

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gebetil, (0,64 mg + 1 mg)/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 0,64 mg betametazonu dipropionianu (co odpowiada 0,5 mg betametazonu) oraz 1 mg gentamycyny (w postaci 1,67 mg gentamycyny siarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol cetostearylowy, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Gebetil jest homogennym, białym kremem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gebetil jest wskazany w leczeniu miejscowych zmian skórnych o charakterze zapalnym, zajmujących małą powierzchnię, które wymagają stosowania silnie działającego glikokortykosteroidu, w przypadkach gdy jednocześnie występuje nadkażenie wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na gentamycynę.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Gebetil należy stosować raz lub dwa razy na dobę; u dzieci – raz na dobę.

Ze względu na zawartość gentamycyny czas stosowania produktu leczniczego Gebetil nie powinien przekraczać 7 do 10 dni, a u dzieci – 7 dni.

Gdy tylko jest to uzasadnione klinicznie (tzn. gdy nie występuje już choroba skóry wymagająca leczenia glikokortykosteroidem o silnym działaniu lub nadkażenie drobnoustrojami wrażliwymi na gentamycynę), w dalszym leczeniu należy stosować monoterapię z zastosowaniem glikokortykosteroidu (w razie potrzeby – słabiej działającego miejscowego glikokortykosteroidu) lub antybiotykiem.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Gebetil jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt w 1. roku życia.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Cienką warstwę produktu leczniczego Gebetil należy nakładać na chorobowo zmienione miejsca na skórze i lekko wetrzeć.

Leczona powierzchnia skóry nie powinna przekraczać 10% powierzchni ciała. U dzieci produkt leczniczy Gebetil należy stosować krótkotrwale i na małe powierzchnie. Zasadniczo należy zachować większą ostrożność podczas leczenia dzieci produktami leczniczymi zawierającymi kortykosteroidy, ponieważ w porównaniu z dorosłymi może dojść do zwiększonego wchłaniania kortykosteroidu przez skórę dziecka. Należy również unikać stosowania pod opatrunkiem okluzyjnym ze względu na ryzyko potencjalnego wchłaniania betametazonu dipropionianu.

Produkt leczniczy Gebetil w postaci kremu jest w szczególności przeznaczony do stosowania na tłustą skórę lub w leczeniu sączących chorób skóry.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan lub w przypadku nadwrażliwości na inne leki z grupy glikokortykosteroidów lub antybiotyki aminoglikozydowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Gebetil jest przeciwwskazany w pierwszych trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.6). Ponadto produktu leczniczego Gebetil nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- zakażeń wirusowych, w tym reakcji poszczepiennych i ospy wietrznej,
- zmian skórnych spowodowanych gruźlicą lub kiłą,
- zakażeń wirusowych skóry (np. opryszczka pospolita, półpasiec),
- trądziku różowatego i zapalenia skóry podobnego do trądziku różowatego,
- zapalenia skóry wokół ust,
- grzybicy skóry,
- choroby oczu,
- jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania antybiotyków aminoglikozydowych ze względu na ryzyko toksycznego stężenia w surowicy,
- zaawansowanej niewydolności nerek,
- u noworodków i niemowląt w 1. roku życia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Gebetil nie jest przeznaczony do stosowania w przewodzie słuchowym, do oczu ani na błony śluzowe. W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami przemyć oczy dużą ilością wody i w razie potrzeby skonsultować się z okulistą.

Produkty lecznicze zawierające gentamycynę, takie jak produkt leczniczy Gebetil, należy ostrożnie dobierać do każdego indywidualnego leczenia. Należy je stosować tylko wtedy, gdy odpowiedź na środki antyseptyczne pojawia się powoli, odpowiedź jest niewystarczająca lub leczenie antyseptyczne jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Gebetil należy nakładać szczególnie ostrożnie na twarz.

Należy unikać długotrwałego leczenia i (lub) stosowania na duże powierzchnie skóry, ponieważ możliwe jest wchłanianie substancji czynnych.

Działania niepożądane zgłaszane w przypadku glikokortykosteroidów stosowanych ogólnoustrojowo, w tym zaburzenie czynności kory nadnerczy, mogą również wystąpić w przypadku glikokortykosteroidów stosowanych zewnętrznie po ich ogólnoustrojowym wchłonięciu. Dotyczy to szczególnie niemowląt i dzieci.

Wchłanianie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo na ogół zwiększa się wraz z siłą działania glikokortykosteroidów, czasem ich stosowania, wielkością leczonych powierzchni ciała

oraz w przypadku leczenia powierzchni z fałdami skórnymi lub stosowania opatrunków okluzyjnych. Opatrunków okluzyjnych nieprzepuszczających powietrza nie wolno stosować szczególnie u dzieci.

Miejscowe stosowanie gentamycyny w zakażeniach skóry stwarza ryzyko reakcji alergicznych. Gentamycyna jest alergenem kontaktowym, którego indywidualna częstość uczuleń wynosi około 1,4% ze zwiększającą się tendencją. Ryzyko uczulenia wzrasta wraz z wydłużaniem czasu trwania leczenia. Pomiędzy gentamycyną a innymi aminoglikozydami, takimi jak neomycyna i kanamycyna, występuje alergologia grupowa. Alergia nabyta na miejscowo stosowaną gentamycynę wyklucza późniejsze ogólnoustrojowe stosowanie gentamycyny i innych aminoglikozydów (patrz także punkty 4.3 i 4.8).

Ryzyko miejscowych zakażeń skóry może być zwiększone przy miejscowym **stosowaniu glikokortykosteroidów**.

Czasami długotrwałe stosowanie lub stosowanie na duże powierzchnie skóry miejscowo stosowanych antybiotyków prowadzi do kolonizacji przez niewrażliwe patogeny, w tym grzyby. W takim przypadku lub w przypadku wystąpienia podrażnienia skóry, reakcji alergicznych lub nadkażeń należy przerwać stosowanie gentamycyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Ogólnoustrojowe wchłanianie gentamycyny stosowanej miejscowo może ulec zwiększeniu podczas leczenia dużych powierzchni skóry, szczególnie przez długi czas lub w przypadku uszkodzeń skóry. W takich przypadkach należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, ponieważ istnieje możliwość, że ogólnoustrojowe działania niepożądane mogą wystąpić nawet po miejscowym zastosowaniu gentamycyny.

Ze względu na działanie aminoglikozydów polegające na blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po ogólnoustrojowym wchłanianiu, zaleca się ostrożność u pacjentów z miastenią, chorobą Parkinsona, innymi chorobami przebiegającymi z osłabieniem mięśni lub jednoczesnym stosowaniu innych produktów leczniczych o działaniu blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego (w tym podania donosowego, wziewnego i do oka) stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn zaburzeń widzenia, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (*ang. Central Serous Chorioretinopathy – CSCR*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Produkt leczniczy Gebetil zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216) oraz alkohol cetostearylowy. Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Alkohol cetostearylowy może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Produktu leczniczego Gebetil nie należy stosować na rany lub owrzodzenia kończyn dolnych.

W przypadku jednoczesnego stosowania prezerwatyw lateksowych oraz produktu leczniczego Gebetil w okolicy narządów płciowych lub odbytu, odporność prezerwatyw na pęknięcie może zostać zmniejszona przez substancje pomocnicze: wazelinę białą oraz parafinę ciekłą, co zagraża skuteczności takich prezerwatyw.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na możliwość wzajemnej inaktywacji, produktu leczniczego Gebetil nie należy stosować jednocześnie z innymi miejscowymi produktami dermatologicznymi.

Gentamycyna powoduje niezgodności z amfoterycyną B, heparyną, sulfadiazyną i antybiotykami beta-laktamowymi (np. cefalosporynami).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gebetil u kobiet w okresie ciąży.

Gentamycyna przenika przez barierę łożyska i osiąga mierzalne stężenia w tkankach płodu i płynie owodniowym. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W badaniach na zwierzętach betametazon po podaniu ogólnoustrojowym i miejscowym wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne. W badaniach na zwierzętach innych substancji czynnych z grupy glikokortykosteroidów jako typowe działanie embriotoksyczne i teratogenne stwierdzono zaburzenia, w tym rozszczep podniebienia, wady szkieletu, a także zaburzenia wzrostu wewnątrzmacicznego i obumieranie zarodków. Również w przypadku płodów ludzkich podejmowano dyskusje, że może wystąpić zwiększone ryzyko powstania rozszczepu w jamie ustnej przy ogólnoustrojowym stosowaniu glikokortykosteroidów w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie glikokortykosteroidów w dawkach subteratogennych podczas ciąży przyczynia się do zwiększonego ryzyka opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego, chorób układu krążenia i (lub) chorób metabolicznych w wieku dorosłym, jak również do trwałej zmiany gęstości receptorów glikokortykosteroidów, gospodarki neuroprzebieżnikami.

Dlatego produkt leczniczy Gebetil jest przeciwwskazany do stosowania w pierwszych trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.3).

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest pewne. Dlatego po pierwszych trzech miesiącach ciąży produkt leczniczy Gebetil należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Podczas ciąży należy unikać leczenia dużych powierzchni skóry i długotrwałego stosowania.

Karmienie piersią

Gentamycyna przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Brak danych dotyczących przenikania betametazonu dipropionianu do mleka kobiecego. Inne glikokortykosteroidy przenikają do mleka kobiecego. Dlatego w przypadku przewidywanego stosowania na duże powierzchnie skóry lub długotrwałego stosowania, produktu leczniczego Gebetil nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Należy unikać kontaktu niemowlęcia z leczonymi powierzchniami skóry.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Gebetil na płodność u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Gebetil nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane po wydaniu pozwolenia

bardzo często:	(>1/10);
często:	(≥1/100 do <1/10);
niezbyt często:	(≥1/1000 do <1/100);
rzadko:	(≥1/10000 do <1/1000);
bardzo rzadko:	(<1/10 000);
częstość nieznana:	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga u dzieci

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Zmniejszenie przyrostu masy ciała u dzieci
Zaburzenia oka	Nieznana	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe u dzieci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Pieczenie, świąd, podrażnienie, suchość, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, trądzik posteroïdowy, wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry podobne do trądziku, zapalenie skóry wokół ust, zmiany pigmentacji skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, zanik skóry, rozstępy, potówki, rumień, nadwrażliwość, odbarwienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Opóźnienie wzrostu u dzieci

Podczas długotrwałego stosowania (ponad 4 tygodnie) i (lub) stosowania na duże powierzchnie (około 10% powierzchni ciała lub więcej), a zwłaszcza pod opatrunkami okluzyjnymi, mogą wystąpić następujące działania niepożądane: maceracja skóry, zanik skóry, teleangiektazje, rozstępy, trądzik posteroïdowy, potówki, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zmiany pigmentacji i zapalenie skóry wokół ust.

Prześciowe łagodne podrażnienie (rumień, świąd) wywołane przez gentamycynę zwykle nie wymaga przerwania leczenia.

W przypadku wystąpienia silnego podrażnienia, uczulenia lub nadkażenia należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię.

Miejscowe stosowanie gentamycyny może prowadzić do upośledzenia gojenia się rany.

Ponadto po zewnętrznym stosowaniu gentamycyny, szczególnie przy wielokrotnym stosowaniu na rozległe rany, może czasami wystąpić działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne oraz toksyczne działanie na układ przedstonkowy.

Leczenie gentamycyną powodowało przemijające podrażnienie (rumień i świąd).

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Dzieci i młodzież

Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza objawia się u dzieci niskim stężeniem kortyzolu w osoczu i brakiem odpowiedzi na stymulację ACTH.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe objawia się wypukłym ciemączkiem, bólem głowy i obustronnym obrzękiem brodawkowatym.

Dzieci, ze względu na większy stosunek powierzchni skóry do masy ciała, są bardziej podatne niż dorośli pacjenci na hamujący wpływ glikokortykosteroidów na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz egzogenne działanie glikokortykosteroidów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Produkt leczniczy Gebetil należy stosować wyłącznie w zalecanych dawkach.

Objawy przedawkowania

Nadmierne lub długotrwałe stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (przewlekłe przedawkowanie lub niewłaściwe stosowanie) może prowadzić do zahamowania czynności podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy, co prowadzi do wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Ponadto mogą wystąpić objawy nadmiernego stosowania glikokortykosteroidów, w tym zespół Cushinga. Nadmierne lub długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków może prowadzić do kolonizacji ran przez grzyby lub niewrażliwe drobnoustroje.

Leczenie

Jeśli produkt leczniczy Gebetil został przypadkowo połknięty lub jeśli był stosowany w nadmiernych ilościach lub przez zbyt długi czas, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Z reguły ostre objawy hiperkortyzolizmu są odwracalne. Zaburzenia elektrolitowe należy odpowiednio leczyć.

W przypadku przewlekłego zatrucia zaleca się stopniowe odstawianie glikokortykosteroidu.

W przypadku rozwoju niewrażliwych drobnoustrojów należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Gebetil i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Jeśli dawka została pominięta, należy ją jak najszybciej zastosować, a następnie powrócić do normalnego schematu dawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania miejscowego o silnym działaniu w skojarzeniu z antybiotykami
kod ATC: D07 CC01.

Betametazonu dipropionian jest syntetycznym glikokortykosteroidem i jest stosowany miejscowo.

Betametazon, będący pochodną prednizolonu, wykazuje wysoką aktywność glikokortykoidową i tylko niewielką aktywność mineralokortykoidową. Glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego, takie jak betametazonu dipropionian, są wskazane w leczeniu chorób skóry wrażliwych na glikokortykosteroidy przede wszystkim ze względu na ich działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i zwężające naczynia krwionośne.

Badanie dotyczące zwężenia naczyń metodą McKenziego jest jednym z testów, które można zastosować do farmakodynamicznego porównania skuteczności betametazonu dipropionianu i innych znanych fluorowanych glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym. W jednym z testów betametazonu dipropionian wykazywał znacznie większy stopień zblednięcia ($p < 0,05$) niż fluocynolonu acetonid, fluokortolonu kapronian, flumetazonu piwalinian i betametazonu walerianian.

Gentamycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów. Stanowi mieszaninę strukturalnie bardzo podobnych homologów gentamycyny C₁, C_{1a} i C₂.

Mechanizm działania

Kortykosteroidy indukują białko przeciwzapalne lipokortynę, które hamuje enzym fosfolipazę A₂. Dzięki

temu lipokortyna hamuje syntezę prostaglandyn i produktów lipoksygenazy. Kortykosteroidy wiążą się również z cytoplazmatycznymi receptorami glikokortykoidowymi (GR), które przemieszczają się do jądra, gdzie zachodzi aktywacja genów przeciwzapalnych (takich jak lipokortyna, obojętna endopeptydaza lub inhibitory aktywatora plazminogenu).

W przypadku gentamycyny mechanizm działania opiera się na zakłóceniu biosyntezy białek poprzez interakcję z rybosomalnym RNA, po której następuje wadliwa inkorporacja aminokwasów podczas translacji. Daje to efekt bakteriobójczy.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność w dużej mierze zależy od stosunku między maksymalnym osiągniętym stężeniem (C_{max}) w miejscu działania a minimalnym stężeniem hamującym (MIC) patogenu.

Mechanizmy oporności

Oporność na gentamycynę może opierać się na następujących mechanizmach:

- Inaktywacja enzymatyczna: enzymatyczna modyfikacja cząsteczek aminoglikozydów jest najczęstszym mechanizmem oporności. Odpowiadają za to acetylotransferazy, fosfotransferazy lub nukleotydylotransferazy, które są w większości kodowane przez plazmid.
 - Zmniejszona penetracja i aktywny wpływ: te mechanizmy oporności występują głównie u *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Zmiana w strukturze docelowej: przyczyną oporności są modyfikacje w rybosomach. Powstają one w wyniku mutacji lub tworzenia przez metylotransferazy.
- W przypadku gentamycyny często dochodzi do oporności krzyżowej na inne antybiotyki aminoglikozydowe.

Istnieje szeroko rozpowszechnione zjawisko oporności krzyżowej między gentamycyną a innymi antybiotykami aminoglikozydowymi.

Istnieje wiele przypadków częściowej jednostronnej oporności, ale także pełnej równoległej oporności między drobnoustrojami i różnymi antybiotykami aminoglikozydowymi.

Wartości graniczne

Gentamycynę zbadano przy użyciu standardowych serii rozcieńczeń. Ustalono następujące minimalne stężenia hamujące dla wrażliwych i opornych mikroorganizmów:

Wartości graniczne EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogen	Wrażliwe	Oporne
Enterobacteriaceae (zakażenia systemowe)	(≤ 2 mg/L) ¹⁾	(> 2 mg/L) ¹⁾
Enterobacteriaceae (zakażenia układu moczowego)	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Acinetobacter spp. (zakażenia systemowe)	(≤ 4 mg/L) ¹⁾	(> 4 mg/L) ¹⁾
Acinetobacter spp. (zakażenia układu moczowego)	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Staphylococcus aureus (zakażenia systemowe)	(≤ 1 mg/L) ¹⁾	(> 1 mg/L) ¹⁾
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem*	$\leq 0,5$ mg/L	> 0,5 mg/L

¹⁾ Limity są oparte na epidemiologicznych wartościach odcięcia (ECOFF), które oddzielają izolaty typu dzikiego od tych o obniżonej wrażliwości.

* Limity oparte głównie na farmakokinetyce w surowicy.

Dane te oparte są głównie na rzeczywistych wartościach farmakokinetycznych w surowicy. Jednak te wartości graniczne EUCAST nie mają żadnego znaczenia dla produktów leczniczych zawierających

gentamycynę do stosowania miejscowego, ponieważ stosowanie kremu/ maści skutkuje miejscowymi stężeniami antybiotyków, które są od 250 do 500 razy większe od tych wartości granicznych. Ze względu na duże stężenia antybiotyków w miejscu działania, rozwój oporności podczas miejscowego stosowania produktu leczniczego Gebetil jest mało prawdopodobny. W wielośrodkowym badaniu *in vitro* mającym na celu określenie stanu oporności drobnoustrojów skórnych na gentamycynę, wszystkie badane izolaty *S.aureus* i *S.pyogenes* okazały się wrażliwe na stężenie 128 mg/L lub większe. Ponieważ przy zastosowaniu kremu lub maści osiągane są stężenia do 1000 mg/L, nie znaleziono szczepów *S.aureus* i *S.pyogenes* opornych na gentamycynę.

Rozpowszechnienie nabytej oporności w Niemczech

Częstość nabytej oporności u poszczególnych gatunków może zmieniać się lokalnie i w czasie. Dlatego wymagane są lokalne informacje na temat oporności – zwłaszcza w celu odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli w oparciu o lokalne informacje na temat oporności skuteczność gentamycyny jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady lekarza specjalisty. Szczególnie w przypadku poważnych zakażeń lub niepowodzenia leczenia należy postawić diagnozę mikrobiologiczną z wykryciem patogenu i jego wrażliwości na gentamycynę.

Występowanie nabytej oporności w Niemczech na podstawie danych dotyczących pozajelitowego stosowania w ciągu ostatnich 5 lat z krajowego projektu i badań dotyczących monitorowania oporności (stan na kwiecień 2020 r.). Brak osobnych danych na temat podawania miejscowego:

Powszechnie wrażliwe gatunki
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> ^o <i>Salmonella enterica (enteritis salmonellae)</i> <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i>
Gatunki, w przypadku których nabyta oporność może stanowić problem podczas stosowania
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>
Naturalnie odporne gatunki
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie <i>Enterococcus spp.</i> [§] <i>Streptococcus spp.</i> [§] Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Beztlenowe drobnoustroje*Bacteroides spp.**Clostridioides difficile***Inne Drobneoustroje***Chlamydia spp**Chlamydomphila spp.**Mycoplasma spp.**Ureaplasma urealyticum*

^oW momencie publikacji tabel nie były dostępne żadne aktualne dane. W pierwotnej literaturze, standardowych pracach i zaleceniach terapeutycznych zakłada się podatność.

+ Wskaźnik oporności przekracza 50% w co najmniej jednym regionie.

§ Wykazano skuteczność kliniczną w leczeniu enterokokowego i paciorkowcowego zapalenia wsierdza w skojarzeniu z penicyliną, gdy nie występuje oporność wysokiego stopnia (enterokoki).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo po wchłonięciu przez skórę jest podobna do farmakokinetyki glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

Wchłanianie

Betametazonu dipropionian

Stopień przezskórnego wchłaniania miejscowych kortykosteroidów zależy od różnych czynników, takich jak podłoże produktu leczniczego, stan skóry i stosowanie opatrunków okluzyjnych. Ponieważ kortykosteroidy stosowane miejscowo są wchłaniane przez normalną, nieuszkodzoną skórę, stan zapalny skóry i (lub) inne choroby skóry mogą zwiększać wchłanianie przezskórne. Szczególnie opatrunki okluzyjne zwiększają przezskórne wchłanianie miejscowych kortykosteroidów.

W badaniach u ludzi, wystąpiło przemijające zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu jedynie po podawaniu w przypadku łuszczyca lub wyprysku atopowego ponad 60 g kremu zawierającego gentamycynę i betametazon na dobę, podczas stosowania na duże powierzchnie ciała przez okres 4 tygodni.

Gentamycyny siarczan

Metabolizm antybiotyków stosowanych miejscowo po wchłonięciu przez skórę zasadniczo przebiega według tego samego schematu, jak w przypadku antybiotyków podawanych pozajelitowo.

Po domięśniowym podaniu 1 mg gentamycyny na kg masy ciała, średnie maksymalne stężenie gentamycyny wynosiło 3,5-6,4 mg/L po 30-60 minutach. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin podczas pierwszych 8-12 godzin, po czym gentamycyna jest powoli uwalniana z głębokich kompartmentów z okresem półtrwania 100-150 godzin.

Po miejscowym zastosowaniu produktów leczniczych zawierających gentamycynę, szybkość wchłaniania gentamycyny przez nieuszkodzoną skórę wynosi około 2% nałożonej ilości z 0,1% kremu i około 0,5% z 0,1% maści.

W przypadku ran, średnio 6,9 µg gentamycyny jest wchłaniane na cm² powierzchni rany z kremu i 1,5 µg – z maści. Te dawki substancji czynnej mogą powodować stężenia w surowicy do 1 µg/mL, co odpowiada około 10% minimalnego stężenia toksycznego. W przypadku oparzeń, po miejscowym leczeniu gentamycyną stwierdzono, że stężenie w surowicy wynosi od 3 do 4,3 µg/mL.

Dystrybucja, metabolizm, eliminacja

Glikokortykosteroidy są w różnym stopniu wiązane z białkami osocza, metabolizowane głównie w wątrobie i zwykle wydalane przez nerki.

Gdy betametazonu dipropionian jest podawany dożylnie gryzoniom, substancja ta i jej metabolity są wydalane z kałem. W ten sposób substancja jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią. Jako główne metabolity stwierdzono betametazonu 17-propionian i 6β-hydroksybetametazonu 17-propionian.

Wydalanie gentamycyny odbywa się wyłącznie przez nerki w drodze przesączania kłębuszkowego w niezmienionej i biologicznie aktywnej postaci.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Jak wszystkie antybiotyki aminoglikozydowe, gentamycyna jest potencjalnie oto- i nefrotoksyczna. W przypadku produktu leczniczego Gebetil dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności ostrej betametazonu dipropionianu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność przewlekła

Betametazonu dipropionian

Badania dotyczące przewlekłej i subchronicznej toksyczności betametazonu dipropionianu wykazały objawy przedawkowania zależne od dawki glikokortykosteroidów po podaniu doustnym i na skórę (np. zwiększenie stężenia glukozy i cholesterolu w surowicy, zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zanikowe zmiany w śledzionie, grasicy i nadnerczach, a także zmniejszenie przyrostu masy ciała).

Gentamycyny siarczan

W odniesieniu do toksyczności podostrej i przewlekłej gentamycyny istnieje szereg danych dotyczących skutków ogólnoustrojowych. Jak wszystkie antybiotyki aminoglikozydowe, gentamycyna jest również potencjalnie ototoksyczna i nefrotoksyczna. Wcześniejsze testy *in vitro* gentamycyny nie wykazały klinicznie istotnego potencjału genotoksycznego.

Mutagenność

W poprzednich badaniach gentamycyna i glikokortykosteroidy nie wykazały działania mutagennego. Brak długoterminowych badań oceniających potencjał rakotwórczy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na zwierzętach betametazonu dipropionian wykazywał działanie teratogenne (np. rozszczep podniebienia, wady szkieletu, masa ciała poniżej normy, obumieranie zarodków). Nie przeprowadzono badań toksyczności około- i pourodzeniowej ani wpływu na płodność.

Gentamycyna wykazała przezłożyskowe działanie toksyczne na nerki u szczurów po podaniu domięśniowym bardzo dużych dawek (75 mg/kg masy ciała) w różnych okresach ciąży. U świnek morskich codziennie domięśniowe podawanie gentamycyny w dawce 4 mg /kg mc. od 48. do 54. dnia ciąży prowadziło do przemijającej przezłożyskowej toksyczności nerkowej. Wiadomo, że inne aminoglikozydy mogą potencjalnie prowadzić do uszkodzenia ucha wewnętrznego u płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała (zawiera all-*rac*- α -tokoferol)

Parafina ciekła

Alkohol cetostearylowy

Makrogolu eter cetostearylowy 20

Metylu parahydroksybenzoesan

Propylu parahydroksybenzoesan

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Kwas fosforowy

Sodu wodorotlenek

Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Kwaśne, a zwłaszcza zasadowe pH prowadzi do rozkładu glikokortykosteroidu. Gentamycyny siarczan jest niezgodny z anionowymi substancjami pomocniczymi (np. wodną maścią hydrofilową DAB 10).

Ze względu na możliwość wzajemnej inaktywacji, produktu leczniczego Gebetil nie należy stosować jednocześnie z innymi miejscowymi produktami dermatologicznymi (patrz także punkt 4.5).

6.3. Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Krótkotrwale przechowywanie w lodówce nie ma wpływu na produkt leczniczy. Nie przechowywać w lodówce dłużej niż 8 tygodni.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowa tuba z membraną od wewnątrz pokryta lakierem epoksydowo-fenolowym, z zakrętką z HDPE z przebijakiem, w tekturowym pudełku.

Przed pierwszym użyciem kremu aluminiową membranę należy przekłuć przebijakiem po zewnętrznej stronie zakrętki.

Wielkości opakowań:

15 g kremu

20 g kremu

25 g kremu

30 g kremu

50 g kremu

60 g kremu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26658

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03.2023