

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

Belogent 0,5 mg/1 mg v 1 g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 gram krema vsebuje 0,5 mg betametazona v obliki 0,64 mg betametazondipropionata in 1 mg gentamicina v obliki 1,66 mg gentamicinijevega sulfata.

1 gram mazila vsebuje 0,5 mg betametazona v obliki 0,64 mg betametazondipropionata in 1 mg gentamicina v obliki 1,66 mg gentamicinijevega sulfata.

Pomožna snov z znanim učinkom: 1 g krema vsebuje 72 mg cetil in stearylalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema je bele do umazano bele barve, gladka in brez delcev.

Mazilo je bele barve, polprozorno in gladko brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolezni kože, ki se odzivajo na zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi in so primarno ali sekundarno okužene z bakterijami:

- **alergijske in nealergijske bolezni kože z okužbo:** akutne, subakutne in kronične oblike alergičnega kontaktnega dermatitisa, profesionalnega dermatitisa, seboroičnega dermatitisa, dermatitisa pod plenico, atopičnega dermatitisa (nevrodermitisa), intertriginoznega dermatitisa, ekcematoidnega numularnega dermatitisa, dishidrotičnega dermatitisa, piodermiziranega akutnega toksičnega dermatitisa, akutnega fotodermatitisa, radiodermatitisa, inficirane toksične reakcije po pikih insektov,
- **dermatoze z okužbo**, kot so psoriasis vulgaris, lichen ruber planus in podobnih

Zdravilo Belogent uporabljamo za zdravljenje kože okužene z bakterijami, ki so občutljive za gentamicin: nekateri sevi streptokokov (alfa in beta hemolitični streptokoki), *Staphylococcus aureus* (koagulaza-pozitivni, koagulaza-negativni in še nekateri sevi, ki proizvajajo penicilinazo) ter po Gramu negativne bakterije: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* in *Klebsiella pneumoniae*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kremo uporabljamo pri zdravljenju piodermiziranih akutnih, eksudativnih dermatoz, mazilo pa za zdravljenje kroničnih dermatoz, npr. suhe kože, luščičih se in lihenificiranih plakov, oz. v primerih, ko je potreben okluzivni učinek mazila kot vehikla.

Odrasli

Količino zdravila Belogent, ki je potrebna za prekritje obolele površine kože, z rahlim vtiranjem nanašamo v tankem sloju dvakrat na dan. Na področjih kože z debelim roževinastim slojem (npr. na dlaneh in podplatih) je potrebna pogostejša aplikacija. Zdravljenje ne sme biti daljše od treh tednov.

Pri kroničnih boleznih je za preprečitev ponavljanja bolezni potrebno zdravljenje nadaljevati pod zdravniškim nadzorom še nekaj časa po prenehanju vseh simptomov.

Pediatrična populacija

Pri uporabi zdravila Belogent pri otrocih je potrebna previdnost, uporaba zdravila naj bo čim krajša (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Kremo in mazilo Belogent uporabljamo samo na koži.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- kožna tuberkuloza
- virusne okužbe s kožnimi spremembami (herpes, norice, koze)
- akne, rozacea, perioralni dermatitis
- rane in kožne razjede, motnje prekrvavitve npr. varikozni ulkusi goleni (ulcus cruris)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če pri prvi uporabi zdravila Belogent nastopi preobčutljivostna reakcija na koži (serozne vezikule, srbenje, zbadanje, rdečina), je treba zdravljenje takoj prekiniti.

V kolikor zdravilo Belogent uporabljate pri otrocih ali na obrazu naj bo zdravljenje omejeno na 5 dni.

Uporaba zdravila Belogent ni priporočljiva v kombinaciji z okluzivnim povojem razen, če tako predpiše zdravnik. Uporaba zdravila pod plenjami (še posebej plastičnimi) poveča absorpcijo zdravila, ker te delujejo kot okluzija.

Dolgotrajna uporaba na koži obraza ni priporočljiva, ker lahko povzroči dermatitis, ki se kaže kot rosacea, perioralni dermatitis ali akne.

Zdravilo Belogent ne smemo uporabljati na očeh in koži okrog oči, zaradi možnosti nastanka katarakte, glavkoma, glivične okužbe oči in poslabšanja okužbe z virusom herpesa.

Na lasišču je treba zdravilo Belogent uporabljati previdno zaradi izredno močne prekrvavitve in povečane absorpcije.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, zaradi večje površine kože glede na telesno maso in nezadostno razvite rožene plasti kože, obstaja možnost sistemske absorpcije sorazmerno večje količine betametazona, kar lahko vodi do manifestacij sistemske toksičnosti. Izogibati se je treba uporabi pod plenjami (še zlasti plastičnimi), ker le te delujejo kot okluzija in lahko povzročijo večjo absorpcijo učinkovin (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Uporaba zdravila pri otrocih naj bo čim krajša in previdna.

Pri otrocih, bolnikih z jetrno insuficienco in bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, je potrebna previdnost, še zlasti pri hkratni uporabi okluzivnega povoja. Obstaja nevarnost povečane absorpcije betametazona in pojava sistemskih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) Sistemski neželeni učinki se pojavijo redko. Ogroženi bolniki morajo redno opravljati analize za kontrolo delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (analiza prostega kortizola v urinu in plazmi, analiza stimulacije

ACTH). Če se pojavijo simptomi zaviranja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, je treba prenehati z uporabo zdravila, zmanjšati pogostnost uporabe ali uporabiti šibkejši kortikosteroid.

Lahko se pojavijo simptomi, povezani z odtegotanjem zdravila (visoka telesna temperatura, mialgija, artralgiya, oslabelost). V teh primerih je potrebno nadomestno jemanje kortikosteroidov.

Na nekaterih delih telesa, kjer obstaja neke vrste naravna okluzija (dimlje, pazduha in perianalno območje), je pri lokalni uporabi zdravila Belogent možen nastanek strij, zato naj bo uporaba zdravila na teh delih telesa čim bolj omejena.

Dolgotrajna lokalna uporaba gentamicina lahko vodi do poslabšanja lezij zaradi prekomerne rasti glivic ali neobčutljivih bakterij. V tem primeru je potrebno zdravljenje z ustreznimi antimikotiki ali antibiotiki.

Dolgotrajna lokalna uporaba gentamicina lahko povzroči pojav na aminoglikozide rezistentnih mikroorganizmov, zato ni priporočljiva pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom ali drugače ogroženih bolnikih. Če se razvije rezistenca ali superinfekcija, je treba zdravljenje z gentamicinom prekiniti in izbrati drugo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.9).

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev 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 topični uporabi kortikosteroidov.

Zdravilo Belogent krema vsebuje cetil in stearylalkohol, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na koži laboratorijskih živali so opazili teratogeni učinek pri lokalni uporabi močnih kortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

O teratogenih učinkih lokalno apliciranih kortikosteroidov pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij. Prav tako ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o teratogenih učinkih lokalno uporabljanega gentamicina. Zato je lokalna uporaba zdravila Belogent pri nosečnicah dovoljena samo v primerih, ko zdravnik oceni, da je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. V takih primerih je treba uporabljati najmanjše učinkovite odmerke čim krajši čas na čim manjši telesni površini.

Dojenje

Ni znano, da bi se lokalno aplicirani kortikosteroidi, vključno z betametazonom, lahko absorbirali v tolikšni meri, da bi povzročili pojav merljivih količin zdravila v materinem mleku. Obstajajo podatki o izločanju kortikosteroidov v mleko, če so bili aplicirani sistemsko, vendar niso opazili škodljivih učinkov na dojenčke. Sistemsko apliciran gentamicin se izloča z materinim mlekom, vendar pri dojenčkih verjetno ne povzroča neželenih učinkov. Po presoji zdravnika lahko zdravilo Belogent uporabljajo tudi doječe matere, vendar se zdravilo pred dojenjem ne sme nanašati na kožo dojk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Belogent nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavljajo pri lokalni uporabi betametazona in gentamicina v terapevtskih odmerkih, so večinoma blagi. Lahko so lokalni, na mestu nanosa ali sistemski, kot posledica absorpcije zdravila v krvni obtok.

Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)

Betametazon

Bolezni kože in podkožja

Lokalna uporaba betametazona na koži lahko zmanjša vsebnost kolagena v podkožju in s tem povzroča atrofične spremembe kože, ireverzibilne strije, ekhimoze in teleangiektazije, folikulitis, hipertrichoze in alergični kontaktni dermatitis.

Dolgotrajno zdravljenje, lahko povzroči izpuščaj, srbenje, lokalne hiperpigmentacije ali depigmentacije kože, depigmentacije las in inhibicijo delovanja žlez lojnic.

Kot posledica zaviranja imunskega sistema se lahko pojavijo sekundarne infekcije kože.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Sistemski neželeni učinki lokalne uporabe betametazona se pojavijo zelo redko, pretežno zaradi prevelikega odmerjanja in izginejo takoj po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.9)

Med sistemske neželene učinke sodijo: zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, zastoj v rasti in intrakranialna hipertenzija pri otrocih, hiperglikemija, glikozurija in Cushingov sindrom.

Gentamicin

Bolezni kože in podkožja

Lokalne reakcije na gentamicin se najpogosteje kažejo kot preobčuljivostne reakcije na koži npr. izpuščaj, srbenje, eritem, oteklina, serozne vezikule in drugi znaki draženja kože, ki niso obstajali pred začetkom zdravljenja.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Sistemski neželeni učinki lokalne uporabe gentamicina se pojavijo zelo redko, pretežno zaradi prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.9)

Ocena pogostnosti neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni možna.

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

Če se betametazon nanaša na veliko površino kože dlje časa (več kot 3 tedne) in če se uporablja v kombinaciji z okluzivnim povojem pri otrocih, lahko pride do povečane absorpcije zdravila v krvni obtok in do pojava neželenih učinkov: zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza z zastajanjem v rasti, intrakranialno hipertenzijo pri otrocih, zmanjšano toleranco za ogljikove hidrate in Cushingovim sindromom. Zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se pri otrocih kaže z zastojem v rasti, manjšem prirastu telesne mase, zmanjšano količino kortizola v urinu in plazmi ter izostankom odgovora na stimulacijo z ACTH. Intrakranialna hipertenzija se kaže z izbočenjem fontanel, glavoboli in bilateralnim edemom papil.

Zelo redko, če pride do večje sistemske absorpcije gentamicina zaradi dolgotrajnega nanašanja na večjo površino kože (zlasti pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga nefrotoksična oziroma ototoksična zdravila ali imajo okvaro ledvic), lahko pride do okvare slušnega in ravnotežnega aparata s pojavom tinitusa in do okvare delovanja ledvic.

Prevelika ali dolgotrajna lokalna uporaba gentamicina lahko vodi do poslabšanja lezij zaradi prekomerne rasti glivic ali neobčutljivih bakterij. V tem primeru je potrebno zdravljenje z ustreznimi antimikotiki ali antibiotiki.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko, z običajnimi ukrepi za vzdrževanje normalnega delovanja organizma. Če se pojavijo znaki prekoračitve odmerka, je treba takoj prenehati z uporabo zdravila. Pri tem se redko lahko pojavijo simptomi odtegovanja zdravila (visoka telesna temperatura, mialgija, artralgiya, oslabeledlost). V teh primerih je potrebno nadomestno sistemsko jemanje kortikosteroidov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kortikosteroidi z močnim učinkom v kombinaciji z antibiotiki; betametazon in antibiotiki, oznaka ATC: D07CC01

Zdravilo Belogent vsebuje učinkovini betametazon v obliki betametazondipropionata in gentamicin v obliki gentamicinijevega sulfata. Betametazon, sintetični fluorirani adrenokortikosteroid za lokalno uporabo v dermatologiji, ima močan protivnetni, imunosupresivni in antiproliferativni učinek. Je sintetični analog prednizolona, ki kaže visoko stopnjo kortikosteroidne aktivnosti hkrati z neznatnim mineralokortikoidnim učinkom. Natančen mehanizem delovanja lokalnih kortikosteroidov ni znan, vendar se domneva, da je to kombinacijo protivnetnih, imunosupresivnih in antiproliferativnih učinkov, od teh je najpomembnejši protivnetni učinek. Kortikosteroidi zmanjšujejo sintezo, sproščanje in aktivnost kemičnih mediatorjev vnetja (kinina, histamina, lizosomskih encimov, prostaglandina). Ker je za začetek vnetnega odgovora nujno potrebna prisotnost levkocitov in makrofagov, kortikosteroidi tudi inhibirajo migracijo celic na mesto poškodbe, zmanjšujejo vazodilatacijo in zmanjšujejo permeabilnost žil na tem področju. Vazokonstriktorni učinek zmanjšuje ekstravazacijo plazme in s tem nastanek oteklin. Kortikosteroidi kažejo tudi imunosupresivni učinek na preobčutljivostne reakcije tipa III in IV, inhibirajo toksični učinek kompleksov antigen-protitelo, ki se nalagajo v stenah krvnih žil in povzročajo kožni alergični vaskulitis ter inhibirajo delovanje limfokinov, ciljnih celic in makrofagov, ki povzročajo reakcije v sklopu alergičnega kontaktnega dermatitisa. Poleg tega kortikosteroidi preprečujejo dostop senzibiliziranih T-limfocitov in makrofagov do ciljnih celic.

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik z baktericidnim učinkom. Inhibira sintezo bakterijskih beljakovin tako, da se veže na specifični receptorski protein na podenoti 30S bakterijskih ribosomov in interferira z začetnim kompleksom m-RNK-30S. Tako pride do napačnega prevajanja DNK, zaradi česar nastajajo nefunkcionalne beljakovine.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Na obseg absorpcije lokalno apliciranega betametazona vplivajo mnogi dejavniki, ki vključujejo vehikel, stanje epidermisa in prisotnost okluzije. Lokalno naneseni kortikosteroidi se lahko v manjši meri absorbirajo tudi skozi normalno, nepoškodovano kožo, medtem ko prisotnost vnetnih procesov kože, kot tudi uporaba okluzivnih povojev, lahko povečata absorpcijo. Ko se lokalno aplicirani kortikosteroidi absorbirajo skozi kožo, imajo podobne farmakokinetične lastnosti kot sistemsko uporabljeni kortikosteroidi. Sistemska absorpcija po lokalni uporabi znaša 12 do 14 %.

Gentamicin se preko intaktne kože absorbira v neznatni količini, absorpcija skozi poškodovano kožo pa lahko znaša do 5 %.

Porazdelitev

Približno 64 % betametazona se veže na plazemske beljakovine, volumen porazdelitve je 84 litrov.

Gentamicin se tako kot drugi aminoglikozidi slabo veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Betametazon se presnavlja v jetrih.

Izločanje

Presnovki betametazona se primarno izločajo z žolčem, manjši del pa preko ledvic.

Gentamicin se izloča skoraj izključno z glomerularno filtracijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke preiskave na živalih so pokazale, da se kombinacija betametazona in gentamicina za lokalno uporabo dobro prenaša.

LD₅₀ pri miših za betametazon po peroralni aplikaciji znaša več kot 5 g/kg, pri podganah pa več kot 4 g/kg. Gentamicin ima po enkratni lokalni uporabi relativno majhno toksičnost. LD₅₀ pri miših po peroralni aplikaciji znaša več kot 11 g/kg. Pri preiskavah na subkutano toksičnost gentamicina pri psih je smrt nastopila med šestim in desetim dnevom po intramuskularni aplikaciji 66 mg/kg.

Po večkratni aplikaciji betametazona v odmerkih, veliko večjih od terapevtskih, se niso pojavljali znaki kroničnega toksičnega učinka, kadar je bilo zdravilo uporabljeno perkutano.

Podobno je bilo opaženo za gentamicin. Kadar pa je bil gentamicin injiciran parenteralno v dnevni odmerkih 40 mg/kg v obdobju 14 dni, sta bili opaženi nefrotoksičnost in ototoksičnost.

Pri sistemski aplikaciji kortikosteroidov pri laboratorijskih živalih so ugotovili teratogeni učinek že pri relativno nizkih odmerkih. Močnejši kortikosteroidi so pokazali očiten teratogeni učinek pri laboratorijskih živalih tudi pri perkutani aplikaciji zdravila, vendar teratogenost betametazona, ki tudi sodi med močnejše kortikosteroide, na ta način niso ugotavljali. Opazili so teratogeni učinek po aplikaciji 0,05 mg/kg betametazondipropionata i.m. pri kuncih. Odmerek 0,05 mg/kg je 26-krat večji od odmerka betametazondipropionata, ki se uporablja za lokalno aplikacijo. Pojavile so se umbilikalne hernije, cefalokele in volčje žrelo. Ni podatkov o mutagenem in kancerogenem delovanju betametazona.

Nekateri aminoglikozidi lahko poškodujejo plod. Študije na podganah in zajcih niso pokazale teratogenega učinka gentamicina. Znano je, da gentamicin prehaja skozi placentarno bariero in v serumu ploda doseže podobne koncentracije kot v plazmi matere.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Krema:

klorokrezol,
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat,
koncentrirana fosforjeva (V) kislina,
makrogol cetil stearileter,
cetil in stearylalkohol,
tekoči parafin,
beli vazelin,
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in
prečiščena voda.

Mazilo:

tekoči parafin,
beli vazelin.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

krema: 4 leta.
mazilo: 4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s tubo po 15 g kreme (Alu tuba s polietilenskim navojnim zamaškom)
Škatla s tubo po 15 g mazila (Alu tuba s polietilenskim navojnim zamaškom)
Škatla s tubo po 30 g kreme (Alu tuba s polietilenskim navojnim zamaškom)
Škatla s tubo po 30 g mazila (Alu tuba s polietilenskim navojnim zamaškom)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/94/00259/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 12. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 7. 2011.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 5. 2021