

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BELOGENT/БЕЛОГЕНТ 0,5 mg + 1mg/g маст
betamethasone, gentamicin

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден грам маст содржи 0,5 mg бетаметазон во форма на бетаметазон дипропионат и 1 mg гентамицин во форма на гентамицин сулфат.

*За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1.
ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Маст.

Маста е со бела боја, полупросирна, хомогена.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Овој лек е индициран за ублажување на инфламаторни манифестации на дерматози кои реагираат на локално лекување со кортикостероиди, комплицирани со секундарна инфекција предизвикана од микроорганизми чувствителни на гентамицин или при сомневање за таква инфекција.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Ако не е поинаку пропишано, маста се применува 1-2 пати на ден. Зачестеноста на примената може да се намали при подобрување на болеста.

Педијатриска популација

Ако не е поинаку пропишано, маста се применува еднаш дневно.

Начин на примена:

За кожа. Маста со нежно триење се наноси во тенок слој врз зафатеното подрачје на кожата. Третираното подрачје на кожата не би требало да биде повеќе од 10% од вкупната површина на телото.

Примената на лекот кај децата мора да биде сведена на најкратко можно време и на помали подрачја на кожата. Во споредба со возрасните, потребна е генерално поголема претпазливост при примена на кортикостероиди кај деца заради можна зголемена апсорпција на овие супстанции низ кожата на детето. Исто така, лекот не смее да се применува со оклузија заради можната апсорпција на бетаметазонот, како ни во лекувањето на пеленски дерматитис.



Маста се користи за сува кожа.

Траење на лекувањето:

Заради тоа што содржи гентамицин, лекувањето кај возрасни не смее да биде подолго од 7 до 10 дена, а кај деца 5-7 дена.

Во случаи кога тоа е клинички оправдано (при одредени дерматози кога веќе нема потреба за примена на силни кортикостероиди или при отсуство на причинителот на суперинфекцијата кој е чувствителен на гентамицин) потребно е да се продолжи со монотерапија со помалку потентен кортикостероид или со друг антибиотик.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Лекот не смее да се применува кај лица пречувствителни на бетаметазон дипропионат, односно на гентамицин или некои од помошните состојки на лекот наведени во делот 6.1 или пак на други аминогликозиди и глукокортикоиди.

Примената на лекот е контраиндицирана за време на бременост (видете го поглавјето 4.6).

Лекот не смее да се применува во следните случаи:

- вирусни инфекции, вклучувајќи реакции на вакцини и сипаници (варичела)
- кожни форми на туберкулоза и сифилис
- вирусни инфекции на кожата (*herpes simplex*, *herpes zoster*)
- розацеа и дерматитиси слични на розацеа
- дерматомикоза
- офталмолошки болести
- истовремена системска примена на аминогликозиди заради опасност од постигнување на токсична концентрација во серумот
- тешка бубрежна инсуфициенција
- кај деца помлади од една година.

Лекот не смее да се применува во уво, око и врз други слузници. Не смее да се применува под оклузивни завои.

4.5 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Претпазливост е потребна при примена на овој лек заради тоа што содржи гентамицин. Потребно е да се забележи несоодветниот одговор на антибиотик и да се дефинираат случаите кога терапијата со антибиотик е контраиндицирана.

Претпазливост е потребна при примена на лекот врз лицето. Потребно е да се избегнува долготрајно лекување или примена врз големи површини на кожата заради можната апсорпција на лекот.

Забележани се системски несакани дејства при локална примена на кортикостероиди, вклучувајќи и намалена функција на надбубрежната жлезда, како последица од системската апсорпција на лекот. Доенчињата и малите деца особено се чувствителни на овие несакани реакции.



Системската апсорпција на локално применетите кортикостероиди генерално се зголемува со нивната јачина, времето на лекување, опсегот на лекуваната површина на телото, како и при лекување на интертригинозни подрачја на кожата.

Примената на гентамицин при лекување на кожни инфекции носи ризик од појава на алергиски реакции. Гентамицинот е контактен алерген со зачестеност на сензибилизација приближно 1,4% со тенденција на пораст. Ризикот од алергија се зголемува со должината на траењето на терапијата. Заедно со други аминогликозиди, како што се неомицин и канамицин, гентамицинот им припаѓа на групните алергени. Алергиската реакција на локално применетиот гентамицин оневозможува подоцнежна системска примена на гентамицин и на други аминогликозиди (видете го поглавјето 4.3 и 4.8).

Кај некои случаи, долготрајната или опсежна примена на антибиотици го зголемува ризикот од појава на резистентни причинители, вклучувајќи ги и габичките. Во тој случај, како и при појава на иритација на кожата, алергиска реакција или суперинфекција, потребно е да се прекине лекувањето со гентамицин и да се спроведат соодветни терапевтски мерки.

Системската апсорпција на локално применетиот гентамицин може да биде зголемена при примена врз голема површина на кожата, особено во тек на долготрајно лекување или ако кожата е оштетена. Во тие случаи потребна е посебна претпазливост, особено кај деца, заради можни несакани дејства еднакви на оние како по системска примена на гентамицин.

При системска апсорпција постои веројатност за невромускуларно инхибициско дејство на аминогликозидите па се советува претпазливост кај болни со мијастениа гравис, Паркинсонова болест и други нарушувања придружени со мускулна слабост или кај оние кои истовремено земаат други лекови со ист инхибирачки ефект.

Лекот не смее да се применува при лекување на рани и варикозни улкуси на потколеницата.

Нарушување на видот

При системска и локална употреба на кортикостероидите можна е појава на нарушување во видот. Ако пациентот има симптоми како што се заматен вид или други нарушувања во видот, треба да се разгледа потребата за упатување на офталмолог за да се проценат можните причини, кои може да вклучуваат катаракта, глауком или ретки болести како што се централна серозна хориоретинопатија (CSCR) кои се пријавени после системска и топикална употреба на кортикостероидите.

Педијатриска популација

Педијатриската група на пациенти во однос на возрастни пациенти е поподложна на супресија на хипоталамус-хипофиза-надбубрежната жлезда (HHN) оска, предизвикана од топикални кортикостероиди и други ефекти на егзогени кортикостероиди заради поголема апсорпција како резултат на поголема површина на кожата во однос на телесната тежина.



Кај педијатриските пациенти кои примале топикални кортикостероиди забележана е супресија на HHN оската, Кушингов синдром и интракранијална хипертензија.

Манифестациите на адреналната супресија кај педијатриски пациенти вклучуваат забавен раст во висина, задоцнето зголемување на телесната тежина, ниско ниво на холестерол во плазмата и без одговор на стимулација на аденокортикотропен хормон (АСТН). Манифестацијата на интракранијалната хипертензија вклучува испапчени фонтанели, главоболка и билатерален папиларен едем.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Заради можно послабо дејство на лекот, не се препорачува истовремена примена со други дерматолошки препарати.

Гентамицинот влегува во интеракција со амфотерицин Б, хепарин, сулфадиазин и бета-лактамски антибиотици (на пример, цефалоспорини).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ, ДОЕЊЕ И ПЛОДНОСТ

Бременост

Нема соодветни податоци за локална комбинирана примена на бетаметазон и гентамицин кај бремените жени. Гентамицинот поминува низ плацентата и се собира во феталното ткиво со измерена концентрација во амнионската течност. Репродуктивната токсичност е докажана при испитувања кај животни (видете го поглавјето 5.3).

При експерименти кај животни докажан е ембриотоксичен и тератоген ефект по системска и локална примена на бетаметазон. Резултатите од студиите кај животни со други кортикостероиди покажуваат специфични ембриотоксични и тератогени ефекти, како што е расцепување на непцето, аномалии на скелетот и интраутерен застој на растот, како и зголемена смртност на ембриумите. Исто така постои можност од зголемување на ризикот од појава на расцепување на усната шуплина кај хуманите фетуси при системска примена на кортикостероиди во текот на првото тримесечје од бременоста.

Испитувањата кај животни покажале дека со примена на субтератогена доза на кортикостероиди во текот на бременоста се зголемува ризикот од интраутерен застој во растот, кардиоваскуларни болести и/или метаболни болести кај возрасните и трајни промени кај рецепторите за кортикостероиди, како и во преносот на нервните сигнали и однесувањето.

Затоа примената на овој лек е контраиндицирана за време на бременост (видете го поглавјето 4.3).

Во случај да примената на кортикостероиди е неопходна за време на бременост, потребно е да се изберат оние претставници на групата, како што се хидрокортизон, преднизон и преднизолон, кои преку 11 β -HSD ензимите се метаболизираат во неактивни метаболити во плацентата и затоа имаат поголема безбедност на примената во однос на повеќето други синтетични кортикостероиди.

Доење



Мали количини на гентамицин се излачуваат во мајчиното млеко. Бидејќи не е познато дали може примената на топични кортикостероиди да резултира со доволна системска апсорпција за да се утврдат мерливите количини на лекот во мајчиното млеко, потребно е да се донесе одлука или за прекин на доењето или за прекин на употребата на лекот, земајќи ја во предвид важноста на лекот за мајката. Доенчето не смее да дојде во допир со лекуваното подрачје на кожата.

Плодност

Нема податоци за влијанието на локално применетите кортикостероиди и гентамицин врз плодноста кај луѓето.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Лекот нема познати штетни ефекти врз способноста за управување со возила и за работа на машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

При примена на овој лек многу ретко се забележани реакции на пречувствителност и промена на бојата на кожата.

Долу наведените несакани дејства се забележани при примена на топични кортикостероиди, особено со примена на оклузивни завои.

Според зачестеноста, несаканите дејства се класифицирани на следниот начин: многу често: ($\geq 1/10$); често: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); помалку често: ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ретко: ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); многу ретко: ($< 1/10\ 000$); непознато: зачестеноста не може да се процени од достапните податоци.

Органски системи		Непознато
Болести на кожата и на поткожното ткиво		печење, јадеж, иритација, сува кожа, фоликулитис, хипертрихоза, стероидни акни, акнеиформни ерупции, хипопигментација, телеангенктазии, дерматитис сличен на розацеа (периорален), алергиски контактен дерматитис, мацерација на кожата, атрофија на кожата, стрии и милијарија.
Инфекции и инфестации		секундарна инфекција на кожата.
Нарушување на видот		Заматен вид (видете го исто така делот 4.4)



При лекување на големи површини на кожата, под оклузивен завој или во текот на долготрајно лекување, мора да се има во предвид можноста за зголемена системска апсорпција.

Деца

За разлика од возрасните лица, децата се почувствителни на примената на егзогени кортикостероиди. Заради поголема површина на кожата во однос на телесната маса на детето доаѓа до поголема системска апсорпција.

При локална примена на кортикостероиди кај деца забележана е супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда, Кушингов синдром, застој во растот, намален прираст на телесната маса и зголемен интракраниален притисок (хидроцефалус).

Супресијата на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда кај децата се манифестира со ниско ниво на кортизол во плазмата и со недостаток на одговор на АСТН стимулација.

Интракранијалната хипертензија се манифестира со испапчени фонтанели, главоболка и билатерален едем на папилите.

Локалната примена на гентамицин може да го отежне гранулацискиот процес на заздравување на раната.

Исто така, со ваква примена гентамицинот може понекогаш да предизвика ототоксични, нефротоксични и вестибуларни реакции, особено при повторена терапија на големи рани. Лекувањето со гентамицин предизвикало во некои случаи минлива иритација на кожата (еритем, јадеж).

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми на предозирање

Претераната или опсежната примена на локални кортикостероиди (хронично предозирање или злоупотреба) може да резултира со супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда со последична секундарна адренкортикална инсуфициенција. Понатаму, симптомите кои настапуваат по претерана примена на кортикостероиди го вклучуваат и Кушинговиот синдром.

Претераната или опсежната примена на локални антибиотици може да предизвика колонизација на раната со габички или резистентни причинители.

Лекување на предозирањето

Ако лекот случајно се проголта или локално се примени во преголеми количини, односно во текот на подолг период, потребно е да се спроведе соодветно симптоматско лекување.

Акутните хиперкортикоидни симптоми обично се реверзibilни.



Во одредени случаи потребно е да се поправи нарушувањето на електролитската рамнотежа.

Во случај на хронична токсичност се препорачува постепено укинување на кортикостероидите.

При прекумерен раст на нечувствителни микроорганизми потребно е да се прекине со лекувањето и да се воведе соодветна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: Кортикостероиди-дерматиси - комбинација на силни кортикостероиди и антибиотици.

АТС шифра: D07CC01

Овој лек како активни состојки содржи бетаметазон дипропионат и гентамицин.

Бетаметазонот, синтетски флуориран адренкортикостероид за локална примена во дерматологијата, има силно антивоспалително, имуносупресивно и антипролиферативно дејство. Тоа е синтетски аналог на преднизолонот кој покажува висок степен на кортикостероидна активност, со незначително минералокортикоидно дејство. Кортикостероидите наменети за локална примена врз кожата, вклучувајќи го тука и бетаметазон дипропионатот, покажуваат антивоспалителен, антипрурички и вазоконстрикциски ефект и затоа се користат за лекување на одредени дерматози кај кои примената на кортикостероиди е оправдана.



Точниот механизам на дејство на локалните кортикостероиди не е познат, меѓутоа, се претпоставува дека всушност тоа е комбинација на антивоспалителен, имуносупресивен и антипролиферативен ефект, од кои најважен е токму неспецифичниот антивоспалителен ефект. Кортикостероидите го намалуваат создавањето, ослободувањето и активноста на хемиските медијатори на воспалението (кинин, хистамин, липосомски ензими, простагландин). Со оглед на тоа што за почеток на воспалителниот одговор посредуван со спомнатите медијатори е неопходна присутност на леукоцити и макрофаги, кортикостероидите исто така ја инхибираат и миграцијата на клетките на местото на повредата и ја намалуваат вазодилатацијата и зголемената пермеабилност на крвните садови во тоа подрачје. Тој вазоконстрикциски ефект ја намалува екстравазацијата на серумот и настанувањето на отоци. Кортикостероидите имаат исто така и имуносупресивен ефект врз реакциите на пречувствителност од тип III и тип IV, инхибирајќи го токсичниот ефект на комплексите антиген-антитело што се таложат во сидот на крвните садови, предизвикувајќи кожен алергиски васкулитис, како и инхибирајќи го дејството на лимфокините, целните клетки и макрофагите кои заедно доведуваат до реакција во вид на алергиски контактен дерматитис. Освен тоа, кортикостероидите го спречуваат пристапот на сензибилизираните Т лимфоцити и макрофаги до целните клетки.

Со цел на споредба на фармакодинамичката ефикасност на бетаметазон дипропионатот и на другите познати флуорирани кортикостероиди наменети за локална примена, помеѓу останатото спроведено е и вазоконстрикциско

испитување според МекКензи. Така, во едно испитување е утврдено дека бетаметазон дипропинатот покажува поголем степен на бледило ($p < 0,05$) наспроти флуокинолон ацетонидот, флуокортолон капронатот, флуметазон пивалатот и бетаметазон валератот.

Гентамицинот е аминогликозиден антибиотик со изразено бактерицидно дејство. Се работи за смеса на структурно многу слични хомолози – C_1 , C_{1a} и C_2 . Гентамицинот ја инхибира синтезата на белковините во бактериите врзувајќи се за специфичниот рецепторски протеин на 30S поединицата на бактериските рибозоми и интерферира со почетниот комплекс помеѓу mRNA и 30S поединицата, инхибирајќи ја синтезата на белковините. Доаѓа до погрешно вчитување на DNK, поради што се создаваат нефункционални белковини. Резултат од наведеното е бактерицидно дејство.

Ефикасноста на гентамицинот зависи главно од соодносот на највисоката постигната концентрација на местото на дејствување (C_{max}) и минималната инхибиторна концентрација (MIC) за секој причинител.

Појавата на бактериска резистенција на гентамицинот се темели врз следните механизми:

- ензимска инаktivација: најчест механизам е ензимската модификација на молекулата на аминогликозидите. Во овој процес се вклучени ацетилтрансфери, фосфотрансфери или нуклеотидилтрансфери кодирани главно во плазмидите.
- намалена продорност и активен прогон: овој механизам главно е присутен во соевите *Pseudomonas aeruginosa*
- промена на одредени структури: понекогаш како причина за резистенција можна е промена на структурата во рибозомите.

Раширена е вкрстена резистенција помеѓу гентамицинот и другите аминогликозиди.

Со примена на стандардизирани серии на разредување забележани се следните MIC вредности за чувствителни и резистентни бактерии:

Граници на Европското друштво за тестирање на антимикробната чувствителност (EUCAST)

причинител	чувствителен	резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 4\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 4\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1\text{mg/l}$	$> 1\text{mg/l}$
граници независни од сојот*	$\leq 2\text{mg/l}$	$> 4\text{mg/l}$

* вредности главно темелени врз фармакокинетиката во серумот



Овие податоци првенствено се врз основа на постигнатите нивоа во серумот. Меѓутоа, за локалните препарати на гентамицин сегашните EUCAST вредности немаат значење бидејќи концентрациите на локалниот антибиотик по примената на маста се 250-500 пати поголеми од овие граници.

Заради високите концентрации на антибиотикот на местото на локалната примена мала е веројатноста за развој на отпорност. За да се утврди појавата на резистенција на бактериите на гентамицин по примената врз кожата, во текот на мултицентрични *in vitro* испитувања докажано е дека сите испитувани изолати *S. aureus* и *S. pyogenes* биле чувствителни во концентрација од 128 mg/l. Со примена на гентамицин во форма на маст се постигнуваат концентрации до 1000 mg/l, па нема забележана резистенција во соевите *S. aureus* и *S. pyogenes*.

Преваленцијата на стекнатата резистенција временски може да варира зависно од географската положба и бактерискиот сој. Се препорачува увид во локалните податоци за резистенцијата, особено при лекување на тешки инфекции. Ако е дискутабилна ефикасноста на гентамициноот заради забележана резистенција во одредено подрачје, особено во случај на тешки инфекции или неуспешно лекување, потребно е да се вклучи микробиолошката служба и да се спроведе микробиолошка дијагностика со утврдување на причинителот и на неговата чувствителност на гентамицин.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Фармакокинетиката на локално применетите кортикостероиди по апсорпцијата низ кожата е слична на онаа по системската примена.

Резултатите од испитувања кај луѓе со псоријаза или атописки дерматитис покажале дека исклучиво локалната примена на комбинацијата на бетаметазон дипропионат и гентамицин, во доза од 60 g дневно врз голема површина на телото во тек на 4 седмици, може да предизвика минлив пад на нивото на кортизол во плазмата.

Гентамициноот како активна материја може да се користи парентерално или локално. За оралните препарати нема податоци за минималната црвена апсорпција. Генерално метаболизмот на локално применетите антибиотици по апсорпцијата низ кожата го следи истиот образец како и кај парентералните препарати.

Во случај на примена на гентамицин врз рана, просечно од маста се апсорбира 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ од површината на раната. Со овој препарат концентрацијата во крвта не е поголема од 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, што е приближно 10% од минималното токсично ниво. Кај изгореници, во серумот забележаните концентрации на локално применетиот гентамицин изнесуваат од 3 до 4,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Дистрибуција

Кортикостероидите се врзуваат за белковините на плазмата во различни удели.

Биотрансформација и елиминација

Кортикостероидите главно се метаболизираат во црниот дроб и се излачуваат преку бубрежите.

По интравенска апликација на бетаметазон дипропионат кај глодари забележано е дека активната материја и нејзините метаболити се излачуваат во изметот. Имено,



кај нив активната материја се метаболизира во црниот дроб, а се излачува преку жолчката.

Утврдено е дека главни метаболити на бетаметазон дипропионатот се бетаметазон-17-пропионат и 6 β -хидроксидбетаметазон-17-пропионат.

Полуживотот на гентамицинот изнесува приближно 2 часа во текот на првите 8-12 часа од неговата примена, а потоа побавно се распаѓа со полуживот од 100-150 часа од деловите на ткивото во кое претходно се распределил. Гентамицинот во непроменета и биолошки активна форма се излачува исклучиво преку бубрезите со процес на гломеруларна филтрација. По локална примена на 0,1% маст апсорпцијата на гентамицин низ неопштетената кожа изнесува приближно 0,5% од вкупната применета доза.

Поради значајно застапениот ензимски механизам на резистенција на аминогликозиди, постои разновидна непотполна, еднострана, но и паралелна бактериска резистенција помеѓу различните аминогликозидни антибиотици.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Акутна токсичност

Гентамицинот е потенцијално ототоксичен и нефротоксичен, како и сите аминогликозидни антибиотици.

Претклиничките податоци, собрани врз основа на стандардни тестови на акутниот токсичен потенцијал на бетаметазон дипропионатот, укажуваат на тоа дека неговата локална примена во комбинација со гентамицин не е ризична за луѓе.

Бетаметазон дипропионат

Вид	Начин на примена	LD ₅₀ * (mg/kg)
глушец	орално	2.000
стаорец	орално	6.000

*пресметано како слободен бетаметазон

Гентамицин

Вид	Начин на примена	LD ₅₀ * (mg/kg)
глушец	субкутано	485
	орално	9.050
	интраперитонеално	430
	интравенски	75
стаорец	субкутано	850
	орално	>20.000
	интраперитонеално	980
	интравенски	19
зајак	субкутано	1.230
	интраперитонеално	1.350
	интравенски	81

Хронична токсичност

Бетаметазон дипропионат

Испитувањата на хроничната и субхроничната токсичност на бетаметазон дипропионатот индициран за орална и топична примена, покажале појава на симптоми на предозирање со кортикостероид зависни од дозата (на пр., зголемена концентрација на гликоза и холестерол во серумот, намалувањето на бројот на лимфоцити во периферната крв, депресија на коскената срж, атрофични промени во слезината, тимусот и надбубрежната жлезда, како и пад на телесната маса).

Гентамицинсулфат

Податоците за субакутна и хронична токсичност на гентамицинот упатуваат на системски последици. Како и сите аминокликозидни антибиотици, гентамицинот е потенцијално ототоксичен и нефротоксичен. Претходните *in vitro* испитувања со гентамицин покажале дека нема докази за клинички релевантен генотоксичен потенцијал.

Со оглед на претходните искуства, генерално не се очекуваат системски несакани дејства при правилна топична примена на гентамицин. Ризикот од појава на токсични концентрации во серумот можат заради зголемената апсорпција на гентамицинот да се очекуваат при лекување на рани со големи површини и при долготрајна примена, а особено при истовремена примена на системска терапија и бубрежна инсуфициенција.

Мутагеност

Кај претходните истражувања, гентамицинот и кортикостероидите не покажале мутагени ефекти. Нема податоци од долготрајните испитувања за нивниот канцероген потенцијал.

Репродуктивна токсичност

Бетаметазон дипропионатот покажал тератоген ефект при испитувањата кај животни (на пр., расцепување на непцето, аномалии на скелетот, помала телесна маса, зголемување на смртноста на ембрионите). Не се спроведени испитувања за пери- и постнаталната токсичност и плодност.

Кај стаорци по и.м. примена во многу големи дози (75 mg/kg) во различни степени на бременост, гентамицинот покажал трансплацентарна бубрежна токсичност.

Исто така по и.м. примена на 4 mg/kg гентамицин од 48 до 54 дена бременост кај експериментални животни, докажана е краткотрајна трансплацентарна бубрежна токсичност. Познато е дека аминокликозидите можат да предизвикаат оштетување на внатрешното уво на фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Парафин, течен

Вазелин, бел

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

4 години.



Рок на траење после отварање: 6 месеци

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

15 g маст во алуминиумска туба со пластичен затворац.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-8857/5

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11.05.2016 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2020 година.

