Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cazal 0,5 mg/g + 1,0 mg/g mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram masti sadrži 0,5 mg betametazona (u obliku 0,64 mg betametazondipropionata) i 1 mg gentamicina (u obliku 1,67 mg gentamicinsulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.
Cazal je bijela do blago žuta, sjajna mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cazal mast je indicirana za liječenje lokaliziranih, upalnih kožnih bolesti koje zahvaćaju mala područja kože i koje je potrebno liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja, kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin.
Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Cazal mast potrebno je nanijeti jedan do dva puta na dan; u djece, jedanput na dan.

Liječenje Cazal masti ne smije trajati dulje od 7-10 dana (7 dana u djece) zato što sadrži gentamicin.
Čim to bude medicinski opravdano (tj. kada dermatozu više ne treba liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja ili kada superinfekcija mikroorganizmima osjetljivima na gentamicin više nije prisutna), nastavak liječenja treba se temeljiti na terapiji jednom djelatnom tvari, glukokortikoidom (po mogućnosti manje potentnim topikalnim glukokortikoidom) ili antibiotikom.

Pedijatrijska populacija
Cazal je kontraindiciran u dojenčadi i djece mlađe od 1 godine.

Način primjene
Za kožu.
Tanki sloj Cazal masti treba nanijeti na zahvaćena područja kože i nježno utrljati.

Liječeno područje kože ne smije činiti više od 10% ukupne površine tijela. Cazal mast smije se primjenjivati u djece samo tijekom kraćeg razdoblja i na malim površinama tijela. Općenito je potreban povećan oprez kad se djecu liječi kortikosteroidnim lijekovima, jer apsorpcija kortikosteroida kroz dječju kožu može biti veća od one u odraslih. S ovim se lijekom ne smiju primjenjivati okluzivni zavoji, zbog mogućeg rizika od apsorpcije betametazondipropionata.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Cazal mast se mora primjenjivati na suhu kožu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, na druge glukokortikoide ili aminoglikozidne antibiotike, ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Cazal mast je kontraindicirana tijekom prva 3 mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
Cazal mast također je kontraindicirana:

- ako je prisutna virusna infekcija, uključujući reakcije na cjepiva i vodene kozice,
- ako su prisutni kožna tuberkuloza i sifilis,
- ako je prisutna virusna infekcija kože (npr. *herpes simplex, herpes zoster*),
- ako su prisutni rozaceja i dermatitis sličan rozaceji,
- ako je prisutan perioralni dermatitis
- ako je prisutna dermatomikoza,
- kod očnih poremećaja,
- kod istodobnog sistemskog liječenja aminoglikozidnim antibioticima, zbog rizika od toksičnih razina u serumu,
- kod uznapredovalog oštećenja funkcije bubrega,
- u dojenčadi i djece mlađe od 1 godine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cazal mast nije indicirana za primjenu u zvukovod, na oči ili sluznice. U slučaju dodira s očima, isprati s puno vode i po potrebi se obratiti oftalmologu.

Lijekove poput Cazal masti koji sadrže gentamicin se mora odabrati s oprezom za određeno liječenje. Smiju se primjenjivati samo ako ne nastane brzi odgovor na antiseptičke mjere, ako taj odgovor nije dostatan ili ako je antiseptička terapija kontraindicirana.

Potreban je poseban oprez ako se Cazal mast nanosi na lice.
Zbog rizika od apsorpcije djelatne tvari, mora se izbjegavati dugotrajno liječenje i/ili liječenje velikih tjelesnih područja.

Svaka nuspojava prijavljena pri sistemskoj primjeni glukokortikoida, uključujući oštećenu adrenokortikalnu funkciju, može se dogoditi i pri primjeni topikalnih glukokortikoida nakon sistemske apsorpcije, posebno u dojenčadi i djece.

Sistemska apsorpcija topikalnih glukokortikoida općenito se povećava s jačinom doze glukokortikoida, trajanjem liječenja, površinom tijela koja se liječi, kod liječenja intertriginoznih područja kože ili pod okluzivnim zavojem. Nepropusni okluzivni zavoji ne smiju se koristiti posebno u djece.

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 raste. Rizik od senzibilizacije povećava se s trajanjem terapije. Dokazana je križna alergenost između gentamicina i drugih aminoglikozida, kao što su neomicin i kanamicin. Topikalno stečena alergija na gentamicin isključuje kasniju sistemsku primjenu kako gentamicina, tako i drugih aminoglikozida (vidjeti također dijelove 4.3. i 4.8.).

Topikalna primjena glukokortikoida može imati utjecaj na učestaliju pojavu lokalnih kožnih infekcija.

Dugotrajna ili opsežna primjena topikalnih antibiotika ponekad dovodi do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice. U ovome slučaju ili ako se razvije iritacija kože, preosjetljivost ili superinfekcija, liječenje gentamicinom se mora prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Sistemska apsorpcija topikalno primijenjenog gentamicina može biti povećana tijekom liječenja velika kožnih područja, osobito tijekom duljeg vremenskog razdoblja ili ako postoji oštećenje kože. Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, osobito u djece, jer postoji mogućnost pojave sistemskih nuspojava čak i nakon lokalne primjene gentamicina.

Budući da sistemski apsorbirani aminoglikozidi imaju učinak neuromuskularne blokade, potreban je oprez u bolesnika s miastenijom gravis, Parkinsonovom bolesti, drugim stanjima povezanima s mišićnom slabosti i u osoba koje istodobno uzimaju druge lijekove s učincima neuromuskularne blokade.

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

Cazal mast ne smije se nanositi na rane ili ulkuse na nogama.

Budući da se među pomoćnim tvarima nalaze bijeli vazelin i tekući parafin, liječenje anogenitalnog područja Cazal masti može smanjiti stabilnost kondoma od lateksa te tako narušiti njegovu sigurnost kad se koristi tijekom liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće međusobne inaktivacije, Cazal mast nikad se ne smije primjenjivati istodobno 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 Cazal masti u trudnica.

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

U ispitivanjima na životinjama, betametazon je pokazao embriotoksične i teratogene učinke nakon sistemske i topikalne primjene. U ispitivanjima na životinjama drugih predstavnika iz skupine lijekova kojoj pripadaju glukokortikoidi, tipični znakovi embriotoksičnih i teratogenih učinaka uključivali su rascijep nepca i deformitete kostura, kao i intrauterini poremećaj rasta te letalni učinak na embrije. Također se pretpostavlja da je povećani rizik od rascijepa nepca kod fetusa u ljudi povezan sa sistemskom primjenom glukokortikoida tijekom prvog tromjesečja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena subteratogenih doza glukokortikoida tijekom trudnoće pridonosi povećanom riziku od zastoja u intrauterinom rastu, kardiovaskularne bolesti i/ili metaboličke bolesti s nastupom u odrasloj dobi te trajnim promjenama u gustoći glukokortikoidnih receptora, stopi neurotransmitera i ponašanu.

Stoga je Cazal mast kontraindicirana tijekom prva 3 mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Nije ustanovljen potencijalni rizik za ljude. Stoga se nakon 3. mjeseca trudnoće Cazal smije koristiti samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Tijekom trudnoće treba izbjegavati liječenje velikih područja i dugotrajnu uporabu.

Dojenje

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Male količine gentamicina izlučuju se u majčinom mlijeku. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazondipropionata u ljudsko mlijeko. Drugi glukokortikoidi se izlučuju u ljudsko mlijeko. Stoga se tijekom dojenja treba izbjegavati prekomjernu ili dugotrajnu primjenu Cazal masti. Dojenče ne smije doći u dodir s liječenim područjima kože.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja s Cazal masti o učinku na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cazal mast nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave iz iskustva nakon odobrenja

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Supresija hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi, Cushingov sindrom u djece
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Usporeno povećanje tjelesne težine u djece
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
Poremećaji krvnih žila	Nepoznato	Intrakranijalna hipertenzija u djece
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Pečenje, svrbež, nadraženost, suha koža, folikulitis, hipertrihoza, steroidne akne, akneiformni kožni osip, promjene pigmentacije kože, (perioralni) dermatitis sličan rozaceji, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije, miliarija, eritem, preosjetljivost, obezbojenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	Zastoj rasta u djece

Uz uporabu tijekom duljeg razdoblja (više od 4 tjedna) i/ili primjenu na velikim područjima (približno 10% površine tijela ili više) i posebno pod okluzijom, mogu se pojaviti: maceracija kože, atrofija kože, teleangiektazije, strije, steroidne akne, miliarija, folikulitis, hipertrihoza, pigmentacijske promjene i perioralni dermatitis.

Prolazna blaga iritacija (eritem, svrbež) uzrokovana gentamicinom obično ne zahtijeva prekid liječenja. Ako se pojavi jaka iritacija, senzibilizacija ili superinfekcija, liječenje treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.
Topikalna primjena gentamicina može omesti granulaciju rane.
Nadalje, gentamicin, čak i pri vanjskoj primjeni, može ponekad uzrokovati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, osobito kod ponavljanog nanošenja gentamicina na velike rane. Liječenje gentamicinom izazvalo je prolaznu nadraženost (eritem i pruritus).

Pedijatrijska populacija
Znakovi supresije hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi u djece uključuju nisku razinu kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znakovi intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile. Zbog veće površine kože u odnosu na tjelesnu

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

težinu, pedijatrijski bolesnici mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi izazvanu glukokortikoidima te na egzogene glukokortikoidne učinke u odnosu naodrasle bolesnike.

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

4.9 Predoziranje

Cazal mast smije se primjenjivati samo u preporučenoj dozi.

Simptomi predoziranja
Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih glukokortikoida (kronično predoziranje ili kriva primjena) može suprimirati hipotalamičko-hipofizno-adrenokortikalnu funkciju što rezultira sekundarnom adrenokortikalnom insuficijencijom te dovodi do razvoja znakova prekomjerne primjene glukokortikoida, uključujući Cushingovu bolest. Prekomjerna ili dugotrajna topikalna primjena antibiotika može dovesti do prekomjernog rasta gljivica ili neosjetljivih organizama.

Liječenje
Ako bolesnik slučajno proguta Cazal mast ili primjenjuje lijek u prevelikoj količini ili tijekom duljeg razdoblja, potrebno je odmah obavijestiti liječnika. Indicirano je odgovarajuće simptomatsko liječenje. Akutni hiperkortikoidni simptomi su obično reverzibilni. Poremećaje elektrolita mora se odgovarajuće liječiti.
U slučaju kronične toksičnosti preporučuje se postupno ukidanje kortikosteroida.
U slučaju prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama mora se prekinuti liječenje s Cazal masti te uvesti odgovarajuću terapiju.

Ako zaboravi dozu, bolesnik treba primijeniti dozu čim prije i zatim nastaviti s liječenjem prema uobičajenom rasporedu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi, dermatici; kombinacija potentnih kortikosteroida i antibiotika, ATK oznaka: D07CC01.

Betametazondipropionat je sintetski glukokortikoid za topikalnu primjenu.

Betametazon, derivat prednizolona, ima jaku glukokortikoidnu aktivnost i samo minimalnu mineralnokortikoidnu aktivnost. Zbog protuupalnog, antipruritičkog i vazokonstriktivnog djelovanja, topikalni glukokortikoidi poput betametazondipropionata primarno su indicirani za liječenje dermatoza osjetljivih na glukokortikoide.

Za farmakodinamičku usporedbu djelotvornosti betametazondipropionata i raznih poznatih fluoriniranih glukokortikoida za topikalnu primjenu, može se uporabiti McKenziejev vazokonstrikcijski test (između drugih metoda). U tom je testu betametazondipropionat imao značajno višu stopu izbjeljivanja ($p < 0,05$) nego fluokinolonacetonid, fluokortolonkapronat, flumetazonpivalat i betametazonvalerat.

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. On je mješavina strukturno jako sličnih homologa gentamicina C_1, C_{1a} i C_2.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Mehanizam djelovanja
Kortikosteroidi induciraju protuupalni protein lipokortin, koji inhibira enzim fosfolipazu A2. Lipokortin inhibira sintezu prostaglandina i produkata lipoksigenaze. Kortikosteroidi se također vezuju za citoplazmatske glukokortikoidne receptore (GR) koji se translociraju u jezgru, gdje se javlja pozitivna regulacija protuupalnih gena (poput lipokortina, neutralne endopeptidaze ili inhibitora aktivatora plazminogena).

Mehanizam djelovanja gentamicina temelji se na narušavanju biosinteze proteina putem interakcije s ribosomalnom RNA i naknadnom ugradnjom pogrešnih aminokiselina do koje dolazi tijekom translacije, što ima baktericidni učinak.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike
Djelotvornost u osnovi ovisi o omjeru najviše postignute koncentracije na mjestu djelovanja (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za mikroorganizam.

Mehanizam rezistencije
Rezistencija na gentamicin može biti posljedica sljedećih mehanizama:
- Enzimska inaktivacija: enzimska promjena molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su zaslužne acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidil transferaze, od kojih je većina kodirana plazmidima.
- Smanjena penteracija i aktivno izbacivanje iz stanice: ovi se mehanizmi rezistencije uglavnom odnose na *Pseudomonas aeruginosa*.
- Promjena ciljne strukture: promjene unutar ribosoma manje su česti uzroci rezistencije. One nastaju ili mutacijom ili stvaranjem metiltransferaze.
  Gentamicin općenito pokazuje križnu rezistenciju s drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Križna rezistencija između gentamicina i drugih aminoglikozidnih antibiotika je široko rasprostranjena.

Postoje brojni primjeri nepotpune, ali i jednostrane i potpune usporedne rezistencije mikroorganizama na razne aminoglikozidne antibiotike.

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

Granične vrijednosti prema Europskom povjerenstvu za ispitivanje osjetljivosti mikroorganizama (EUCAST, engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Mikroorganizam	**Osjetljiv**	**Rezistentan**
Enterobacterales (sistemske infekcije)	(≤ 2 mg/l) [1)]	(> 2 mg/l) [1)]
Enterobacterales (infekcije mokraćnog sustava)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp. (sistemske infekcije)	(≤ 4 mg/l) [1)]	(> 4 mg/l) [1)]
Acinetobacter spp. (infekcije mokraćnog sustava)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus aureus (sistemske infekcije)	(≤ 1 mg/l) [1)]	(> 1 mg/l) [1)]
Granične vrijednosti koje nisu specifične za vrstu*	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

[1)] Granične vrijednosti se temelje na epidemiološkim graničnim vrijednostima (ECOFF) koje razdvajaju izolate divljeg tipa i one sa smanjenom osjetljivošću.
* Granične vrijednosti uglavnom temeljene na farmakokinetici u serumu.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Ovi se podaci uglavnom temelje na stvarno postignutim farmakokinetičkim vrijednostima u serumu. Međutim, ove granične vrijednosti prema EUCAST-u nisu relevantne za topikalne pripravke gentamicina, budući da je primjena kreme/masti dovela do lokalnih koncentracija topikalnih antibiotika koje su bile 250 do 500 puta više od ovih graničnih vrijednosti. Zbog visoke koncentracije antibiotika na ciljnom mjestu, rezistencija kod topikalne primjene Cazal masti vjerojatno 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 kreme/masti postižu koncentracije od čak 1000 mg/l, nisu pronađeni sojevi *S. aureus* i *S. pyogenes* koji bi bili rezistentni na gentamicin.

Prevalencija stečene rezistencije u Njemačkoj

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može se razlikovati lokalno i tijekom vremena. Stoga su potrebne lokalne informacije o stanju rezistencije - posebno za adekvatno liječenje teških infekcija. Ako je djelotvornost gentamicina na temelju stanja s lokalnom rezistencijom upitna, treba potražiti stručni terapijski savjet. Naročito u slučaju ozbiljnih infekcija ili neuspjeha liječenja treba potražiti mikrobiološku dijagnozu, uz otkrivanje patogena i njegove osjetljivosti na gentamicin.

Prevalencija stečene rezistencije u Njemačkoj na temelju podataka o parenteralnoj primjeni tijekom posljednjih 5 godina iz nacionalnih projekata i ispitivanja o praćenju otpornosti (od travnja 2020.). Ne postoje zasebni podaci o topikalnoj primjeni:

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus
Staphylococcus saprophyticus°
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Acinetobacter baumannii
Acinetobacter pittii
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris°
Salmonella enterica (enteritis salmonellae)
Serratia liquefaciens°
Serratia marcescens
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem tijekom primjene
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus epidermidis^{+}
Staphylococcus haemolyticus^{+}
Staphylococcus hominis
Prirodno otporne vrste
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus spp.§
Streptococcus spp.§
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobni mikroorganizmi

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Bacteroides spp.
Clostridioides difficile
Ostali mikroorganizmi
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

° Trenutni podaci nisu bili dostupni u vrijeme objavljivanja tablica. Osjetljivost je pretpostavljena na temelju primarne literature, standardnih radova i terapijskih preporuka.
+ Stopa rezistencije je preko 50% u barem jednoj regiji.
§ Dokazana je klinička djelotvornost za liječenje enterokoknog i streptokoknog endokarditisa u kombinaciji s penicilinom, kada nije prisutna visoka rezistencija (enterokoki).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Betametazondipropionat
Opseg apsorpcije topikalnih kortikosteroida putem kože ovisi o različitim čimbenicima poput vehikuluma, cjelovitosti kože i primjene okluzivnih zavoja. Kako se topikalni kortikosteroidi apsorbiraju putem normalne netaknute kože, upaljena koža i/ili druge kožne bolesti mogu povećati apsorpciju putem kože. Okluzivni oblozi posebno povećavaju apsorpciju topikalnih kortikosteroida putem kože.

Ispitivanja u ljudi pokazala su da je privremeno sniženje razina kortizola u plazmi nastupilo samo nakon primjene više od 60 g gentamicinske/betametazonske masti na dan na velika područja površine tijela tijekom razdoblja od 4 tjedna u ispitanika s psorijazom ili atopijskim ekcemom.

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

Srednja vrijednost vršne koncentracije gentamicina od 3,5 do 6,4 mg/l može se izmjeriti 30-60 minuta nakon intramuskularne primjene 1 mg gentamicina/kg tjelesne težine. Poluvijek iznosi približno 2 sata tijekom prvih 8 do 12 sati, nakon čega se gentamicin postupno oslobađa iz dubokih odjeljaka uz poluvijek od 100 do 150 sati.
Brzina apsorpcije gentamicina kroz kožu nakon topikalne primjene pripravka u obliku 0,1% kreme na intaktnu kožu približno je 2% primijenjene količine. Odgovarajuća vrijednost za pripravak u obliku 0,1% masti približno je 0,5%.
Iz pripravka u obliku kreme prosječno se apsorbira 6,9 µg gentamicina po cm^2 površine rane, a iz pripravka u obliku masti približno 1,5 µg gentamicina. Ove doze djelatne tvari mogu rezultirati koncentracijama u serumu do 1 µg/ml, što odgovara približno 10% minimalne koncentracije s toksičnim učinkom. Nakon terapije topikalnom primjenom gentamicina na opekotine bile su izmjerene razine u serumu od 3 do 4,3 µg/ml.

Distribucija, biotransformacija, eliminacija
Glukokortikoidi se vežu za proteine plazme u različitom stupnju, uglavnom se metaboliziraju u jetri i obično se izlučuju putem bubrega.
Kad se betametazondipropionat u glodavaca primijeni intravenski, izlučuje se, kao i njegovi metaboliti, u stolici. Znači da se metabolizira u jetri i eliminira putem žuči.
Utvrđeno je da su betametazon-17-propionat i 6β-hidroksibetametazon-17-propionat glavni metaboliti.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

Za gentamicin, izlučivanje je isključivo bubrežnim putem glomerularnom filtracijom u nepromijenjenom i biološki aktivnom obliku.

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 betametazondipropionata, neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude kod primjene Cazal masti.

Kronična toksičnost
Betametazondipropionat
Ispitivanja kronične i supkronične toksičnosti betametazondipropionata pokazala su znakove predoziranja glukokortikoidima koji ovise o dozi, nakon peroralne ili kožne primjene (npr. povećane vrijednosti glukoze i kolesterola u serumu, smanjenje broja perifernih limfocita, depresija koštane srži, atrofijski učinci na slezenu, timus i nadbubrežne žlijezde te smanjeni dobitak na tjelesnoj težini).

Gentamicinsulfat
Dostupna je velika količina podataka o subakutnoj i kroničnoj 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 relevantne genotoksičnosti.

Mutagenost
Gentamicin i glukokortikoidi nisu pokazali mutageno djelovanje u dosad provedenim ispitivanjima. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost
U ispitivanjima na životinjama, betametazondipropionat pokazao je teratogenost (npr. rascijep nepca, deformitete kostura, nisku tjelesnu težinu, smrtnost embrija). Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti i ispitivanja utjecaja na plodnost.

Gentamicin je pokazao transplacentalnu nefrotoksičnost u štakora nakon intramuskularne primjene vrlo visokih doza (75 mg/kg tjelesne težine) u različitim razdobljima 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 uzrokovati oštećenje unutarnjeg uha kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Vazelin, bijeli
Sav-*rac*-α-tokoferol
Parafin, tekući

6.2 Inkompatibilnosti

U kiselim, a posebice bazičnim pH stanjima dolazi do raspadanja glukokortikoida.
Gentamicinsulfat nije kompatibilan s anionskim pomoćnim tvarima (npr. vodena hidrofilna mast DAB 10).
Zbog moguće međusobne inaktivacije, Cazal mast ne smije se primjenjivati istodobno s drugim dermatološkim lijekovima za topikalnu primjenu (vidjeti također dio 4.5.).

6.3 Rok valjanosti

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO

36 mjeseci

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Kratkotrajno čuvanje u hladnjaku ne utječe na lijek. Nije predviđeno čuvanje u hladnjaku dulje od 8 tjedana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska tuba s unutarnjim zaštitnim lakom (epoksi fenolni lak) i HDPE zatvaračem s uređajem za probijanje.

Prije prve uporabe masti, aluminijsku membranu treba probiti šiljkom na vanjskoj strani zatvarača.

15 g masti
20 g masti
25 g masti
30 g masti
50 g masti
60 g masti

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o.
Zavrtnica 17
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-200221669

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.07.2021./ 07.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.07.2026.

HALMED
07 - 07 - 2026
ODOBRENO