

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Diprogenta® (0,5+1,0) mg/g mast

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g Diprogenta masti sadrži:  
0,5 mg betametazona (0,05%) u obliku betametazon dipropionata (Ph.Eur),  
1,0 mg gentamicina (0,1%) u obliku gentamicin sulfata.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Diprogenta mast je namijenjena za liječenje lokalizovanih promjena na koži male površine koje zahtijevaju liječenje sa jako djelujućim glukokortikoidima u prisustvu superinfekcije uzrokovane organizmima osjetljivim na gentamicin.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ukoliko nije drugačije propisano, Diprogenta mast se nanosi 1-2 puta na dan; jednom dnevno kod djece. Učestalost primjene se može smanjiti ukoliko se stanje poboljša.

##### Način primjene

Tanak sloj Diprogenta masti se nanosi na zahvaćena područja kože laganim utrljavanjem.

Površina kože koja se liječi ne smije zahvatati više od 10% od ukupne površine tijela.

Diprogenta mast se kod djece smije primijenjivati samo tokom kratkog vremenskog perioda i na malim površinama.

Općenito je potrebna posebna pažnja prilikom korištenja kortikoidnih proizvoda kod djece zbog mogućnosti povećane apsorpcije kortikoida kroz kožu djece u odnosu na odrasle.

Okluzivni zavoji se ne smiju koristiti istovremeno sa Diprogenta masti zbog moguće apsorpcije betametazon dipropionata (Ph.Eur).

Diprogenta krema je posebno namijenjena za primjenu na masnoj koži i za liječenje vlažnog ekcema.

Diprogenta mast se koristi kod suhe kože.

##### Dužina trajanja liječenja

Zbog sadržaja gentamicina, liječenje sa Diprogenta masti ne smije biti duže od 7-10 dana (7 dana kod djece).

Kada je to medicinski opravdano (tj. kada dermatozu zahtijeva jako djelujuće glukokortikoide ili više nije prisutna superinfekcija od strane organizama koji su osjetljivi na gentamicin), liječenje treba nastaviti na osnovu liječenja sa jednokomponentnom terapijom sa glukokortikoidom (ukoliko je moguće sa topikalnim glukokortikoidom slabijeg djelovanja) ili sa antibiotikom.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance betametazon dipropionat i gentamicin ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 ili preosjetljivost na druge glukokortikoide ili aminoglikozidne antibiotike.

Diprogenta mast se ne smije koristiti u toku trudnoće (vidi dio 4.6.).

Diprogenta mast je također kontraindicirana u prisustvu:

- virusne infekcije, uključujući i reakcije na vakcinu i vodene kozice (varičela)
- tuberkuloze kože i sifilisa
- virusne infekcije kože (npr. herpes simplex, herpes zoster)
- rozacee i dermatitisa sličnog rozacei
- dermatomikoza
- bolesti oka
- istovremenog sistemskog liječenja sa aminoglikozidnim antibioticima zbog rizika pojave toksičnih vrijednosti u serumu
- uznapredovale bolesti bubrega
- kod novorođenčadi ili beba mlađih od 1 godine

Diprogenta mast nije namijenjena za primjenu u slušnom kanalu, oku ili mukoznim membranama.

Ne smiju se koristiti okluzivni zavoji nepropusni za zrak.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preparati koji sadrže gentamicin, kao što je Diprogenta mast, se moraju pažljivo odabrati za specifičnu terapiju. Oni se smiju koristiti samo ako ne dođe do brzog odgovora nakon primjene antiseptika, ako primjena antiseptika nije dovoljna ili ako je kontraindicirana.

Potrebna je posebna pažnja kada se Diprogenta mast nanosi na lice.

Zbog moguće apsorpcije aktivne supstance, potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu i/ili liječenje većih površina kože.

Svi neželjeni efekti prijavljeni pri sistemske upotrebi glukokortikoida, uključujući adrenokortikalnu supresiju, mogu se ispoljiti i pri upotrebi topikalnih glukokortikoida nakon sistemske apsorpcije, posebno kod dojenčadi i djece.

Sistemska apsorpcija topikalnih glukokortikoida se općenito povećava sa jačinom primijenjenih glukokortikoida, dužinom trajanja liječenja, površinom tijela koja se liječi, a također je povezana i sa liječenjem dijelova kože koji su oboljeli od intertrigo bolesti.

Topikalna primjena gentamicina na inficiranu kožu je povezana sa rizikom od alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen sa individualnom učestalošću senzibilizacije od oko 1,4 % i više. Rizik od senzibilizacije raste sa dužinom liječenja. Dokazana je unakrsna alergogenost gentamicina i drugih aminoglikozida kao što su neomicin i kanamicin. Alergija na gentamicin uzrokovana topikalnom primjenom isključuje kasniju sistemske primjenu gentamicina i drugih aminoglikozida (također vidi dio 4.3 Kontraindikacije i 4.8 Neželjeni efekti).

Dugotrajna ili intenzivna primjena topikalnih antibiotika može povremeno da dovede do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama, uključujući i gljivice. Ukoliko do toga dođe ili se razvije iritacija, senzibilizacija ili superinfekcija potrebno je prekinuti liječenje sa gentamicinom i sprovesti odgovarajuće liječenje.

Sistemska apsorpcija topikalno primijenjenog gentamicina se može povećati ukoliko se liječe velike površine kože, naročito ako se primjenjuje duži vremenski period ili u prisustvu kožnih oštećenja. U ovim slučajevima, potencijalno se mogu ispoljiti neželjeni efekti koji se ispoljavaju nakon sistemske primjene gentamicina. Preporučuje se pažnja prilikom primjene u tim uslovima, posebno kod djece i novorođenčadi.

Zbog efekta neuro-mišićne blokade sistemski apsorbovanih aminoglikozida, potrebna je pažnja kod bolesnika sa miastenijom gravis, Parkinsonovom bolešću ili kod drugih bolesti povezanih sa slabošću mišića i kod onih koji istovremeno primaju lijekove koji utiču na neuro-mišićnu blokadu.

Prilikom sistemske i topikalne primjene kortikosteroida (uključujući intranazalnu, inhalacionu i intraokularnu primjenu) mogu biti prijavljeni poremećaji vida. Ukoliko bolesnik razvije simptome kao što su zamagljen vid ili druge poremećaje vida, trebalo bi ga uputiti da zatraži preporuku oftalmologa za evaluaciju mogućih uzorka poremećaja vida. Ti poremećaji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetka oboljenja kao što je centralna serozna horioretinopatija (CSCR), koji su bili prijavljeni nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Diprogenta mast se ne smije primjenjivati na povrijeđenoj koži ili čirevima na nogama.

Zbog sadržaja bijelog vazelina i tečnog parafina, kao pomoćnih supstanci, liječenje anogenitalnih područja sa Diprogenta masti može dovesti do smanjene stabilnosti kondoma od lateksa, što može smanjiti njihovu sigurnost kada se koriste tokom liječenja.

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

Zbog mogućnosti međusobne inaktivacije, Diprogenta mast se ne smije koristiti istovremeno sa drugim topikalnim dermatološkim lijekovima.

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

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Diprogenta masti kod trudnica.

Gentamicin prolazi placentalnu barijeru i dostiže mjerljive koncentracije u tkivu fetusa i u amnijskoj tečnosti. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3).

Betametazon je pokazao embriotoksičnost i teratogenost u ispitivanju na životinjama nakon sistemske i topikalne primjene. U ispitivanjima drugih predstavnika glukokortikoida na životinjama, tipične manifestacije embriotoksičnosti i teratogenosti su uključivale rascjep nepca, skeletne deformacije kao i intrauterino zaostajanje u rastu i smrt embriona. Povećan rizik od rascjepa usne i nepca kod ljudskog fetusa je također povezan sa sistemskom primjenom glukokortikoida u toku prvog tromjesečja trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da primjena subteratogenih doza glukokortikoida u toku trudnoće doprinosi povećanom riziku od intrauterinog zaostajanja u rastu, razvoja kardiovaskularnih bolesti i/ili metaboličkih bolesti u odrasloj dobi i trajnih posljedica na gustoću glukokortikoidnih receptora, brzinu neurotransmitera i ponašanje.

Zbog toga je Diprogenta mast kontraindicirana u trudnoći (vidi dio 4.3).

Ukoliko je primjena glukokortikoida neophodna u toku trudnoće, potrebno je koristiti supstance kao što je hidrokortizon, prednizon ili prednizolon jer se pomoću enzima 11- $\beta$ -HSD metabolišu do neaktivnog oblika u placenti. Zbog toga placenta omogućava efikasniju zaštitu od ovih 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 se treba izbjegavati intezivna ili dugotrajna primjena Diprogenta masti u toku dojenja. Dojenče ne smije doći u kontakt sa područjima kože koja se liječe.

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

Nema poznatih neželjenih efekata ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

### **4.8 Neželjeni efekti**

Prilikom topikalne primjene Diprogenta masti vrlo rijetko su zabilježene neželjene reakcije koje uključuju reakcije preosjetljivosti i promjene boje kože.

Zabilježene neželjene reakcije prilikom upotrebe topikalnih kortikosteroida, posebno uz primjenu okluzivnih zavoja uključuju:

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Peckanje, svrbež, iritacije, suha koža, folikulitis, hipertrihoza, steroidne akne, osip kože sličan aknama, promjene u pigmentaciji kože, dermatitis sličan rozacei (perioralni), alergijski kontaktni dermatitis, dilatacija malih površinskih krvnih sudova u koži, maceracija kože, atrofija kože, strije i miliarija
<b>Infekcije i infestacije</b>	Sekundarne infekcije

Treba uzeti u obzir mogućnost povećane sistemske apsorpcije povezane se tretmanom velikih površina kože, ako se koriste okluzivne tehnike i ako je liječenje dugotrajno.

Pedijatrijski bolesnici mogu pokazati veću podložnost prema supresiji hipotalamičko-pituitarno-adrenalne (HPA) osovine i egzogenim glukokortikoidnim efektima induciranim topikalnim glukokortikoidima u odnosu na zrele bolesnike zbog veće apsorpcije uzrokovane većom površinom kože u odnosu na tjelesnu masu.

Kod upotrebe kortikosteroida je prijavljeno zamagljenje vida (nepoznata učestalost). Također vidi dio 4.4.

### Pedijatrijska populacija

Kod djece koja su primala topikalne glukokortikoide zabilježeni su supresija HPA osovine, Cushingov sindrom, linearno zaostajanje u rastu, usporeno povećanje tjelesne težine i povišen pritisak u mozgu (intrakranijalna hipertenzija). Manifestacije supresije HPA osovine kod djece uključuju nizak nivo kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju ispučenje fontanele, glavobolju i bilateralni edem papile.

Topikalna primjena gentamicina može prekinuti granulaciju povrijeđenog dijela kože.

Čak i ukoliko se eksterno primjeni, gentamicin može izazvati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, naročito ako se radi o ponovljenoj primjeni na velike dijelove povrijeđene kože. Liječenje gentamicinom je uzrokovalo prolaznu iritaciju (eritem i pruritus).

### 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**

Diprogenta mast se smije primjenjivati samo u preporučenoj dozi.

##### Simptomi predoziranja

Prekomjerno ili dugotrajno korištenje topikalnih glukokortikoida (hronično predoziranje ili zloupotreba lijeka) može dovesti do supresije hipotalamičko-pituitarno-adrenalnokortikalne funkcije što ima za posljedicu sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju, te može uzrokovati znake intenzivne primjene glukokortikoida, uključujući Cushing-ovu bolest.

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

##### Terapija u slučaju predoziranja

Potrebno je odmah obavijestiti ljekara ukoliko bolesnik slučajno proguta Diprogenta mast, te ukoliko je koristi previše ili kroz duži vremenski period.

Indicirana je odgovarajuća simptomatska terapija.

Akutni hiperkortikoidni simptomi su uglavnom reverzibilni.

Ukoliko je potrebno, treba liječiti poremećaj ravnoteže elektrolita.

U slučaju hronične toksičnosti preporučuje se postepeno ukidanje primjene glukokortikoida.

Ukoliko se javi rast rezistentnih organizama, liječenje sa Diprogenta masti treba prekinuti i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Ukoliko pacijent zaboravi primijeniti dozu lijeka, potrebno je da uzme dozu što je prije moguće i da zatim nastavi sa uobičajenim režimom doziranja.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi jakog djelovanja, kombinacije sa antibioticima  
ATC klasifikacija: D07CC01

##### Osobine betametazona

Betametazon dipropionat je sintetski glukokortikoid za lokalnu primjenu.

Betametazon, derivat prednizolona, pokazuje visoku glukokortikoidnu aktivnost i samo minimalni mineralokortikoidni efekat. Zbog svoje antiinflamatorne, antipruritičke i vazokonstriktivne aktivnosti, topikalni glukokortikoidi kao što je betametazon dipropionat su primarno namijenjeni za liječenje dermatoza osjetljivih na glukokortikoide.

U cilju farmakodinamičkog poređenja efikasnosti betametazon dipropionata i drugih poznatih topikalnih fluorisanih glukokortikoida može se koristiti McKenzie-ev vazokonstriksijski test (pored drugih metoda). U ovom testu je betametazon dipropionat pokazao značajno višu stopu izbjeljivanja ( $p < 0,05$ ) u odnosu na fluokinolon acetamid, fluokortolon kapronat, flumetazon pivalat i betametazon valerat.

#### Osobine gentamicina

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. To je mješavina strukturno veoma sličnih homologa gentamicina C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> i C<sub>2</sub>.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja gentamicina se zasniva na poremećaju biosinteze proteina putem interakcije sa ribozomskom RNK što posljedično dovodi do pogrešne ugradnje aminokiselina tokom translacije. Ovo uzrokuje baktericidno djelovanje.

#### Veza između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost u osnovi zavisi od omjera maksimalno postignute koncentracije na mjestu djelovanja (C<sub>max</sub>) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) organizma.

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na gentamicin može biti posljedica sljedećih mehanizama:

- Enzimske inaktivacije: Enzimska modifikacija aminoglikozidnih molekula je najčešći mehanizam rezistencije. Za to su odgovorne acetil transferaze, fosfotransferaze ili nukleotidil transferaze od kojih je većina kodirana plazmidima.
- Smanjene penetracije i aktivnosti efluksa: Ovi mehanizmi rezistencije se uglavnom odnose na *Pseudomonas aeruginosa*.
- Modifikacije ciljane strukture: Modifikacije u ribozomima su uzroci rezistencije. One su posljedica mutacije ili stvaranja metiltransferaza.

Gentamicin je općenito unakrsno rezistentan na druge aminoglikozidne antibiotike.

#### Granične vrijednosti

Definicije – **O**: osjetljivi na standardnu izloženost; **P**: osjetljivi na povećanu izloženost; **R**: rezistentni

Gentamicin je testiran koristeći serije standardnih rastvora. Za osjetljive i rezistentne organizme su utvrđene sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične vrijednosti (v. 14.0)

Organizam	<u>O</u>	<u>R</u>
-----------	----------	----------

<i>Enterobacterales</i> (sistemske infekcije)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Enterobacterales</i> (infekcije porijeklom iz urinarnog trakta)	$\leq 2$ mg/l	>2 mg/l
vrste roda <i>Acinetobacter</i> (sistemske infekcije)	( $\leq 4$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 4 mg/l) <sup>1)</sup>
vrste roda <i>Acinetobacter</i> (infekcije porijeklom iz urinarnog trakta)	$\leq 4$ mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> (sistemske infekcije)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>
Koagulaza-negativni <i>Staphylococcus</i> (sistemske infekcije)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Granične vrijednosti temelje se na epidemiološkim graničnim vrijednostima

ma (ECOFF) prema kojima se diferenciraju izolati divljeg tipa od izolata s manjom osjetljivošću. Za više informacija pogledati: <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

Ovi podaci se uglavnom zasnivaju na farmakokinetici stvarno postignutih vrijednosti u serumu. Međutim, ove EUCAST granične vrijednosti nisu od značaja za topikalne preparate gentamicina jer je primjena kreme/masti dovela do lokalnih koncentracija antibiotika koje su bile 250 do 500 puta više nego ove granične vrijednosti. Uslijed veće koncentracije antibiotika na mjestu djelovanja, nije vjerovatno da će se rezistencija razviti prilikom lokalne primjene Diprogenta masti. U multicentričnom *in vitro* ispitivanju koje se koristilo za određivanje rezistencije kožnih organizama prema gentamicinu, svi ispitani *S. aureus* izolati i *S. pyogenes* izolati su bili osjetljivi pri početnoj koncentraciji od 128 mg/l. Kako su dostignute koncentracije od 1 000 mg/l sa formulacijom krema/mast, nisu pronađeni sojevi *S. aureus* i *S. pyogenes* sa rezistencijom na gentamicin.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetički profil topikalnih glukokortikoida nakon penetracije kroz kožu sličan je onome kod sistemski primijenjenih glukokortikoida.

Glukokortikoidi se u različitom stepenu vežu za proteine plazme i uglavnom se metabolišu u jetri, a najčešće izlučuju putem bubrega.

Kada se betametazon dipropionat primijeni intravenski kod glodara, supstanca i njeni metaboliti se izlučuju fecesom. Supstanca se prema tome metaboliše u jetri i eliminiše putem žuči.

Kao glavni metaboliti identificirani su betametazon-17-propionat i 6β-hidroksibetametazon-17-propionat.

Ispitivanja na ljudima su pokazala da se privremeni pad vrijednosti kortizola u plazmi pojavio samo nakon primjene više od 60 g Diprogenta masti na dan, na velike površine kože u periodu od 4 sedmice kod osoba sa psorijazom i atopijskim ekcemom.

Aktivna supstanca gentamicin se može primijeniti parenteralno ili lokalno. Nije primijenjiva za oralnu upotrebu jer je enteralna apsorpcija lijeka minimalna. Topikalni antibiotici se metabolišu nakon penetracije kroz kožu prema istom principu koji je primijećen 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. Poluživot iznosi približno 2 sata tokom prvih 8–12 sati, nakon čega se gentamicin postepeno otpušta iz dubljih odjeljaka uz poluživot od 100-150 sati. Izlučivanje je u potpunosti renalno. Supstanca se gotovo isključivo izlučuje glomerularnom filtracijom u nepromijenjenom i biološki aktivnom obliku.

Nakon topikalne primjene 0,1%-tne kreme na intaktnu kožu, stopa dermalne apsorpcije iznosi približno 2% od primijenjenog volumena. Odgovarajući iznos nakon primjene 0,1%-tne formulacije masti je otprilike 0,5%.

Prosječno 6,9 µg gentamicina na cm<sup>2</sup> povrijeđene površine kože se apsorbuje iz formulacije kreme, a oko 1,5 µg gentamicina iz formulacije masti. Ove doze aktivne supstance mogu dovesti do vrijednosti koncentracija u serumu do 1 µg/ml, što odgovara približno 10% vrijednosti minimalog toksičnog efekta. Serumske vrijednosti od 3–4,3 µg/ml su izmjerene nakon topikalne primjene gentamicina na opekotine.

Zbog značajnog mehanizma enzimske rezistencije za aminoglikozide, postoje brojni slučajevi nepotpunih, jednostranih i kompletnih paralelnih rezistencija između organizama i različitih aminoglikozidnih antibiotika.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

#### Akutna toksičnost

Kao i ostali aminoglikozidni antibiotici, gentamicin je potencijalno ototoksičan i nefrotoksičan. Na osnovu konvencionalnih studija potencijala akutne toksičnosti betametazon dipropionata, pretklinički podaci ne ukazuju na značajan rizik za ljude koji proizilazi nakon primjene Diprogenta masti.

#### Betametazon dipropionat

<u>Vrsta</u>	<u>Način primjene</u>	<u>LD<sub>50</sub>* (mg/kg)</u>
Miš	oralno	2000
Pacov	oralno	6000

\*Računato kao slobodni betametazon

#### Gentamicin

<u>Vrsta</u>	<u>Način primjene</u>	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Miš	potkožno	485
	oralno	9050
	intraperitonealno	430
	intravenski	75
Pacov	potkožno	850
	oralno	> 20000
	intraperitonealno	980
	intravenski	19
Zec	potkožno	1230
	intraperitonealno	1350
	intravenski	81

#### Hronična toksičnost

#### Betametazon dipropionat

Ispitivanja hronične i subhronične toksičnosti betametazon dipropionata su pokazala dozno zavisne simptome predoziranja glukokortikoidima nakon oralne i kožne primjene (npr. povećanje vrijednosti glukoze i holesterola u serumu, smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi, depresija koštane srži, atrofični efekti na slezenu, timus i nadbubrežne žlijezde i slabo povećanje tjelesne težine).

#### Gentamicin sulfat

Veliki broj podataka je dostupan o subakutnoj i hroničnoj toksičnosti sistemski primijenjenog gentamicina. Kao što je slučaj sa svim aminoglikozidnim antibioticima, gentamicin je potencijalno ototoksičan i nefrotoksičan. U do sada provedenim *in-vitro* ispitivanjima gentamicina nisu dobiveni dokazi o klinički relevantnoj genotoksičnosti.

Dosadašnja iskustva pokazuju da su sistemski neželjeni efekti općenito malo vjerovatni nakon pravilne topikalne primjene. Dugotrajna primjena na velike površine povrijeđene kože je povezana sa rizikom od toksičnih vrijednosti u serumu zbog povećane apsorpcije, posebno kod osoba koje istovremeno primaju sistemsku terapiju i kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega.

#### Mutagenost

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

#### Reproduktivna toksičnost

Betametazon dipropionat je pokazao teratogenost prilikom ispitivanja na životinjama (npr. rascjep nepca, skeletne deformacije, mala tjelesna masa, smrt embriona). Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i fertilitnosti.

Gentamicin je ispoljio transplacentarnu nefrotoksičnost kod pacova nakon intramuskularne primjene vrlo visokih doza (75 mg po kg tjelesne težine) u različitim periodima gestacije. Dnevna intramuskularna primjena 4 mg gentamicina po kg tjelesne težine, od 48. do 54. gestacijskog dana je uzrokovala privremenu transplacentarnu nefrotoksičnost kod zamoraca. Poznato je da drugi aminoglikozidi potencijalno mogu izazvati oštećenja unutrašnjeg uha fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

bijeli vazelin,  
tečni parafin.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Blaga, oksidirajuća sredstva i jake baze razlažu glukokortikoide.

Gentamicin sulfat je inkompatibilan sa anionskim pomoćnim supstancama (npr. vodena hidrofilna mast DAB 10).

Zbog mogućnosti međusobne inaktivacije, Diprogenta mast se ne smije istovremeno koristiti sa drugim dermatološkim topikalnim preparatima (vidi također dio 4.5 Interakcije).

### **6.3 Rok trajanja**

U neotvorenom pakovanju:  
2 godine.

Nakon otvaranja:  
3 mjeseca.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

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

Tuba sadrži 15 g masti.

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

Nema posebnih zahtjeva.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

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

#### **Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ORGANON BH d.o.o.  
Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo  
BOSNA I HERCEGOVINA

#### **Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)**

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

#### **Naziv i adresa proizvođača 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: 04-07.3-2-6030/23 od 12.12.2024.

### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

22.12.2025.godine