

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Diprogenta mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram Diprogenta masti sadrži 0,5 mg betametazona (0,05%) u obliku betametazondipropionata i 1 mg gentamicina (0,1%) u obliku gentamicinsulfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

Glatka, ujednačena gotovo bijela mast, bez stranih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diprogenta mast je indicirana za liječenje lokaliziranih kožnih bolesti koje zahvaćaju 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

Doziranje

Ako nije drugačije propisano, Diprogenta mast potrebno je nanijeti jedan do dva puta na dan; u djece, jedanput na dan. Kako se stanje poboljšava, učestalost primjene može se smanjiti.

Način primjene

Tanki sloj Diprogenta masti treba nanijeti na zahvaćena područja kože i nježno utrljati.

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

Diprogenta mast smije se primjenjivati u djece samo u kratkom razdoblju i na malim površinama tijela.

Općenito je potreban povećan oprez kad se djecu liječi kortikoidnim lijekovima, jer apsorpcija kortikoida 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.

Diprogenta krema indicirana je osobito za primjenu na masnoj koži i za liječenje secernirajućih kožnih stanja.

Diprogenta mast primjenjuje se na suhu kožu.

Trajanje primjene

Liječenje Diprogenta mašću ne smije trajati dulje od 7-10 dana (5-7 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 topikalnim glukokortikoidom slabijeg djelovanja) ili antibiotikom.

4.3. Kontraindikacije

Diprogenta mast kontraindicirana je u bolesnika koji su pokazali preosjetljivost na betametazondipropionat, gentamicin ili neku od pomoćnih tvari u Diprogenta masti, te u osoba preosjetljivih na druge glukokortikoide ili aminoglikozidne antibiotike.

Diprogenta mast je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Diprogenta 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 prisutna dermatomikoza,
- kod očnih stanja,
- kod istodobnog sistemskog liječenja aminoglikozidnim antibioticima, zbog rizika od toksičnih razina u serumu,
- kod uznapredovalog zatajenja bubrega,
- u dojenčadi i djece mlađe od 1 godine.

Diprogenta mast nije indicirana za primjenu u zvukovod, na oči ili sluznice.

Ne smiju se primjenjivati nepropusni okluzivni zavoji.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijekove poput Diprogenta masti koji sadrže gentamicin treba 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 Diprogenta mast nanosi na lice.

Zbog rizika od apsorpcije djelatne tvari, potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu i/ili liječenje velikih površina tijela.

Svaka nuspojava prijavljena pri sistemskoj primjeni glukokortikoida, uključujući adrenalnu supresiju, 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, te kod liječenja intertriginoznih područja kože.

Topikalna primjena gentamicina kod kožnih infekcija povezana je s rizikom od alergijskih reakcija. Gentamicin je kontaktni alergen, a učestalost individualne senzibilizacije iznosi približno 1,4% i raste. Rizik od senzibilizacije povećava se s trajanjem terapije. Dokazana je križna alergičnost 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. Kontraindikacije i 4.8. Nuspojave).

Dugotrajna ili opsežna primjena topikalnih antibiotika ponekad dovodi do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama, uključujući gljivice. Ukoliko do toga dođe za vrijeme liječenja

Diprogenta mašču ili se razvije iritacija, preosjetljivost ili superinfekcija, primjenu gentamicina treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Sistemska apsorpcija topikalno primijenjenog gentamicina može biti povećana ako se liječi velika površina tijela, osobito tijekom duljeg vremenskog razdoblja ili ako postoji oštećenje kože. U ovim se slučajevima mogu razviti nuspojave koje se pojavljuju nakon sistemske primjene gentamicina. Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, osobito u djece.

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

Diprogenta 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 Diprogenta mašču može smanjiti stabilnost kondoma od lateksa te tako narušiti njegovu pouzdanost kad se koristi tijekom liječenja.

Poremećaj vida. Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba 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 sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Pedijatrijska primjena. Zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu djeca mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osi izazvanu topikalno primijenjenim kortikosteroidom i na djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli bolesnici.

U djece liječene topikalnim kortikosteroidima zabilježeni su supresija HPA osi, Cushingov sindrom, linearno usporenje rasta, odgođeno povećanje tjelesne težine te intrakranijalna hipertenzija. Znaci supresije HPA osi u djece uključuju nisku razinu kortizola u plazmi i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Znaci intrakranijalne hipertenzije uključuju izbočenje fontanele, glavobolju i obostrani edem papile.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće međusobne inaktivacije, Diprogenta 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 Diprogenta 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 embriotoksičnost i teratogenost nakon sistemske i topikalne primjene. U ispitivanjima na životinjama drugih predstavnika klase lijekova kojoj pripadaju glukokortikoidi, tipični znakovi embriotoksičnosti i teratogenosti uključivali su rascijep nepca i deformitete kostura, kao i intrauterini zastoj u rastu 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 s nastupom u odrasloj dobi i/ili metaboličke bolesti te trajnim učincima na gustoću glukokortikoidnih receptora, stopu neurotransmitera i ponašanje.

Stoga je Diprogenta mast kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Ako je primjena glukokortikoida neophodna tijekom trudnoće, treba primjenjivati tvari poput hidrokortizona, prednizona ili prednizolona, zato što ih enzim 11-β-HSD u posteljici metabolizira do inaktivnog oblika. Stoga posteljica nudi djelotvorniju zaštitu od tih tvari nego od većine sintetskih glukokortikoida.

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

Pri topikalnoj primjeni Diprogenta masti prijavljene nuspojave uključuju preosjetljivost i promjenu boje kože. Vidjeti tablicu niže.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a prema učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$) i nepoznate (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Nuspojave prijavljene pri primjeni topikalnih kortikosteroida, osobito uz primjenu okluzivnih zavoja, uključuju:

Klasifikacija organskih sustava	nuspojave	učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pečenje, svrbež, nadraženost, suhu kožu, folikulitis, hipertrichoza, steroidne akne, akneiformni kožni osip, promjene pigmentacije kože, (perioralni) dermatitis sličan rozaceji, alergijski kontaktni dermatitis, dilataciju malih površinskih krvnih žila kože, maceraciju kože, atrofiju kože, strije i miliariju	nepoznata
Infekcije i infestacije	sekundarne infekcije	nepoznata
Poremećaji oka	zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	nepoznata

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

Pedijatrijska populacija

Zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu, pedijatrijski bolesnici mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osi izazvanu

topikalno primijenjenim kortikosteroidom i na djelovanje egzogenog kortikosteroida nego odrasli bolesnici.

U djece liječene topikalnim kortikosteroidima prijavljeni su supresija HPA osi, Cushingov sindrom, linearno usporenje rasta, odgođeno povećanje tjelesne težine te povećan tlak u mozgu (intrakranijalna hipertenzija). Znakovi supresije HPA 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.

Topikalna primjena gentamicina može omesti granulaciju rane.

Nadalje, gentamicin, čak i pri vanjskoj primjeni, može ponekad uzrokovati ototoksičnost, vestibularnu toksičnost i nefrotoksičnost, osobito kod ponavljano nanošenja gentamicina na velike rane. Liječenje gentamicinom izazvalo je prolaznu nadraženost (eritem i pruritus).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Diprogenta mast smije se primjenjivati samo u preporučenoj dozi.

Simptomi predoziranja

Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida (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 Diprogenta 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.

Ako je potrebno, treba liječiti poremećaj elektrolitske ravnoteže.

U slučaju kronične toksičnosti preporučuje se postupno ukidanje kortikosteroida.

U slučaju prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama potrebno je prekinuti liječenje Diprogenta mašću te uvesti odgovarajuću terapiju.

Ako bolesnik 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 jakih kortikosteroida i antibiotika, ATK oznaka: D07CC01.

Diprogenta mast objedinjuje održano antiinflamatorno, antipruritičko i vazokonstriktivno djelovanje betametazona s baktericidnom aktivnošću gentamicina – antibiotika širokog spektra.

Podaci o betametazonu

Betametazondipropionat je sintetski glukokortikoid za lokalnu primjenu.

Betametazon, derivat prednizolona, ima jako glukokortikoidno djelovanje i samo minimalne mineralnokortikoidne učinke. 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 vazokonstriktorski test (između drugih metoda). U tom je testu betametazondipropionat imao značajno višu stopu izbjeljivanja ($p < 0,05$) nego fluokinolonacetomid, fluokortolonkapronat, flumetazonpivalat i betametazonvalerat.

Podaci o gentamicinu

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

Mehanizam djelovanja

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 inhibicijske koncentracije (MIC) za mikroorganizam.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na gentamicin može biti posljedica sljedećih mehanizama:

- Enzimski inaktivacija: enzimski promjena molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su zaslužne acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidil transferaze, od kojih je većina kodirana plazmidnom DNA.
- Smanjena penetracija 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.

Gentamicin općenito pokazuje križnu rezistenciju s drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Granične vrijednosti

Gentamicin je ispitan pomoću standardnih serijskih razrjeđenja. Ustanovljene su sljedeće minimalne inhibicijske 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
<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 temelje na stvarno postignutim farmakokinetičkim vrijednostima u serumu. Međutim, ove granične vrijednosti prema EUCAST-u nisu važne za topikalne pripravke gentamicina, budući da je primjena kreme/masti dovela do lokalnih koncentracija antibiotika koje su bile 250 do 500 puta više od ovih graničnih vrijednosti. Zbog visoke koncentracije antibiotika na ciljnom mjestu, rezistencija kod lokalne primjene Diprogenta kreme/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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Djelatna tvar gentamicin može se primijeniti parenteralno ili lokalno, a nije pogodna za peroralnu primjenu jer je enteralna apsorpcija lijeka minimalna. 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.

Postotak apsorpcije gentamicina kroz kožu nakon topikalne primjene formulacije u obliku 0,1% kreme 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 kreme prosječno se apsorbira 6,9 µg gentamicina po cm² površine rane, a iz formulacije 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 topikalne primjene gentamicina na opekotine bile su izmjerene koncentracije u serumu od 3 do 4,3 µg/ml.

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

Distribucija

Glukokortikoidi se vežu za proteine plazme u različitom stupnju.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

Glukokortikoidi se obično izlučuju putem bubrega. 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. Izlučuje se isključivo bubrezima. Izlučuje se glomerularnom filtracijom u neizmijenjenom i biološki djelatnom obliku.

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.

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 Diprogenta masti.

Betametazondipropionat

Vrsta	Put primjene	LD ₅₀ * (mg/kg)
Miš	peroralno	2000
Štakor	peroralno	6000

*Izračunat kao slobodni betametazon

Gentamicin

Vrsta	Put primjene	LD ₅₀ (mg/kg)
Miš	potkožno	485
	peroralno	9050
	intraperitonealno	430
	intravenski	75
Štakor	potkožno	850
	peroralno	> 20 000
	intraperitonealno	980
	intravenski	19
Kunić	potkožno	1230
	intraperitonealno	1350
	intravenski	81

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 važne genotoksičnosti.

Dosadašnje iskustvo pokazuje da nakon propisane topikalne primjene sistemske nuspojave općenito nisu vjerojatne. Primjena na velikim ranama i tijekom dugog razdoblja povezana je s rizikom od toksičnih razina u serumu zbog povećane apsorpcije, osobito u osoba koje istodobno primaju sistemsku terapiju i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

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

parafin, tekući,
vazelin, bijeli.

6.2. Inkompatibilnosti

Glukokortikoidi se raspadaju pod utjecajem svjetlosti, oksidirajućih sredstava i jakih lužina. Gentamicinsulfat nije kompatibilan s anionskim pomoćnim tvarima (npr. vodena hidrofilna mast DAB 10).

Zbog moguće međusobne inaktivacije, Diprogenta mast ne smije se primjenjivati istodobno s drugim dermatološkim lijekovima za topikalnu primjenu (vidjeti također dio 4.5.).

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon otvaranja je 3 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska tuba sa 15 g masti.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon Pharma d.o.o.
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-404715581

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj 2022.