

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kuterid genta 0,5 mg/1 mg v 1 g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilni učinkovini sta betametazon in gentamicin.

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

Pomožna snov z znanim učinkom: metilparahidroksibenzoat (E 218). 1 g mazila vsebuje 1 mg metilparahidroksibenzoata (E 218).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mazilo.

Mazilo je bele do blede rumene barve in homogeno.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mazilo Kuterid genta se uporablja pri dermatozah, ki se odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi, okužene pa so z mikroorganizmi, ki so občutljivi na gentamicin. Take dermatoze so na primer:

- piodermizirani dermatitisi (dermatitis simplex, detritivni dermatitis, diseboroični dermatitis, dermatitis e stasi, intertriginozni dermatitis itn.);
- piodermizirani vulgarni ekcem in atopični dermatitis, piodermizirani piki insektov itn.;
- dermatoze s suhimi, luskastimi, sekundarno okuženimi spremembami na koži (luskastimi eflorescencami, s sekundarno okužbo).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Mazilo Kuterid genta v tanki plasti nanesemo na očiščeno, bolno kožo dvakrat na dan in ga dobro vtremo. Pri lažjih oblikah bolezni zadostuje uporaba enkrat na dan. Roke po nanosu zdravila Kuterid genta dobro umijemo.

Zdravilo je treba uporabljati čim krajši čas in v najmanjših odmerkih s katerimi se doseže želeni učinek. Največji priporočljivi dnevni odmerek je od 6 do 7 gramov mazila, zdravljenje pa sme trajati največ dva do tri tedne.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Kuterid genta pri otrocih mlajših od 1 leta je kontraindicirana. Pri otrocih starih 1-12 let moramo mazilo uporabljati v najmanjši količini, ki je terapevtsko učinkovita. Daljši uporabi topičnega zdravljenja se moramo izogibati (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Mazilo Kuterid genta je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Starejši bolniki imajo lahko tanjšo kožo, kar omogoča hitrejše prehajanje lokalno uporabljenih kortikosteroidov. Prav tako je pri teh bolnikih večja verjetnost, da imajo predhodno obstoječo atrofijo kože zaradi staranja. Kortikosteroide, ki se nanašajo topikalno je treba uporabljati čimbolj poredko, za kratka obdobja, ali pod skrbnim nadzorom.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je potrebna previdnost zaradi možnosti pojava sistemskih neželenih učinkov.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Glede na možno nefrotoksičnost in druge neželene učinke, ki so posledica podaljšanega razpolovnega časa v serumu, podatki nakazujejo, da je mazilo Kuterid genta kontraindicirano v primeru močno zmanjšane delovanja ledvic in ga je treba pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic uporabljati zelo previdno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Kuterid genta ne smemo uporabljati:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovini (betametazondipropionat in gentamicinijev sulfat) in/ali aminoglikozide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih s tuberkuloznimi patološkimi kožnimi spremembami, z izpuščaji po cepljenju, pri noricah, herpesu simpleksu ali drugih virusnih kožnih okužbah, pri bolnikih, ki imajo acne vulgaris, rozaceo in perioralni dermatitis, ali pri tistih s kožnimi razjedami in ranami.
- pri otrocih, mlajših od 1 leta.
- pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki uporabljajo Kuterid genta daljše obdobje (več kot 2 do 3 tedne) in/ali na velikih površinah, na občutljivih delih kože, je treba periodično preverjati morebiten pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov in gentamicina.

Pri bolj odpornih patoloških spremembah, kot so neodzivne sekundarno okužene psoriatične patološke spremembe na komolcih in kolenih, je učinek zdravila Kuterid genta mogoče, če je to potrebno, povečati, tako da se zdravljenno področje prekrije s polietilenskim filmom. Prekritje preko noči običajno zadostuje za doseganje zadovoljivega odziva pri takih patoloških spremembah. Po tem pa se je uporabi betametazon vsebujočih zdravil pod okluzivnim povojem treba izogibati, ker lahko

takšno zdravljenje poveča stopnjo atrofije kože in sistemsko absorpcijo (glejte tudi poglavji 4.8 in 4.9).

Otroci so lahko bolj kot odrasli občutljivi za zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, ki jo povzročajo lokalno uporabljeni kortizoni in učinki eksogenih kortikosteroidov, zaradi večje absorpcije zaradi velikega razmerja med površino kože in telesno maso. Zato je dermatosteroide treba pri otrocih starih od 1 do 12 let uporabljati še posebej previdno. Treba je paziti, da se uporabljajo najmanjše količine za najkrajše možno obdobje in da se ne uporabljajo pod povojem.

Zdravila Kuterid genta ne smemo uporabljati na delih kože, ki so okuženi z glivicami ali bakterijami, ki niso občutljive za gentamicin, če hkrati ne uporabljamo tudi ustreznega protimikrobnega zdravila. Topikalni kortikosteroidi lahko prikrijejo ali spremenijo znake okužbe. Pri glivični okužbi kože nastanejo ekcemi, pri katerih se okužene zgornje plasti kože luščijo in odpadejo. Če pri teh pacientih uporabimo topikalne steroide, pride do pojava *tinea incognito*, kar pomeni, da protivnetni učinek steroidov zavre proces odstranjevanja okuženih plasti kože s telesa. Če je le možno, se uporabi zdravila Kuterid genta na obrazu izogibajmo. Zdravila Kuterid genta ne smemo vnašati v oko ali njegovo bližino.

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.

Previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter.

Zelo previdno uporabljamo zdravilo Kuterid genta pri bolnikih z moteno prekrvitvijo okončin; obstaja namreč nevarnost nastanka kožnih razjed. Zdravljenje je treba ustaviti, če se pojavijo znaki sistemske absorpcije ali preobčutljivostne reakcije. Gentamicin lahko povzroči rast neobčutljivih mikroorganizmov. V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti.

Zaradi možne sistemske absorpcije po lokalnem nanašanju je potrebna previdnost kadar se pripravki, ki vsebujejo gentamicin, uporabljajo pri bolnikih s parkinsonizmom, miastenijo gravis in drugimi obolenji, za katera je značilna mišična oslabeledost.

Zdravilo Kuterid genta vsebuje metilparahidroksibenzoat (E 218). Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov so možni okrepljeni neželeni učinki. Druge klinično pomembne neželene interakcije z zdravilom Kuterid genta niso znane.

Zaradi verjetnega medsebojnega izničenja učinka, se zdravila Kuterid genta ne sme nanašati skupaj z drugimi dermatološkimi pripravki, ki se uporabljajo lokalno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Glede uporabe gentamicin/betametazona pri nosečnicah ni na voljo podatkov, oziroma je na voljo omejeno število podatkov.

Nekateri kortikosteroidi so se po dermalni aplikaciji pri laboratorijskih živalih izkazali kot teratogeni (glejte poglavje 5.3).

Teratogeni učinki gentamicina niso bili dokazani, vendar gentamicin prehaja preko placente in bi zato lahko povzročil nefrološke in otološke okvare ploda.

Zato se zdravila Kuterid genta med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je pričakovana korist zdravljenja za mater večja od morebitnega tveganja za otroka. V takih primerih je treba uporabljati najmanjše učinkovite odmerke in to čim krajši čas.

Dojenje

Tako betametazon kot gentamicin se po dermalni uporabi lahko absorbirata sistemsko in se tako lahko izločata v mleko. Škodljivega učinka na dojenega otroka ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je treba sprejeti odločitev glede tega ali se preneha z dojenjem ali pa z zdravljenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu gentamicina in betametazona na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kuterid genta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, urejeni po MedDRA organskih sistemih, so navedeni spodaj. Pri nekaterih neželenih učinkih je navedena tudi pogostnost pojavljanja. Za navedbo pogostnosti pojavljanja je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. Za večino neželenih učinkov pri tem zdravilu je pogostnost pojavljanja neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana pogostnost: sekundarne okužbe.

Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: oblike Cushingovega sindroma.

Tako kot pri drugih lokalno uporabljenih kortikosteroidih ima lahko dolgotrajna uporaba velikih količin zdravila ali zdravljenje velikih površin za posledico dovolj veliko sistemsko absorpcijo, da povzroči zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA osi) in klinične oblike Cushingovega sindroma (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Do pojava teh učinkov z večjo verjetnostjo

prihaja pri dojenčkih in otrocih in kadar so uporabljeni okluzivni povoji. Plenica lahko učinkuje kot okluzivni povoj.

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4), ki je lahko simptom npr. katarakte, glavkoma ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana pogostnost: ototoksičnost.

Zaradi možnosti sistemske absorpcije gentamicina v primeru uporabe na velikih površinah, še posebno pri dolgotrajni uporabi ali če je koža razpokana, ali če se uporablja okluzivni povoj, je možna ototoksičnost.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, eritem;

Občasni: alergijski kontaktni dermatitis;

Neznana pogostnost: lokalno suha koža, draženje, miliarija, folikulitis, strije, atrofija kože, občutek zbadanja ali pekoč občutek, perioralni dermatitis, fotosenzibilizacija, steroidni rozaceiformni dermatitis, steroidne akne. Po dolgotrajni uporabi se lahko pojavijo teleangiektazije, spremenjena pigmentacija kože, drobne krvavitve v koži in čezmerna poraščenost telesa.

Bolezni sečil

Neznana pogostnost: nefrotoksičnost.

Zaradi možnosti sistemske absorpcije, kot je opisano zgoraj, je mogoč tudi pojav nefrotoksičnosti.

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

Pri dolgotrajnem nanašanju mazila Kuterid genta na velike površine kože, pri uporabi pod okluzivnim povojem in pri otrocih, lahko dermatosteroidi povzročijo Cushingov sindrom in reverzibilno supresijo osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza.

Zdravljenje simptomov predoziranja je simptomatsko in s prekinitvijo zdravljenja s steroidnimi zdravili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Pri mazilu Kuterid genta je delovanje dermatosteroida betametazondipropionata dopolnjeno z antibakteričnim delovanjem širokospektralnega antibiotika gentamicina. Betametazondipropionat je močan sintetični kortikosteroid, ki je namenjen topikalni uporabi v dermatologiji. Topični kortikosteroidi delujejo na koži protivnetno, antipruriginozno, imunosupresivno, antiproliferacijsko in vazokonstriksijsko. Betametazondipropionat je glede na svoj vazokonstriksijski učinek eden najbolj učinkovitih dermatosteroidov. Njegova perkutana absorpcija je majhna, zato je tudi sistemski učinek majhen.

Protivnetno delovanje dermatosteroidov je nespecifično. V tkivih zavirajo vnetno reakcijo ne glede na to, ali je njen vzrok mehanski, kemični, imunski ali pa so jo povzročili mikrobi. Kortikosteroidi zavirajo zgodnjo in pozno fazo vnetja. V prvi fazi vnetja zavirajo razvoj otekline, depozicijo fibrina, dilatacijo kapilar, migracijo levkocitov in fagocitno dejavnost, v drugi pa proliferacijo kapilar in fibroblastov ter depozicijo kolagena.

Protivnetno delovanje lokalnih kortikosteroidov je posledica različnih učinkov. Kortikosteroidi zmanjšujejo nastajanje in delovanje endogenih mediatorjev vnetja (kinini, histamin, lizosomni encimi, prostaglandini in komplement), stabilizirajo lizosome v nevtrofilcih ter tako zavirajo njihovo degranulacijo, povečujejo izločanje protivnetne beljakovine lipokortin, vplivajo na genski zapis.

Posledica imunosupresivnega delovanja kortikosteroidov je zaviranje pojava vnetnih manifestacij imunskega odgovora. Kortikosteroidi tako zavirajo toksične učinke, ki jih povzroča kompleks antigen – protitelo, zgodnjo in pozno alergijsko reakcijo, pri alergijskem kontaktnem dermatitisu zavirajo delovanje limfokinov, limfocitov in makrofagov.

Antimitotično delovanje kortikosteroidov je pomembno pri nekaterih kožnih boleznih, predvsem luskavici. Tako kot protivnetno delovanje je tudi antimitotično nespecifično. Kortikosteroidi zavirajo sintezo DNK v humanem epiteliju in nastajanje poliaminov, ki so povezani z rastjo celic pri luskavici. Normalizirajo velikost korneocitov, ki je pri luskavici spremenjena.

Gentamicin je zelo učinkovit pri lokalnem zdravljenju primarnih in sekundarnih kožnih okužb. Gentamicin je širokospektralni aminoglikozidni antibiotik, ki deluje na po Gramu negativne bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* in *Klebsiella pneumoniae*) ter na nekatere po Gramu pozitivne bakterije (*Staphylococcus aureus*, nekateri streptokoki).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enotedenski uporabi mazila (7 gramov na dan) se je serumska raven kortizola zmanjšala le v sledovih. Po tritedenski uporabi se je njegova vrednost zmanjšala pri

posameznih bolnikih. Takšna adrenalna supresija pa je prehodna in se normalizira najpozneje v enem tednu.

Absorpcija

Absorpcija kortikosteroidov skozi kožo je transepidermna in transfolikularna. Nanjo vpliva več dejavnikov. Zelo pomembno je mesto uporabe.

Kortikosteroidi se lažje absorbirajo skozi otroško kožo, na obrazu, pod pazduhami in v predelih večjih fleksur. Na absorpcijo pomembno vpliva tudi kožna poškodba oziroma intenzivnost in eksudativnost vnetja ter morebitna uporaba okluzijskih povojev.

Absorpcija gentamicina skozi kožo in sluznico je počasna in majhna, odvisna pa je predvsem od stopnje prizadetosti kože. Pri zelo prizadeti koži (npr. opekline) se absorbira do 5 % topikalno danega gentamicina.

Dermalni kortikosteroidi prodirajo najbolje v skrotalnem predelu (36 %), najslabše pa na kolenih, komolcih, dlaneh in podplatih (1 %).

Pri zdravljenju različnih dermatoz se absorbira okoli 12 do 24 % odmerka zdravila.

Porazdelitev

Dermalni kortikosteroidi se najbolje sproščajo iz mastnih podlag.

Absorbirani dermalni kortikosteroid dobi lastnosti sistemskega. Veže se na plazemske beljakovine (okoli 64 %).

Biotransformacija

Presnovi se v glavnem v jetrih. Izloča se skozi ledvice ali z žolčem.

Izločanje

Približno 90 % absorbiranega gentamicina se izloči skozi ledvice v nespremenjeni aktivni obliki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave na živalih so potrdile, da delujejo kortikosteroidi, ki jih uporabljamo sistemsko, teratogeno (npr. volčje žrelo, insuficienca placentne, spontani splav in intrauterina retardacija rasti). Kortikosteroidi z močnim delovanjem, ki se uporabljajo v dermatologiji, so lahko teratogeni tudi pri dermalni uporabi.

Teratogeni učinki gentamicina niso dokazani, ker pa gentamicin prehaja skozi posteljico, bi lahko povzročil nefrološke in otološke poškodbe zarodka.

Drugi predklinični podatki na osnovi običajnih raziskav toksičnosti pri enkratnih/ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in lokalne prenosljivosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- metilparahidroksibenzoat (E218)
- redko tekoči parafin
- beli vazelin

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

Tube (aluminijasta tuba, navojna zaporka iz polietilena visoke gostote ali propilena), škatle s 15 g mazila po 0,5 mg/g betametazona v obliki betametazondipropionata in 1 mg/g gentamicina v obliki gentamicinijevega sulfata.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00855/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 4. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.05.2018