

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diprogenta 0,5 mg/1 mg pe gram unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram unguent conține betametazonă 0,5 mg sub formă de dipropionat de betametazonă 0,64 mg și gentamicină 1 mg (1000 UI) sub formă de gentamicină sulfat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent

Masă semisolidă, omogenă, de culoare aproape albă, fără particule străine.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diprogenta este indicat pentru atenuarea inflamației și pruritului din afecțiunile dermatologice care răspund la tratamentul cu corticosteroizi, când sunt complicate cu infecții secundare determinate de microorganisme sensibile la gentamicină sau când este suspectată posibilitatea apariției unor asemenea infecții. Aceste tulburări includ: psoriazis, dermatită de contact, dermatită atopică (dermatită infantilă, dermatită alergică), neurodermită (lichen simplu cronic), lichen plan, eczemă (incluzând eczemă numulară, eczema mâinii, dermatită eczematiformă), intertrigo, eczemă dishidrozică (pompholyx), dermatită seboreică, dermatită exfoliativă, dermatită de stază.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți

Diprogenta se aplică în strat subțire, pentru acoperirea completă a zonei afectate, de două ori pe zi, dimineața și seara.

Pentru anumiți pacienți, prin aplicații mai puțin frecvente, poate fi obținut un tratament de întreținere adecvat. Medicamentul nu se va utiliza sub pansament ocluziv.

O creștere a numărului de aplicații zilnice poate crește riscul apariției reacțiilor adverse, fără o ameliorare a efectului terapeutic.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani

La copii cu vârsta între 2 și 12 ani, Diprogenta nu se utilizează decât în mod excepțional sub supraveghere strictă.

Diprogenta se aplică în strat subțire, pe suprafața cutanată afectată, de două ori pe zi, dimineața și seara. În formele ușoare sunt suficiente aplicații mai puțin frecvente.

După aplicare locală, datorită raportului dintre suprafața pielii și masa totală a corpului și a stratului cornos nedevelopat, se poate produce o creștere a absorbției betametazonei. Aceasta poate duce la

toxicitate sistemică. Unguentul nu trebuie utilizat în zona acoperită de scutece deoarece acestea (mai ales cele din material sintetic) pot acționa ca pansamente ocluzive. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 5-7 zile.

Se recomandă ca întreruperea tratamentului să fie progresivă, spațiind dozele sau utilizând un corticoid cu acțiune mai slabă sau cu concentrație redusă.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Diprogenta este contraindicat la copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la alți corticosteroizi, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,

Infecții primare bacteriene (de exemplu piodermite, sifilis și tuberculoză),

Infecții virale (de exemplu herpes simplu, varicelă, veruci vulgare, condiloame acuminat externe),

Infecții fungice (dermatofiti și ciuperci) sau parazitare,

Leziuni ulcerative,

Acnee,

Acnee rozacee,

Dermatită periorală,

Copii cu vârsta sub 2 ani,

Aplicarea pe pleoape (risc de glaucom).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă evitarea contactului unguentului Diprogenta cu ochii.

În cazul apariției manifestărilor de intoleranță locală (iritație, reacții de hipersensibilizare), tratamentul trebuie întrerupt.

Absorbția sistemică a glucocorticoizilor topici este crescută în cazul aplicării pe suprafețe corporale mari sau dacă sunt utilizate pansamente ocluzive. În aceste condiții sau dacă se anticipează un tratament pe termen lung, trebuie luate măsuri de precauție adecvate, în special la copii și nou născuți.

Copiii pot prezenta un risc mai crescut decât adulții de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCS) și de apariție a reacțiilor adverse la glucocorticoizi exogeni datorită absorbției crescute, determinată de suprafața cutanată mai mare raportată la greutatea corporală. Prin urmare durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, folosirea Diprogenta unguent la copii cu vârsta sub 2 ani fiind contraindicată.

La copiii cărora li s-au administrat glucocorticoizi topici au fost raportate supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCS), sindrom Cushing, întârzierea creșterii în înălțime, întârzierea creșterii în greutate și hipertensiune intracraniană.

Manifestările supresiei corticosuprarenaliene la copii includ cortizolemie scăzută și absența răspunsului la stimularea cu ACTH. Manifestările hipertensiunii intracraniene includ bombarea fontaneli, cefalee și edem papilar bilateral.

Aceste manifestări se remit după întreruperea tratamentului; întreruperea bruscă poate determina însă insuficiență corticosuprarenaliană acută.

Aplicarea îndelungată la nivelul feței a glucocorticoizilor cu potență mare poate duce la apariția dermatitei corticodependente și corticosensibile cu atrofie cutanată, cu sindrom de rebound după fiecare întrerupere a tratamentului. Ca urmare, se recomandă întreruperea treptată a administrării. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratate afecțiuni precum, psoriazis sau eczeme severe.

Nu se recomandă utilizarea prelungită la nivelul pliurilor sau a ariilor intertriginoase.

Tratamentul topic cu corticosteroizi se instituie cu precauție pacienților care prezintă dermatită de stază și alte afecțiuni cutanate datorate insuficienței circulatorii.

Absorbția sistemică a gentamicinei aplicate topic poate crește dacă sunt tratate suprafețe mari din corp, mai ales pe perioade prelungite de timp în prezența leziunilor dermice. În aceste cazuri, pot apărea reacțiile adverse de tipul celor observate în utilizarea sistemică a gentamicinei. Se recomandă prudență în aceste condiții, mai ales la copii și nou născuți. Se impune prudență la utilizarea antibioticelor topice, în special la copii.

Utilizarea antibioticelor topice permite ocazional înmulțirea microorganismelor rezistente, inclusiv a fungilor. Dacă suprafața tratată este mare, dacă durata tratamentului este mare sau dacă suprafața cutanată prezintă leziuni pot să apară reacții adverse sistemice la utilizarea gentamicinei. În acest caz, precum și în cazul iritației, sensibilizării sau suprainfecției, tratamentul cu gentamicină trebuie întrerupt și trebuie instituită o terapie adecvată.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice (inclusiv intranasal, inhalator și intraocular) de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile ale tulburărilor de vedere care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRCS), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent nu au fost raportate interacțiuni medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Diprogenta nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Deoarece nu există suficiente date care să certifice că aplicarea topică a corticosteroizilor nu determină o absorbție sistemică suficientă pentru a produce cantități detectabile în lapte, trebuie luată o decizie adecvată de a întrerupe fie alăptarea fie administrarea medicamentului în timpul alăptării, în funcție de importanța medicamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje

Diprogenta nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse determinate de administrarea topică a gentamicinei:

- iritații cutanate tranzitorii, incluzând eritem și prurit, care în general nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacții adverse determinate de administrarea topică a betametazonei:

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Necroză de lichefiere Infecții secundare Atrofie cutanată Vergeturi Miliarie
Mai puțin frecvente	Senzația de arsură ușoară până la moderată la locul aplicării Atrofie cutanată locală Xerozis Hipertricoză Erupțiile acneiforme Hipopigmentare Dermatită periorală Dermatită alergică de contact
Rare	Eritem Prurit Foliculită Infecții
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)

În studiile de după punerea pe piață, reacțiile adverse de mai sus au fost raportate rar.

Necroză de lichefiere, infecții, atrofie cutanată, eritem cutanat, vergeturi și miliarie sunt observate mai frecvent în cazul utilizării pansamentelor ocluzive.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Utilizarea excesivă sau prelungită a glucocorticoizilor topici poate suprima funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, putând provoca insuficiență corticosuprarenaliană secundară și manifestări de hipercorticism, inclusiv boala Cushing.

Administrarea unei singure doze în exces de gentamicină nu se așteaptă să producă simptome.

Utilizarea excesivă și prelungită a gentamicinei topice poate conduce la infectarea cu fungi sau bacterii rezistente.

Tratament

Se recomandă tratament simptomatic corespunzător. Simptomele de hipercorticism sunt, în general, reversibile. Dacă este necesar, trebuie tratat dezechilibrul electrolitic. În cazurile de toxicitate cronică este recomandată întreruperea treptată a administrării glucocorticoizilor. În caz de suprainfecție este indicată terapie adecvată antifungică sau antibacteriană.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz dermatologic, corticosteroizi cu potență mare (grup III), codul ATC: D07AC01

Diprogenta este eficace datorită acțiunii sale antiinflamatoare, antipruriginoase și vasoconstrictoare.

Betametazona dipropionat este un ester al betametazonei, care prezintă activitate intensă de glucocorticoid și minimă de mineralocorticoid și este util în cazul afecțiunilor inflamatorii acute. Efectul antiinflamator se datorează legării de receptori specifici. Acțiunea antiinflamatoare este mai intensă comparativ cu cea a antiinflamatoarelor nesteroidiene și este dependentă de doză. Inflamația este redusă indiferent de natura agentului cauzal: fizic, chimic, biologic (infecții), imunologic (reacții alergice). Glucocorticoizii sunt activi în toate fazele inflamației (exudativă, necrotică, proliferativă). Ei se acumulează în țesutul inflamator unde inhibă migrarea leucocitelor și procesul de fagocitoză, diminuează formarea edemului local prin reducerea permeabilității capilare și menținerea răspunsului presor al vaselor la catecolamine. Glucocorticoizii inhibă fenomenele de regenerare din faza proliferativă a inflamației prin reducerea numărului fibroblaștilor (inhibă proliferarea acestora), reducerea formării colagenului, limitarea proliferării capilarelor. Glucocorticoizii au acțiune imunosupresivă prin inhibarea producerii de citokine, proteine care intervin în reglarea sistemului imun (interleukine, interferon α și γ , factor de necroză tumoral α - TNF- α), a limfocitelor T, B și a monocitelor.

Gentamicina, un antibiotic bactericid cu spectru larg, este eficace împotriva unui număr mare de microorganisme patogene de la nivel cutanat.

Aminoglicozidele acționează bactericid prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene. Aceste antibiotice pătrund în celulele bacteriene prin transport activ și prin difuziune. Transportul activ este dependent de oxigen, ceea ce explică rezistența naturală a bacteriilor anaerobe. În interiorul celulelor, moleculele de aminoglicozide se fixează de subunitățile ribozomale bacteriene 30S, având drept consecință inhibarea sintezei proteice.

Acțiunea antibacteriană este redusă în prezența puroiului, în condiții locale de anaerobioză și în mediu acid.

Bacteriile sensibile la acțiunea acestuia includ tulpini de streptococi (grupul A beta-hemolitic, alfa-hemolitic), *Staphylococcus aureus* (coagulazo-pozitivi, coagulazo-negativi și câteva tulpini producătoare de penicilinaze) și bacterii Gram-negative: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* și *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția cutanată a corticosteroizilor variază de la un pacient la altul și poate fi crescută prin utilizarea pansamentelor ocluzive: după aplicarea topică a unui corticosteroid pe suprafațe întinse de piele intactă, dar numai o cantitate mică de substanță ajunge în derm și apoi în circulația sistemică. Cu toate acestea, absorbția este crescută marcat dacă pielea este dezepitelizată și poate fi crescută în inflamație și/sau afecțiuni ale barierei cutanate. Viteza absorbției depinde și de suprafața tratată și durata tratamentului.

După traversarea barierei cutanate și absorbție, corticosteroizii topici prezintă un profil farmacocinetic similar corticosteroizilor cu administrare parenterală.

Timpul de înjumătățire plasmatică al betametazonei administrată oral este de 80-220 până la 300 minute. Asemănător altor glucocorticoizi, betametazona este metabolizată la nivelul ficatului, pacienții cu afecțiuni hepatice prezentând un clearance mai mic comparativ cu subiecții sănătoși.

Datorită timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 300 minute, activitatea biologică a betametazonei este de 36-54 ore.

Absorbția cutanată a gentamicinei (sulfat) pe pielea intactă este foarte redusă. Cu toate acestea, administrarea topică a acesteia pe suprafețe întinse de piele lezată sau dezechelitalizată, arșă sau cu ulceratții, conduce la o absorbție semnificativă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței.

Betametazona administrată oral este puțin toxică (DL=1460 mg/kg).

Simptomele toxicității sunt reprezentate de hipoactivitate, ptoză, polidipsie și slăbiciune musculară.

Într-un studiu la șobolani, timp de 9 luni, la care, în lotul de studiu, s-a administrat zilnic betametazonă în doze crescând de la 0,05 la 1 mg/kg, nu s-au semnalat diferențe între lotul de referință și cel de studiu, cu excepția unei ușoare scăderi în greutate.

La doze de 1 mg/kg au apărut reacțiile adverse tipice ale tratamentului cu corticosteroizi, cum ar fi limfopenia, eozinopenia și neutrofilia.

DL₅₀ a gentamicinei este 485 mg/kg administrată subcutanat, 430 mg/kg administrată intraperitoneal, 75 mg/kg administrată intravenos și 9050 mg/kg administrată oral.

Mutagenză și efecte asupra fertilității

Nu s-au efectuat studii de mutagenitate cu betametazonă, dar cele efectuate cu prednisolon au dat rezultate negative.

În studiile de lungă durată la câini, administrarea orală de betametazonă în doze mari, au dus la supresia ovulației.

La șobolani, administrarea orală de betametazonă a dus la scăderea fertilității, atât la masculi cât și femele.

La gentamicină nu s-au semnalat efecte carcinogene sau mutagene.

Corticosteroizii, administrați sistemic (chiar și în doze mici) cât și topic cutanat (în câteva cazuri), au demonstrat efecte teratogene la animalele de laborator.

La iepuri, administrarea intramusculară a betametazonei dipropionat în doze de 0,05 mg/kg a evidențiat efecte teratogene. Malformațiile semnalate includ hernie ombilicală, encefalocel și palatoschisis.

La șobolani și iepuri, gentamicina nu a afectat fertilitatea și nici nu a produs leziuni fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parafină lichidă

Vaselină albă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

3 luni după prima deschidere a tubului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un tub din Al, cu membrană, închis cu capac din HDPE cu filet, prevăzut cu sistem de perforare a membranei, conținând 15 g unguent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1788/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2021