanja klotrimazola i sa širokim spektrom antibiotskog djelovanja gentamicin sulfata.

#### Osobine betametazona

Betametazon dipropionat je sintetski glukokortikoid za lokalnu primjenu.

Betametazon, derivat prednizolona, ima jako glukokortikoidno djelovanje i samo minimalni mineralnokortikoidni efekat. Zbog svog antiinflamatornog, antipruritičkog i vazokonstriktivnog djelovanja, topikalni glukokortikoidi kao što je betametazon dipropionat su primarno namijenjeni za liječenje dermatoza osjetljivih na glukokortikoide.

#### Osobine gentamicina

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik.

Mehanizam djelovanja gentamicina se zasniva na narušavanju biosinteze proteina putem interakcije sa ribozomskom RNK što posljedično dovodi do pogrešne ugradnje aminokiselina do koje dolazi tokom translacije, što ima baktericidno djelovanje.

Gentamicin općenito pokazuje unakrsnu rezistenciju sa drugim aminoglikozidnim antibioticima. Zbog značajnog enzimatskog mehanizma rezistencije na aminoglikozide, postoje brojni primjeri nepotpune, jednostrane i potpune paralelne rezistencije mikroorganizama na razne aminoglikozidne antibiotike.

---

\*\*šest sati nakon primjene kreme ili rastvora sa 1% radioaktivnog klotrimazola na intaktnu ili kožu s akutnom upalom, koncentracija klotrimazola kretala se od 100 mikrograma/cm<sup>3</sup> u stratum corneum do 0,5 do 1 mikrogram/cm<sup>3</sup> u stratum reticulare i 0,1 mikrogram/cm<sup>3</sup> u subkutisu. Nisu utvrđene mjerljive količine radioaktivnosti (0,001 mikrogram/ml) u serumu unutar 48 sati nakon primjene pod okluzivnim zavojem sa 0,5 ml rastvora ili sa 0,8 g kreme.

Bakterije osjetljive na gentamicin uključuju osjetljive sojeve *Staphylococcus aureus* (koagulaza pozitivni, koagulaza negativni i neki sojevi koji proizvode penicilinazu) te gram negativne bakterije kao što su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* i *Klebsiella pneumoniae*.

#### Osobine klotrimazola

Pretpostavlja se da klotrimazol djeluje na ćelijsku membranu gljivica uzrokujući istjecanje ćelijskog sadržaja. Klotrimazol se pokazao efikasnim kod sljedećih kožnih infekcija:

- tinea pedis, tinea cruris i tinea corporis koje uzrokuju *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum canis*
- kandidijaza koje uzrokuje *Candida albicans*
- tinea versicolor koju uzrokuje *Malassezia furfur* (*Pityrosporum obiculare*).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

#### Apsorpcija

Penetracija u kožu lokalno primijenjenih kortikosteroida preduslov je njihovog djelovanja, međutim, to istovremeno omogućava i njihovo sistemsko djelovanje.

Praćenjem apsorpcije betametazona tokom liječenja različitih dermatoza uočeno je da se apsorbuje i do 14% primijenjene doze. Na eksperimentalnim životinjama (štakori, miševi) pokazano je da se oko 10% betametazon dipropionata apsorbuje nakon njegove primjene na neoštećenu kožu, a nakon odstranjenja stratum korneuma apsorpcija iznosi oko 90%.

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

Aktivna supstanca gentamicin se može primijeniti parenteralno ili lokalno, a nije pogodna za peroralnu primjenu jer je enteralna apsorpcija lijeka minimalna. Topikalni antibiotici se metaboliziraju 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 se može izmjeriti 30-60 minuta nakon intramuskularne primjene 1 mg gentamicina/kg tjelesne težine.

Postotak apsorpcije gentamicina kroz kožu nakon topikalne primjene formulacije u obliku 0,1% kreme na intaktnu kožu je približno 2% primijenjenog volumena. Odgovarajuća vrijednost za formulaciju u obliku 0,1% masti je približno 0,5%. Iz formulacije u obliku kreme prosječno se apsorbuje 6,9 mikrograma gentamicina po cm<sup>2</sup> 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 djelovanjem. Nakon topikalne primjene gentamicina na opekotine bile su izmjerene koncentracije u serumu od 3 do 4,3 mikrograma/ml.

Klotrimazol se slabo apsorbuje preko kože. Nakon primjene 1% kreme klotrimazola na intaktnu kožu pod okluzivnim zavojem kod ljudi apsorpcija je zanemarivo mala. Najviše lijeka ostaje u epidermisu (posebno *stratum corneum*), manje ulazi u dermis, a vrlo malo penetrira dublje potkožno. Tako postignute koncentracije u *stratum corneum* slične su minimalnoj inhibitornoj koncentraciji za većinu dermatofita.

#### Distribucija

Glukokortikoidi se vežu za proteine plazme u različitom stepenu. Oko 65% betametazona se veže reverzibilno za proteine plazme. Raspoređuje se dobro po svim organima (volumen distribucije je 1,4 l/kg).

#### Biotransformacija

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

Klotrimazol se u tijelu metabolizira, a u urinu se može dokazati više neaktivnih metabolita. Klotrimazol je induktor mikrosomalnih enzima u jetri (citohrom P450, oksidaze miješane funkcije) tako da ubrzava svoj vlastiti metabolizam kao i metabolizam drugih lijekova.

#### Eliminacija

Najveća količina gentamicina se izlučuje glomerularnom filtracijom u nepromijenjenom i biološki aktivnom obliku. Oko 70% apsorbirane doze dospije u urin tokom 24 sata. Mala količina se izlučuje bilijarnim sistemom. Kod odraslih poluživot izlučivanja iznosi 2-3 sata (kod djece 3-11 sati) i to veoma zavisi od funkcije bubrega. Tako kod bolesnika s oštećenjem bubrega poluživot može biti i preko 24 sata. Gentamicin kao i ostali aminoglikozidi se mogu akumulirati u organizmu i to naročito u bubregu.

Poluvrijeme izlučivanja betametazona iznosi 5,6 sati. Dva glavna metabolita betametazon dipropionata su betametazon-17-propionat i 6-beta-hidroksibetametazon-17-propionat.

Dva dana nakon primjene na kožu, oko 90% apsorbiranog betametazon dipropionata se izluči iz organizma (ostatak najvećim dijelom zaostaje u probavnom sistemu i bubregu). Budući da su visoke koncentracije prisutne u fecesu to ukazuje da se betametazon dipropionat pretežno metabolizira u jetri te izlučuje putem žuči. Samo oko 5% se izlučuje fecesom.

U urinu se pojavljuje manje od 0,5% klotrimazola apliciranog na intaktnu kožu pod okluzivnim zavojem. Daleko najveći dio klotrimazola se eliminiše iz organizma fecesom nakon izlučivanja putem žuči.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Akutna toksičnost

Kao i svi aminoglikozidni antibiotici, gentamicin može biti ototoksičan i nefrotoksičan. Na osnovu konvencionalnih ispitivanja moguće akutne toksičnosti betametazon dipropionata, pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude kod primjene Triderm kreme.

#### Hronična toksičnost

##### *Betametazon dipropionat*

Ispitivanja hronične i subhronične toksičnosti betametazon dipropionata pokazala su znakove predoziranja glukokortikoidima koji ovise o dozi, nakon peroralne ili kožne primjene (npr. povećane vrijednosti glukoze i holesterola u serumu, smanjenje broja perifernih limfocita, depresija koštane srži, atrofijsko djelovanje na slezenu, timus i nadbubrežne žlijezde te smanjeni dobitak na tjelesnoj težini).

##### *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 dosad provedenim ispitivanjima gentamicina *in vitro* nije otkriven nikakav dokaz klinički važne genotoksičnosti.

Dosadašnje iskustvo pokazuje da nakon propisane topikalne primjene sistemski neželjeni efekti općenito nisu vjerovatni. Primjena na velikim ranama i tokom dugog perioda je povezana sa rizikom od toksičnih vrijednosti u serumu zbog povećane apsorpcije, naročito kod osoba koje istovremeno primaju sistemsku terapiju i kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### Mutagenost

Gentamicin, glukokortikoidi i klotrimazol nisu pokazali mutageno djelovanje u dosad provedenim ispitivanjima.

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, betametazon dipropionat je nakon intramuskularne primjene pokazao teratogenost (npr. rascijep nepca, deformitete kostura, malu tjelesnu težinu, smrtnost embriona). Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i ispitivanja uticaja na plodnost topikalne primjene.

Gentamicin je pokazao transplacentarnu nefrotoksičnost kod štakora nakon intramuskularne primjene vrlo visokih 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 je uzrokovala privremenu transplacentarnu nefrotoksičnost kod zamoraca. Poznato je da drugi aminoglikozidi mogu uzrokovati oštećenje unutrašnjeg uha kod fetusa.

Klotrimazol je pri oralnoj dozi od 50-120 mg/kg kod štakora i miševa pokazao embriotoksični potencijal, poteškoće parenja, smanjeni broj potomaka, smanjeni broj potomaka sposobnih za život, te sniženo preživljavanje nakon odbića. Pri oralnoj dozi do 200 mg/kg na dan nisu opaženi efekti na embrion ili teratogeni efekti kod skotnih miševa, štakora ili kunića.

Apsorpcija klotrimazola ili njegovih metabolita je minimalna nakon jedne topikalne aplikacije na kožu ili vaginalnu mukozu. Zbog toga se kod topikalne primjene klotrimazola ne očekuju sistemska toksičnost, poteškoće plodnosti, embriotoksičnost ili teratogenost.

#### Kancerogenost

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti gentamicina i betametazon dipropionata. U ispitivanju gdje je štakorima oralno davan klotrimazol tokom 18 mjeseci nije pokazan kancerogeni efekat.

Prema podacima iz literature kombinacija betametazon dipropionata, klotrimazola i gentamicin sulfata je pokazala nisku toksičnost u eksperimentima akutne opće toksičnosti na životinjama, kao i eksperimentima toksičnosti nakon višekratne primjene tokom dužeg perioda, također na životinjama. Lokalna podnošljivost kod životinja je bila dobra bez razvoja iritacije i vidljivih lezija kože.

Jaki kortikosteroidi su teratogeni nakon primjene na koži laboratorijskih životinja, pa se preporučuje oprez pri njihovoj mogućoj primjeni kod trudnica.

Klotrimazol nije pokazao teratogene efekte pri oralnoj primjeni kod laboratorijskih životinja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

tečni parafin  
bijeli vazelin  
cetostearilni alkohol  
propilenglikol  
makrogolcetostearileter  
benzilni alkohol  
natrijev-dihidrogen fosfat dihidrat  
fosfatna kiselina  
natrijev hidroksid  
prečišćena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

2 godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

15 g kreme u aluminijskoj tubi.

### 6.6 Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

### 6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Nosilac dozvole  
ORGANON BH d.o.o.

Tešanjaska 24a, 71 000 Sarajevo  
BOSNA I HERCEGOVINA

**Proizvođač (administrativno sjedište)**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss  
NIZOZEMSKA

**Proizvođač gotovog lijeka**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
BELGIJA

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

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:  
04-07.3-2-9030/21 od 30.01.2023. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 17.01.2024.**