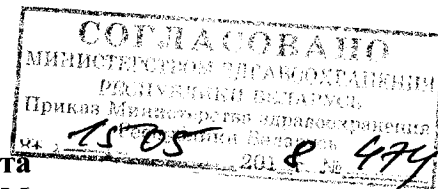


8232 - 2016

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
ЦЕЛЕСТОДЕРМ-В® с ГАРАМИЦИНОМ
(CELESTODERM-V® with GARAMYCIN®)



Торговое название: ЦЕЛЕСТОДЕРМ-В® с ГАРАМИЦИНОМ

Международное непатентованное название: Бетаметазон и антибиотики

Состав:

1 г мази содержит

действующие вещества: бетаметазон 1,000 мг в виде бетаметазона валерата 1,220 мг и гентамицин 1,000 мг (1000 ME) в виде гентамицина сульфата

вспомогательные вещества: парафин белый мягкий; масло минеральное.

Описание: однородная мазь от почти белого до светло-желтого цвета без посторонних включений.

Форма выпуска. Мазь.

Фармакотерапевтическая группа

Кортикостероиды для применения в дерматологии. Кортикостероиды в комбинации с антибиотиками. Код АТС D07C C01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бетаметазон

Бетаметазона валерат – это синтетический глюкокортикоид для местного применения. Бетаметазон, производное преднизолон, обладает высокой глюкокортикоидной активностью и только минимальными минералокортикоидными свойствами. Благодаря противовоспалительному, противозудному и сосудосуживающему действию местные глюкокортикоиды (такие как бетаметазона валерат) изначально показаны для лечения дерматозов, чувствительных к глюкокортикоидам.

Для фармакодинамического сравнения эффективности бетаметазона валерата и различных известных фторсодержащих глюкокортикоидов для местного применения, можно использовать сосудосуживающий тест Маккензи. В этом тесте бетаметазона валерат показал уровень побледнения 360 относительно флуцинолона ацетонида = 100 (другие показатели побледнения для сравнения: гидрокортизон > 1; триамцинолона ацетонид: 75).

Гентамицин

Гентамицин – это аминогликозидный антибиотик. Является смесью структурно закрытого гомологично гентамицина C₁, C_{1a} и C₂.

Механизм действия

Механизм действия гентамицина основан на нарушении биосинтеза белков посредством взаимодействия с рибосомной РНК и последующим включением ошибок в аминокислоты во время трансляции. Это приводит к бактерицидному действию.

Фармакокинетические /фармакодинамические взаимосвязи

Эффективность, главным образом, зависит от соотношения максимальной достигнутой концентрации в месте действия (C_{макс}) и минимальной подавляющей концентрации микроорганизма.

Механизм резистентности

Резистентность к гентамицину может быть следствием следующих механизмов:

- Инактивация ферментов: ферментная инактивация молекул аминогликозида является наиболее частым механизмом резистентности. Роль играют ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы или нуклеотидилтрансферазы, большинство из которых закодировано плазмидой.
- Ослабление проникновения и активный эффлюкс: эти механизмы резистентности, относятся главным образом, к *Pseudomonas aeruginosa*.
- Модификация целевой структуры: модификации в пределах рибосом - причины резистентности. Они происходят или при мутации, или при формировании метилтрансфераз.

Гентамицин, как правило, обладает перекрестной резистентностью с другими аминогликозидными антибиотиками.

Пограничные значения

Гентамицин тестируется с использованием стандартных серий разведений. Были установлены следующие минимальные ингибирующие концентрации для чувствительных и резистентных микроорганизмов.

Пограничные значения EUCAST

Микроорганизм	Чувствительность	Резистентность
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мг/л	> 4 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Пограничные значения, неспецифичные по видам ^{1*}	≤ 2 мг/л ¹	> 4 мг/л ¹

¹ Пограничные значения для внутривенного применения гентамицина в дозе 3-4,5 мг/кг/сутки.

* Основано, главным образом, на фармакокинетике в сыворотке крови.

Эти данные основаны, главным образом, на фармакокинетических уровнях, достигающихся в сыворотке крови. Однако пограничные значения EUCAST не являются актуальными для препаратов гентамицина местного действия, поскольку при применении мази локальные концентрации антибиотика выше в 250-500 раз, чем пограничные значения. Поскольку в месте применения концентрация антибиотика высокая, маловероятно что будет возникать резистентность при местном применении мази. В многоцентровом исследовании *in vitro*, проводившемся для определения резистентности микроорганизмов кожи к гентамицину, все тестируемые штаммы *S. aureus* и *S. pyogenes* были чувствительными, начиная с концентраций 128 мг/л. Поскольку при применении мази достигаются концентрации до 1000 мг/л, не было обнаружено никаких штаммов *S. aureus* и *S. pyogenes* с резистентностью к гентамицину.

Как правило, чувствительные виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter pittii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[#]

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus vulgaris

Proteus mirabilis

Salmonella enterica (сальмонеллезный энтерит)

Serratia liquefaciens

Serratia marcescens

Виды, у которых приобретенная резистентность может быть проблемой во время лечения

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Виды с естественной резистентностью

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Виды *Enterococcus* §

Виды *Streptococcus* §

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Burkholderia cepacia

Legionella pneumophila

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

Виды *Bacteroides*

Clostridium difficile

Другие микроорганизмы

Виды *Chlamydia*

Виды *Chlamydophila*

Виды *Mycoplasma*

Ureaplasma urealyticum

§ Доказанная клиническая эффективность при лечении эндокардитов, вызванных энтерококками и стрептококками, в комбинации с пенициллином, если отсутствует стойкая резистентность (энтерококки).

Фармакокинетика

Гентамицин может применяться парентерально или местно, но не подходит для применения внутрь, поскольку всасывание препарата в кишечнике минимальное. Местные антибиотики метаболизируются после проникновения через кожу таким же путем, как и при парентеральном введении.

Средние максимальные концентрации гентамицина 3,5-6,4 мг/л достигаются через 30-60 минут после внутримышечного введения гентамицина в дозе 1 мг/кг массы тела. Период полувыведения составляет приблизительно 2 часа на протяжении первых 8-12 часов, после этого гентамицин постепенно высвобождается из глубоких отделов с периодом полувыведения 100-150 часов. Выводится только почками посредством клубочковой фильтрации в неизменной и биологически активной форме.

Показатель всасывания гентамицина через кожу при нанесении 0,1% крема местно, на неповрежденную кожу, составляет около 2% нанесенного объема. Соответствующий показатель для 0,1% мази составляет приблизительно 0,5%.

В среднем, при применении крема гентамицина, всасывается 6,9 мкг на 1 см² поверхности раны и приблизительно 1,5 мкг гентамицина при его применении в форме мази. Данное действующее вещество может достигать концентрации 1 мкг/мл в сыворотке крови, что соответствует приблизительно 10% уровня минимального токсичного эффекта. В сыворотке крови уровни от 3 до 4,3 мкг/мл достигались после местного применения гентамицина при ожоговых поражениях кожи.

Фармакокинетический профиль глюкокортикоидов для местного применения после проникновения через кожу аналогичен таковому при применении глюкокортикоидов системного действия.

Глюкокортикоиды связываются с белками плазмы крови в различной степени, метаболизируются, преимущественно, в печени и выводятся почками.

Системная абсорбция глюкокортикоидов для местного применения ожидается только при неблагоприятных условиях (длительное лечение, окклюзионные повязки).

Чрезкожная абсорбция бетаметазона валерата из эмульсии (вода-масло) оценивалась у здоровых мужчин на экспериментально поврежденной коже. Через 24 часа в коже обнаруживалось $68,1 \pm 6,9\%$ ^3H -меченной дозы 200 мг. С мочой и калом на протяжении 72 часов выводилось $7,34 \pm 2,74\%$ и $4,80 \pm 0,76\%$, соответственно, примененной дозы.

Некоторые глюкокортикоиды для местного применения и их метаболиты выводятся также с желчью.

По причине существенного энзимного механизма резистентности аминогликозидов, есть многочисленные случаи неполной, односторонней и полной параллельной резистентности между микроорганизмами и различными аминогликозидными антибиотиками.

Показания к применению

Препарат показан для лечения заболеваний кожи, при которых требуется применение сильнодействующих глюкокортикостероидов, при наличии суперинфекции, вызванной чувствительными к гентамицину микроорганизмами.

Способ применения и дозы

Дозировка

Мазь следует наносить 2-3 раза в сутки. У детей препарат применяется 1 раз в сутки. При улучшении состояния пациента, частоту применения препарата можно уменьшить.

Способ применения

Мазь следует наносить тонким слоем на пораженные участки кожи. Обработанные участки не должны превышать 10% общей площади поверхности тела.

У детей препарат следует применять только на протяжении короткого периода времени и на небольших участках кожи. Следует соблюдать особую осторожность при лечении детей препаратами, содержащими кортикоиды, поскольку через кожу ребенка всасывание глюкокортикоидов более интенсивное, чем у взрослых.

Не следует применять препарат под окклюзионные повязки из-за возможного риска абсорбции бетаметазона валерата.

Мазь следует наносить на сухой, шелушащийся и роговой слой кожи.

Длительность применения

Длительность лечения препаратом не должна превышать 7-10 дней (7 дней у детей), поскольку в его состав входит гентамицин.

После медицинского подтверждения отсутствия необходимости применения комбинированного средства (например, дерматоз, при котором требуется применение сильнодействующего глюкокортикоида, или суперинфекция, вызванная чувствительными к гентамицину микроорганизмами) лечение следует продолжать на основе однокомпонентной терапии или с глюкокортикоидом (возможно, более слабого действия) или с антибиотиком.

В легких случаях бывает достаточно применять мазь 1 раз в сутки.

Если препарат используется на лице, лечение должно быть как можно короче, не более одной недели.

Особенности применения у детей

Не рекомендуется применять у детей дошкольного возраста. У детей младше 10-15 лет сильные кортикостероиды не должны применяться без наличия серьезных показаний.

Побочное действие

О побочных реакциях при применении препарата сообщалось очень редко; они включали гиперчувствительность, сыпь и изменение цвета кожи.

О следующих местных побочных реакциях сообщалось при применении местных кортикостероидов, особенно при использовании окклюзионных повязок: жжение, зуд, раздражение, сухость, фолликулит, гипопигментация кожи, стероидное акне, акнеподобная кожная сыпь, расширение малых поверхностных сосудов кожи, гипертрихоз, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, атрофия кожи, вторичная инфекция, стрии и потница, образование трещин, покраснение в месте применения, телеангиэктазии.

Применение окклюзионной повязки также может усиливать системное всасывание действующих веществ.

Возможно проявление системных эффектов кортикостероидов за счет поглощения при применении на больших площадях/длительном применении или под окклюзионными повязками: обратимое подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с проявлениями синдрома Кушинга (ожирение, округлость лица, горб, синдром замедленного выздоровления, психические симптомы и т.д.), гипергликемия и глюкозурия, доброкачественная внутричерепная гипертензия, артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия, остеопороз, гипертиреоз, увеличение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, пептическая язва, парестезии, катаракта (субкапсулярная), необычная потеря волос, гипертрихоз, периоральный дерматит и обесцвечивание кожи.

Местное применение гентамицина может привести к нарушению грануляции. Кроме того, после местного применения гентамицина могут наблюдаться ототоксические, нефротоксические и вестибулярные нарушения, особенно, при многократном применении на больших поверхностях. Лечение гентамицином может вызывать кратковременное раздражение (эритема и зуд).

При применении местных кортикостероидов также сообщалось о системных побочных реакциях, например нечеткость зрения.

Дети

Дети могут быть более восприимчивы к действию местных глюкокортикостероидов, вызывающих угнетение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, и действию экзогенных глюкокортикоидов, чем пациенты старшего возраста. Это связано с более высокой абсорбцией препарата у детей вследствие большей величины соотношения площади поверхности и массы тела.

У детей, получающих местные глюкокортикостероиды, могут наблюдаться угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, синдром Кушинга, задержка линейного роста, отставание в прибавке веса, повышение внутричерепного давления.

Симптомы угнетения функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у детей включают низкие уровни кортизола в плазме крови и отсутствие ответа на стимуляцию АКТГ. Повышение внутричерепного давления проявляется выбуханием родничка, головной болью, двухсторонним отеком дисков зрительных нервов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата, другим глюкокортикостероидам и аминогликозидам;
- вирусные инфекции (например, герпес или ветряная оспа);
- кожная форма туберкулеза и сифилиса;
- кожные реакции на вакцины;
- атрофические заболевания кожи;
- розацеа и розацеа-подобный дерматит, периоральный дерматит;
- дерматомикозы;

- прогрессирующая почечная недостаточность;
- одновременное применение аминогликозидных антибиотиков системного действия (по причине риска токсичных уровней в сыворотке крови);
- применение в области глубоких ран, слухового прохода, глаз, на слизистых оболочках, под окклюзионные повязки;
- беременность;
- детский возраст до 1 года.

Передозировка

Препарат следует использовать только в рекомендованной дозе.

Симптомы: избыточное или длительное применение местных глюкокортикоидов может угнетать функцию гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к вторичной недостаточности функции надпочечников и проявлениям чрезмерного применения глюкокортикоидов, включая синдром Кушинга.

Поскольку гентамицин всасывается в минимальных количествах, вероятно, других проявлений токсичности, связанных с передозировкой, не будет.

Чрезмерное или длительное применение местного гентамицина может привести к чрезмерному росту грибков или нечувствительных бактерий.

Лечение: если пациент случайно принял внутрь препарат, или использует очень большое количество препарата, или на протяжении очень длительного периода времени, следует немедленно обратиться к врачу.

Острые симптомы применения кортикостероидов в чрезмерном количестве обычно обратимы.

Если необходимо, проводят коррекцию электролитного баланса.

В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена кортикостероидов.

В случае чрезмерного роста резистентных микроорганизмов рекомендуется прекратить лечение препаратом и назначить необходимую терапию.

Если пациент забыл применить препарат, его следует нанести сразу же после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме, и дальше продолжать применять по обычной схеме.

Меры предосторожности

Препараты, которые содержат гентамицин, следует с осторожностью назначать для специфической терапии. Такие препараты необходимо использовать, только если не достигается быстрый ответ на антисептические процедуры, терапия антисептиком недостаточно эффективна или если антисептик противопоказан.

Любая побочная реакция, о которой сообщалось при применении кортикостероидов системного действия, включая подавление функции коры надпочечников, может также возникать при местном применении глюкокортикоидов, особенно у младенцев и детей.

Системная абсорбция гентамицина при местном применении может быть выше, если лечение проводится на обширных поверхностях кожи, особенно на протяжении длительного периода времени, или при нарушении целостности кожного покрова. В этих случаях потенциально могут возникать побочные реакции, наблюдавшиеся при системном применении гентамицина. Вследствие этого рекомендовано проводить лечение с осторожностью, особенно у детей.

Системная абсорбция глюкокортикоидов местного действия повышается, как правило, с дозой глюкокортикоида, длительностью лечения и с площадью обработанной поверхности тела. Поэтому у пациентов, получающих большие дозы сильнодействующих глюкокортикоидов (таких как бетаметазона валерат) на большой площади поверхности тела, следует с регулярными интервалами проводить мониторинг для исключения подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Если наблюдается супрессия,

применение препарата следует прекратить, или применять его с меньшей частотой или назначить глюкокортикоид более слабого действия. Функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, как правило, полностью восстанавливается после прекращения применения препарата. Очень редко могут возникать симптомы отмены препарата, что требует дополнительного лечения системным глюкокортикоидом.

Аллергия, возникшая при местном применении препаратов, содержащих гентамицин (таких как кремы/мази), исключает использование в дальнейшем гентамицина и другого аминогликозида, например, в форме инфузий.

Наблюдалась перекрестная аллергенность между аминогликозидами.

Длительное применение препаратов, содержащих антибиотик, может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в частности грибов. В таком случае, а также при раздражении кожи, аллергических реакциях или суперинфекции, лечение гентамицином следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Из-за способности аминогликозидов приводить к нейромышечной блокаде в случае системного действия, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с миастенией, болезнью Паркинсона или другими состояниями, сопровождающимися мышечной слабостью, а также у пациентов, которые одновременно получают другие препараты с нейроблокирующим действием.

Из-за наличия в составе препарата вспомогательного вещества парафин белый мягкий при обработке мазью половых органов или анальной области может отмечаться снижение прочности латекса на растяжение и, следовательно, возникать снижение безопасности использования презервативов, изготовленных из латекса.

Мазь не следует наносить на раны или язвы на ногах, а также в области естественных складок. С осторожностью применять на лице.

Если препарат будет применяться для лечения псориаза, следует тщательно наблюдать пациента. Важно не допустить рецидивов или развития местной или системной токсичности, обусловленных нарушением барьерной функции кожи.

Применение мази может маскировать клинические симптомы заболеваний, что характерно для всех глюкокортикоидов.

Как и в случае применения системных кортикостероидов, при использовании местных кортикостероидов может развиваться глаукома (особенно после избыточного применения, при использовании под окклюзионные повязки, или после нанесения на кожу вокруг глаз).

При применении кортикостероидов системного и местного действия (включая интраназальное, ингаляционное и внутриглазное введение) могут возникать нарушения зрения. Если возникают такие симптомы, как нечеткость зрения или другие нарушения со стороны зрения, пациенту следует пройти обследование у офтальмолога для оценки возможных причин нарушения зрения, которые могут включать катаракту, глаукому или такие редкие заболевания, как центральная серозная хориоретинопатия, о чем сообщалось после применения кортикостероидов системного и местного действия.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Недостаточно данных о применении препарата у беременных женщин. Исследования на животных с применением действующих веществ показали наличие репродуктивной токсичности.

Гентамицин проникает через плацентарный барьер и достигает тканей плода и амниотической жидкости в измеримых концентрациях. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности.

Бетаметазон. В исследованиях на животных с другими представителями класса глюкокортикоидов наблюдались такие типичные эмбриотоксические и тератогенные эффекты, как пороки развития неба, скелетные аномалии, задержка внутриутробного роста и гибель эмбриона. Имеются данные о повышенном риске расщелин губы и неба

при системном применении глюкокортикоидов во время первого триместра беременности у людей.

Исследования на животных показали, что введение глюкокортикоидов в субтерапевтических дозах во время беременности связано с повышенным риском внутриутробной задержки роста плода, сердечно-сосудистых и/или метаболических заболеваний в зрелом возрасте, и к стойким изменениям в метаболизме глюкокортикоидов, нейромедиаторов и поведения.

Поэтому применение мази Целестодерм-В® с Гарамидином во время беременности противопоказано.

В случае необходимости применения глюкокортикоидов во время беременности следует применять такие как гидрокортизон, преднизон или преднизолон, так как эти вещества метаболизируются с помощью фермента 11-бета-ГСД в плаценте до неактивных форм, поэтому они более безопасны, чем большинство синтетических глюкокортикоидов.

Кормление грудью

Нет данных относительно выведения бетаметазона с грудным молоком. Другие глюкокортикоиды и гентамицин проникают в грудное молоко. Поэтому препарат можно использовать в период лактации, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск. Препараты этого класса не следует применять в высоких дозах, на больших площадях, или на протяжении длительного периода времени, а ребенок не должен контактировать с обработанными участками кожи.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Из-за потенциальной взаимной инактивации крем не следует применять одновременно с другими местными дерматологическими средствами.

Гентамицин несовместим с амфотерицином В, гепарином, сульфадиазином и бета-лактамами средствами (например, такими как цефалоспорины), анионными вспомогательными компонентами.

Свет, окислители и сильные щелочные соединения приводят к разложению глюкокортикоидов.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности. 3 года.

Упаковка. По 30 г в алюминиевых тубах. По 1 тубе в картонной коробке.

Условия отпуска. По рецепту.

Производитель

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Индустриепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгия.
Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium.

Владелец регистрационного удостоверения

Шеринг-Плау Централ Ист АГ, Вейштрассе 20 СН-6000, Люцерн 6, Швейцария.
Schering-Plough Central East AG, Weyrstrasse 20 CH-6000, Lucerne 6, Switzerland.