

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diprogenta 0,5 mg/1 mg v 1 g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme Diprogenta vsebuje 0,5 mg betametazona, kar ustreza 0,64 mg betametazondipropionata, in 1 mg gentamicina, kar ustreza 1,67 mg gentamicinijevega sulfata.

Pomožne snovi: 1 g kreme vsebuje 72 mg cetil in stearylalkohola in 1 mg klorokrezola.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema
krema bele barve, gladka in brez grudic ali delcev

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diprogenta je indicirano za lajšanje vnetnih znakov dermatoz, ki se odzivajo na kortikosteroide, če pride do zapletov v obliki sekundarne okužbe z organizmi, ki so občutljivi na gentamicin, ali če sumite na takšno okužbo. Med te bolezni sodijo psoriaza, kontaktni dermatitis (dermatitis venenata), atopični dermatitis (otroški ekcem, alergijski dermatitis), nevrodermitis (lichen simplex chronicus), lichen planus, ekcem (vključno z numularnim ekcemom, ekcemom rok, ekcematoznim dermatitisom), intertrigom, dishidrozo (pompholyx), seboroičnim dermatitisom, eksfoliativnim dermatitisom, fotodermatitisom, dermatitisom zaradi venskega zastoja in anogenitalnim in senilnim pruritusom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Na kožo nanesite tanko plast zdravila Diprogenta tako, da popolnoma prekrije prizadeti predel, in sicer dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Zdravnik bo določil trajanje zdravljenja glede na stanje kože. Pri nekaterih bolnikih se lahko doseže ustrezna vzdrževalna terapija tudi z manj pogostim nanašanjem zdravila.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi pri otrocih ni na voljo, zato se uporaba tega zdravila pri otrocih ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovini) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če pri uporabi zdravila Diprogenta nastopi draženje ali senzibilizacija, morate s terapijo prenehati.

Vsak od neželenih učinkov, ki so jih opisovali pri sistemski uporabi kortikosteroidov, vključno s supresijo nadledvične žleze, se lahko pojavi tudi pri lokalni uporabi kortikosteroidov, še posebej pri dojenčkih in otrocih.

Sistemska absorpcija lokalnih kortikosteroidov je povečana, če zdravimo velike površine telesa ali če uporabimo okluzivni povoj. V tem primeru ali če pričakujete dolgotrajno uporabo zdravila, upoštevajte ustrezne previdnostne ukrepe, še posebej pri dojenčkih in otrocih.

Sistemska absorpcija lokalno uporabljenega gentamicina je lahko povečana, če zdravite obsežno površino kože, še posebej če traja zdravljenje dlje časa ali v primeru poškodbe dermisa. V teh primerih bi lahko nastopili neželeni učinki, ki se pojavijo pri sistemski uporabi gentamicina. V teh pogojih je priporočljiva previdna uporaba, še posebej pri dojenčkih in otrocih.

Podaljšana uporaba lokalnih antibiotikov občasno omogoči razrast neobčutljivih organizmov, na primer glivic. Če se to zgodi, ali če pride do draženja, senzibilizacije ali superinfekcije, morate zdravljenje z gentamicinom ukiniti in uvesti ustrezno terapijo.

Zdravilo Diprogenta ni namenjeno uporabi na očeh.

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Uporaba v pediatriji

Pediatrični bolniki so lahko bolj občutljivi od odraslih bolnikov na supresijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi pri uporabi lokalnih kortikosteroidov in na učinke eksogenih kortikosteroidov, ker je absorpcija pri njih večja zaradi večjega razmerja med površino kože in telesno maso.

Pri otrocih, ki so prejeli lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, Cushingovem sindromu, zastoju linearne rasti, zapoznelem pridobivanju telesne mase in intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so nizka koncentracija kortizola v plazmi in neodzivnost na stimulacijo z ACTH. Znaki intrakranialne hipertenzije so izbočena fontanela, glavobol in obojestranski edem papile.

Zdravilo Diprogenta krema vsebuje klorokrezol, ki lahko povzroči alergijske reakcije. Cetil in stearyl alkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Upoštevati je treba možnost okrepljenih učinkov ob sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker varnosti uporabe lokalnih kortikosteroidov pri nosečih ženskah še niso ugotovili, smete zdravila iz te skupine predpisati v času nosečnosti le, če pričakovana korist zdravljenja matere upraviči morebitno tveganje za plod. Pri nosečih ženskah zdravil iz te skupine ne smete predpisovati v večji količini ali za daljši čas.

Ker ni znano, ali lahko lokalna uporaba kortikosteroidov vodi do zadostne sistemske absorpcije zdravila za prehajanje zdravila v materino mleko v merljivih količinah, se morate odločiti, ali naj mati preneha dojit ali pa uporabljati zdravilo, upoštevajoč pomembnost zdravila za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo je namenjeno le zunanji uporabi in ni znano, da bi vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z zdravilom Diprogenta v obliki kreme ali mazila so poročali o naslednjih neželenih učinkih (glejte preglednico 1):

Preglednica 1: Zelo redki neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Diprogenta v obliki kreme ali mazila

Bolezni kože in podkožja	obarvanje kože
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost

Pri zdravljenju z gentamicinom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, vendar zaradi njih običajno ni potrebna prekinitev zdravljenja (glejte preglednico 2):

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z gentamicinom

Bolezni kože in podkožja	prehodno draženje, vključno z eritemom in pruritusom
--------------------------	--

Pri uporabi lokalnih kortikosteroidov se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, zlasti pod okluzivnim povojem (glejte preglednico 3):

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z lokalnimi kortikosteroidi, zlasti pod okluzivnim povojem

Bolezni kože in podkožja	pekoč občutek, srbenje, draženje, suha koža, folikulitis, hipertrihoza, akneiformni izpuščaji, hipopigmentacija, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože, atrofija kože, strije, miliarija
Infekcijske in parazitske bolezni	sekundarne okužbe

Pri uporabi kortikosteroidov so poročali o zamegljenem vidu (glejte tudi poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi: Prekomerna ali daljša lokalna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči supresijo delovanja hipofize in nadledvične žleze, kar vodi do sekundarne suprarenalne insuficience in povzroči znake hiperkorticismu, vključno s Cushingovo boleznijo.

Ni pričakovati, da bi en sam prevelik odmerek gentamicina povzročil simptome.

Prekomerna ali daljša lokalna uporaba gentamicina lahko vodi do razrasta glivic ali neobčutljivih bakterij na lezijah.

Zdravljenje: Indicirano je ustrezno simptomatsko zdravljenje. Akutni simptomi hiperkorticismu so običajno reverzibilni. Po potrebi zdravite motnje ravnovesja elektrolitov. V primeru kronične toksičnosti svetujemo počasno ukinitvev kortikosteroidov.

Če pride do razrasta neobčutljivih organizmov, je potrebno zdravljenje z zdravilom Diprogenta ustaviti in začeti z ustrezno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi z močnim učinkom v kombinaciji z antibiotiki – betametazon in antibiotiki, oznaka ATC: D07CC01

Diprogenta krema vsebuje učinkovini betametazon v obliki betametazondipropionata in gentamicin v obliki gentamicinijevga sulfata. Betametazondipropionat je sintetični fluoriran kortikosteroid za dermatološko uporabo. Je potenten glukokortikoid z neznatnim mineralokortikoidnim učinkom. Zelo velika je njegova antiinflamatorna aktivnost. Kortikosteroidi zmanjšujejo sintezo, sproščanje in aktivnost kemičnih mediatorjev vnetja in migracijo levkocitov in makrofagov, vazokonstriksijski učinek zmanjšuje edem, eritem, pruritus in bolečino. Gentamicin, širokospektralni baktericiden antibiotik, je učinkovit proti širokemu spektru pogostih povzročiteljev kožnih bolezni.

Med zanj občutljive bakterije sodijo občutljivi sevi streptokokov (beta hemolitični tip A, alfa hemolitični), *Staphylococcus aureus* (koagulaza pozitivni in koagulaza negativni sevi ter nekateri sevi, ki izdejujejo penicilinazo) in po Gramu negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* in *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Študija medsebojnih delovanj tega zdravila z drugimi zdravili je pokazala, da lokalna uporaba zdravila Diprogenta ne vpliva na antibakterijsko učinkovitost gentamicina in na jakost vazokonstriksijskega delovanja betametazondipropionata.

Betametazondipropionat:

Absorpcija kortikosteroida skozi kožo je transepidermalna in znano je, da je odvisna od več dejavnikov. Pri tem imajo pomembno vlogo tudi poškodba kože, jakost vnetja z morebitno eksudacijo in morebitna uporaba okluzivnega povoja. Študije pri živalih so pokazale, da je dermalna absorpcija betametazondipropionata pri živalih, pri katerih je bil odstranjen stratum corneum kože, večja kot pri tistih z zdravo kožo. Dermalno absorpcijo betametazondipropionata pri človeku so ovrednotili z uporabo vazokonstriksijskega testa in s kvantifikacijo zdravila s pomočjo samolepilnega traku. Največji učinek poblebitve kože so opazili pri 0,06% formulaciji BMDP s časom aplikacije ≥ 2 uri,

preden so odvečno zdravilo odstranili z bombažno gazo. Največji farmakodinamični odziv pa so opazili približno 6 do 8 ur po uporabi zdravila, medtem ko je največji privzem zdravila v kožo nastopil 2 uri po odmerku. 24-urna pobleditev kože po aplikaciji zdravila je bila dvakrat manjša od največje pobleditve.

Gentamicin:

Dermalno absorpcijo gentamicina so spremljali pri bolnikih z opeklinami na več kot 10 % telesne površine. Po aplikaciji 0,1 % kreme gentamicinijevega sulfata so vse dele razen obraza in perineja prekrili z okluzivnimi povoji. Merljive serumske koncentracije so bile od < 0,6 do 5 µg/ml. Sistemske toksičnosti gentamicina niso opazili. V obdobju kmalu po nastanku opeklina so opazili prehodno zvišanje dušičnih retentov iz sečnine v krvi (BUN > 25 mg/ml) in kreatinina v serumu (>1 mg/100 ml), vendar sta se ti dve vrednosti povrnili na normalo v nekaj dneh. Absorbirani gentamicin se izloča iz plazme z vrednostjo očistka približno 79 ml/min.

Porazdelitev

Betametazondipropionat: Po intravenski uporabi zdravila pri podganah in miših ter brejih podganah in miših so opazili hitro in obsežno porazdelitev ³H-BMDP-u sorodnih spojin po tkivih, vključno s tkivi ploda. Pri brejih podganah, ki so prejele intravenski odmerek BMDP, so opazili porazdelitev BMDP in njegovih presnovkov (betametazon 17-propionata, betametazona, 6β-hidroksibetametazon 17-propionata, 6β-hidroksibetametazona) v možgane breje samice ter v plazmo in možgane ploda.

Gentamicin: Stopnja vezave zdravila na beljakovine je od 30 % do 35 %, njegov porazdelitveni volumen pa je 0,24 l/kg. Za gentamicin so pokazali, da se po intravenski uporabi porazdeljuje v ledvice, skeletne mišice, jetra, pljuča, maščevje, kosti, labirint in prebavila.

Presnova

Betametazondipropionat: Kot presnovka pri ljudeh so po dajanju betametazondipropionata v telesu ugotovili betametazon 17-propionat in betametazon. Po intravenskem dajanju betametazondipropionata podganam, kuncem in brejim podganam so kot presnovke pri obeh živalskih vrstah ugotovili betametazon 17-propionat, betametazon, hidroksibetametazon 17-propionat in 6β-hidroksibetametazon. Za nastanek betametazon 17-propionata in betametazona so odgovorne karboksiesteraze.

Gentamicin: Gentamicin se ne presnavlja.

Izločanje

Betametazondipropionat: Po intramuskularnem injiciranju betametazondipropionata pri ljudeh so v seču našli med 48,2 in 55,7 % z zdravilom povezanih spojin.

Gentamicin: Gentamicin se izloča z glomerulno filtracijo, v nespremenjeni in v biološko aktivni obliki in ima razpolovno dobo 2,6 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij subakutnega in lokalnega prenašanja, opravljenih z zdravilom Diprogenta, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V pogojih študije so proučevali učinek subakutne uporabe zdravila Diprogenta tako na nepoškodovani koži kot na odrgnjeni koži kuncev in buder in niso opazili nikakršnih neželenih učinkov na nepoškodovano ali odrgnjeno kožo. Poleg tega ni bilo nobenih sistemskih učinkov, ki bi jih lahko pripisali perkutani absorpciji kortikosteroidov. Pri tem so ugotavljali antibakterijsko delovanje, toksičnost, lokalno in sistemsko prenašanje, lokalno protivnetno delovanje in neželene učinke zdravila Diprogenta. Zdravilo Diprogenta je imelo močno antibakterijsko delovanje in izrazite lokalne protivnetne učinke. Ni bilo toksično in je pokazalo izjemno dobro sistemsko prenašanje. Poleg tega ni bilo nobenih znakov njegovih neželenih učinkov pri odmerkih in načinih uporabe, ki so priporočeni za klinično rabo. Študije teratogenosti,

genotoksičnosti ali kancerogenosti niso bile opravljene s kombinacijo betametazondipropionata in gentamicinijevega sulfata.

Bile pa so opravljene dodatne neklinične študije z obema ločenima zdravilnima učinkovinama (gentamicinijevim sulfatom in betametazondipropionatom), v katerih so ocenili toksičnost zdravila v študijah akutne toksičnosti, genotoksičnosti, lokalnega prenašanja in/ali razmnoževanja in razvoja. Te študije so pokazale, da nobena od zdravilnih učinkovin ne povzroča posebnega tveganja za človeka pri kliničnem odmerku.

Pri podganah, ki so prejemale gentamicinijev sulfat v odmerku 20 mg/kg/dan 24 dni, oziroma pri mačkah, ki so ga prejemale v odmerku 10 mg/kg/dan 40 dni, niso opazili nobenih toksičnih učinkov. Gentamicinijev sulfat, ki so ga dajali psom v odmerku 6 mg/kg/dan 6 dni na teden v času 3 tednov, tudi ni povzročil nikakršne opazne okvare ledvic. Pri večjih odmerkih pa so pri omenjenih živalskih vrstah opazili motnje vzdrževanja homeostaze in zmanjšano delovanje ledvic.

Izsledki študij, opravljenih z betametazondipropionatom, so bili značilni za izsledke, dobljene pri uporabi kortikosteroidov, in po njihovi lokalni uporabi niso opazili nobenih neželenih lokalnih toksičnih učinkov. Rezultati testiranja betametazondipropionata s testom mutagenosti pri bakterijah (*Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*) ter s testom mutagenosti za sesalske celice (CHO/HGPRT) so bili negativni, pozitiven pa je bil rezultat testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih *in vitro* in neodločen rezultat mikronukleusnega testa na mišjem kostnem mozgu *in vivo*. Ta vzorec odziva je podoben kot pri deksametazonu in hidrokortizonu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi:

klorokrezol,
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat,
fosforjeva (V) kislina,
tekoči parafin,
cetil in stearylalkohol,
makrogol cetil stearyl eter
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),
beli vazelin,
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Diprogenta krema je pakirano v škatli z aluminijasto tubo po 15 g. Tuba je z notranje strani prevlečena z epoksidom in zaprta s trdo polietilensko navojno zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00479/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.06.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 07.01.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 9. 2021