

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Triderm krema

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram Triderm kreme sadrži 0,5 mg betametazona u obliku betametazondipropionata, 10 mg klotrimazola i 1 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan gram Triderm kreme sadrži 72 mg cetilnog i stearilnog alkohola, 100 mg propilenglikola, 10 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Glatka, homogena, bijela do gotovo bijela krema.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Triderm krema indicirana je za ublažavanje upalnih manifestacija dermatozu koje reagiraju 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 na dan, ujutro i navečer. Za postizanje učinkovitog liječenja, Triderm krema se mora redovito (propisano) primjenjivati.

Trajanje liječenja ovisi o opsegu i lokalizaciji bolesti te o odgovoru bolesnika na liječenje.

Trajanje liječenja u odraslih ograničeno je 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 na dan. Primjena na lice, vrat, tjeme, genitalno, rektalno i intertriginozno područje mora se provesti pod liječničkim nadzorom.

Trajanje liječenja ograničeno je na 5-7 dana.

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

Primjena u djece mora se provesti uz krajnji oprez i tijekom najkraćeg mogućeg vremena (vidjeti 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 osjetljivima na gentamicin i/ili klotrimazol više nije prisutna), nastavak liječenja treba se temeljiti na terapiji jednom djelatnom tvari, glukokortikoidom (po mogućnosti topikalnim glukokortikoidom slabijeg djelovanja) ili antibiotikom ili antimikotikom.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Triderm krema ne smije se primjenjivati u osoba preosjetljivih na betametazondipropionat, klotrimazol, gentamicinsulfat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. kao i na druge kortikosteroide, imidazole i aminoglikozidne antibiotike.

Triderm krema je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Triderm krema 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,
- kod istodobnog sistemskog liječenja aminoglikozidnim antibioticima, zbog rizika od toksičnih razina u serumu,
- kod uznapredovalog zatajenja bubrega,
- u djece mlađe od 2 godine.

Triderm krema ne smije se primjenjivati pod okluzivnim zavojem.

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

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Lijekove poput Triderm kreme koji sadrže gentamicin treba odabrati s oprezom. Smiju se primjenjivati samo ako ne nastane brzi odgovor na antiseptičke mjere, ako taj odgovor nije dostatan ili ako je antiseptička terapija kontraindicirana.

Ako za vrijeme primjene Triderm kreme dođe do iritacije ili se razvije preosjetljivost, mora se prekinuti liječenje i primijeniti odgovarajuća terapija.

Svaka nuspojava prijavljena pri sistemske primjeni kortikosteroida, uključujući adrenalnu supresiju, može se dogoditi i pri primjeni topikalnih kortikosteroida, posebno u dojenčadi i djece.

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

Treba izbjegavati primjenu gentamicina na otvorene rane ili oštećenu kožu. U tim se slučajevima potencijalno mogu razviti nuspojave koje se pojavljuju nakon sistemske primjene gentamicina (ototoksičnost, nefrotoksičnost). Preporučuje se oprez kod ovakvih stanja, osobito u dojenčadi i 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 unakrsna preosjetljivost 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

Dugotrajna primjena topikalnih antibiotika ponekad dovodi do prekomjernog umnažanja 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 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.

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

Sistemska apsorpcija topikalnih kortikosteroida može izazvati reverzibilnu supresiju hipotalamičko-hipofizne-adrenalne osi (HHA) s mogućom glukokortikoidnom insuficijencijom i metaboličkim učinkom nakon prestanka liječenja. U nekih bolesnika mogu se 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 redovito pratiti i procijeniti potencijalnu supresiju HHA osi. Ukoliko se dokaže supresija HHA osi, treba ili obustaviti primjenu lijeka, smanjiti učestalost primjene ili ga zamijeniti sa slabijim kortikosteroidom. Oporavak funkcije HHA osi je općenito brz i potpun nakon prestanka liječenja. Manje učestalo mogu nastati simptomi ustezanja vezani uz prekid primjene steroida, zahtijevajući tada liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida (uključujući intranazalnu, inhalacijsku i intraokularnu) 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 populacija

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

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

Zbog veće apsorpcije uslijed veće površine kože u odnosu na tjelesnu težinu djeca mogu pokazati veću osjetljivost na supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi (HHA) induciranu egzogenim kortikosteroidima i na učinke egzogenih kortikosteroida nego odrasli bolesnici.

Supresija HHA osi, Cushingov sindrom, linearni zastoj u rastu, odgođeno dobivanje na težini i intrakranijalna hipertenzija zabilježeni su u djece liječene topikalnim kortikosteroidima. Znakovi adrenalne supresije u pedijatrijskih bolesnika uključuju nisku razinu kortizola i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Intrakranijalna hipertenzija manifestira se izbočenjem fontanele, glavoboljama i obostranim edemom papile.

#### Triderm krema sadrži cetilni i stearilni alkohol, propilenglikol i benzilni alkohol

Triderm krema sadrži cetilni i stearilni 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. opekline).

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog moguće međusobne inaktivacije, Triderm krema ne smije se 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

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

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja teratogenih učinaka u trudnica nakon topikalne primjene kortikosteroida.

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

Za klotrimazol ne postoje odgovarajući podaci o primjeni u trudnica. Stoga je Triderm krema kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

##### Dojenje

Male količine gentamicina izlučuju se u majčinom mlijeku. Nema dostupnih podataka o izlučivanju betametazondipropionata i klotrimazola u majčino mlijeko. Drugi glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko.

Triderm krema ne smije se primjenjivati tijekom dojenja. Dojenče ne smije doći u dodir s liječenim područjima kože.

##### Plodnost

Nisu dostupni dostatni klinički podaci za lijek Triderm krema koji se odnose na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Triderm krema ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene u tablicama prema organskim sustavima 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).

Pri primjeni Triderm kreme, prijavljene su nuspojave navedene u Tablici 1.

**Tablica 1.**

<b>Organski sustav (prema MedDRA-i)</b>	<b>Triderm krema (kombinacija betametazondipropionata, klotrimazola i gentamicinsulfata)</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo rijetko	promjena boje kože, pečenje, eritem, eksudacija, pruritus
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	hipokromija

Pri primjeni samog klotrimazola na kožu, prijavljene su nuspojave navedene u Tablici 2.

**Tablica 2.**

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

Pri primjeni samog gentamicina prijavljene su nuspojave navedene u Tablici 3.

**Tablica 3.**

<b>Organski sustav (prema MedDRA-i)</b>	<b>Gentamicin (primjena na kožu) u monoterapiji</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznata učestalost	prolazna iritacija kože, fotosenzibilizacija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Nepoznata učestalost	Ototoksičnost*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznata učestalost	nefrotoksičnost*

\*mogu se javiti pri dugotrajnoj primjeni, primjeni na velikoj površini kože ili na oštećenoj koži zbog sistemske toksičnosti gentamicina.

Pri primjeni kortikosteroida na kožu, osobito kod korištenja okluzivnih zavoja, prijavljene su nuspojave navedene u Tablici 4.

**Tablica 4.**

<b>Organski sustav (prema MedDRA-i)</b>	<b>Kortikosteroidi (primjena na kožu) u monoterapiji</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznata učestalost*	pečenje, svrbež, iritacija, suha koža, hipertrihoza, akneiformne erupcije, hipopigmentacija, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije, miliarija
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nepoznata učestalost*	folikulitis, sekundarne infekcije
<b>Poremećaji oka</b>	

Nepoznata učestalost

Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)

\*učestalost se povećava pri dugotrajnoj primjeni, primjeni na velikoj površini kože i kod korištenja okluzivnih zavojaja

#### Pedijatrijska populacija

U djece liječene topikalnim kortikosteroidima, zabilježeni su supresija hipotalamičko-hipofizne-adrenalne osi (HHA), Cushingov sindrom, linearni zastoj u rastu, odgođeno dobivanje na težini i intrakranijalna hipertenzija. Manifestacije adrenalne supresije u pedijatrijskih bolesnika uključuju nisku razinu kortizola i izostanak odgovora na ACTH stimulaciju. Intrakranijalna hipertenzija manifestira se izbočenjem fontanele, glavoboljama i obostranim edemom papile.

#### 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**

#### **Simptomi:**

Prekomjerna ili dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida može suprimirati hipofizno-adrenalnu funkciju što rezultira sekundarnom adrenalnom insuficijencijom te dovodi do razvoja znakova hiperkorticismusa, uključujući Cushingov sindrom.

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

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

#### **Liječenje:**

Indicirano je odgovarajuće simptomatsko liječenje. Akutni hiperkortikoidni simptomi su obično reverzibilni. Ako je potrebno, treba korigirati poremećaj ravnoteže elektrolita. U slučaju kronične toksičnosti preporučuje se postupno ukidanje kortikosteroida.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi-dermatici; Kortikosteroidi jaki, ostale kombinacije, ATK oznaka: D07XC01.

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

Triderm krema objedinjuje antiinflamatorno, antipruritičko i vazokonstriktivno djelovanje betametazondipropionata, sa širokim spektrom antifungalnog djelovanja klotrimazola i sa širokim spektrom antibiotskog djelovanja gentamicinsulfata.

#### 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.

#### Podaci o gentamicinu

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik.

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.

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

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*.

#### Podaci o klotrimazolu

Pretpostavlja se da klotrimazol djeluje na staničnu membranu gljivica uzrokujući istjecanje staničnog sadržaja. Klotrimazol se pokazao učinkovitim u 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. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Penetracija u kožu lokalno primijenjenih kortikosteroida preduvjet je njihovog djelovanja, međutim to istodobno omogućuje i njihove sistemske učinke.

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

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 cm<sup>2</sup> 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.

Klotrimazol se slabo apsorbira preko kože. Nakon primjene 1% kreme klotrimazola na intaktnu kožu pod okluzivnim zavojem u 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 stupnju. Oko 65% betametazona veže se reverzibilno za proteine plazme. Raspodjeljuje 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 (citokrom P450, oksidaze miješane funkcije) tako da ubrzava svoj vlastiti metabolizam kao i metabolizam drugih lijekova.

#### Eliminacija

Najveća količina gentamicina izlučuje se glomerularnom filtracijom u neizmjenjenom i biološki aktivnom obliku. Oko 70% apsorbirane doze dospije u urin tijekom 24 sata. Mala količina se izlučuje bilijarnim sustavom. U odraslih poluvrijeme izlučivanja iznosi 2-3 sata (kod djece 3-11 sati) i jako ovisi o funkciji bubrega. Tako u bolesnika s oštećenjem bubrega poluvrijeme izlučivanja može biti i preko 24 sata. Gentamicin kao i ostali aminoglikozidi mogu se akumulirati u organizmu i to osobito u bubregu.

Poluvrijeme izlučivanja betametazona iznosi 5,6 sati. Dva glavna metabolita betametazondipropionata su betametazon 17-dipropionat i 6-betahidroksibetametazon-17-dipropionat.

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

U urinu se pojavljuje manje od 0,5% klotrimazola apliciranog na intaktnu kožu pod okluzivnim zavojem. Daleko najveći dio klotrimazola eliminira se 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 temelju konvencionalnih ispitivanja moguće akutne toksičnosti betametazondipropionata, neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude kod primjene Triderm kreme.

#### Kronična toksičnost

##### *Betametazondipropionat*

Ispitivanja kronične i supkronične toksičnosti betametazondipropionata pokazala su znakove predoziranja glukokortikoidima koji ovisi 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 sistemska terapiju i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

#### Mutagenost

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

#### Reproduktivna toksičnost

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

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.

Klotrimazol je pri oralnoj dozi od 50-120 mg/kg u 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 učinci na embrio ili tetatogeni učinci kod skotnih miševa, štakora ili kunića.

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

#### Kancerogenost

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti gentamicina i betametazonpropionata.

U ispitivanju gdje je štakorima oralno davan klotrimazol tijekom 18 mjeseci nije pokazan kancerogeni učinak.

Prema podacima iz literature, kombinacija betametazondipropionata, klotrimazola i gentamicinsulfata pokazala je nisku toksičnost u pokusima akutne opće toksičnosti na životinjama, kao i pokusima toksičnosti nakon višekratne primjene kroz dulje vrijeme također na životinjama.

Lokalna podnošljivost kod životinja bila je dobra bez razvoja iritacije i vidljivih lezija kože.

Jaki kortikosteroidi teratogeni su nakon kožne primjene u laboratorijskih životinja pa se preporučuje oprez pri njihovoj mogućoj primjeni u trudnica.

Klotrimazol nije pokazao teratogene učinke pri oralnoj primjeni u laboratorijskih životinja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

parafin, tekući

vazelin, bijeli

cetilni i steartilni alkohol

propilenglikol

makrogolcetilsteareleter

benzilni alkohol

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

fosfatna kiselina

natrijev hidroksid  
voda, pročišćena

#### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

15 g kreme u aluminijskoj tubi.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **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-865514797

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. travnja 1998.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. prosinca 2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. kolovoza 2021.