

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİFESTOL %1,2 + % 2 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde:

Her 30 gramlık şişe

Difenhidramin HCl %1,2.....0,36 g

Lidokain HCl %2..... 0,6 g

Yardımcı Maddeler:

Her 30 gramlık şişe

Propilen glikol 0,33 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Renksiz, homojen, kokusuz jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

DİFESTOL® böcek, sinek, arı sokmalarında ve hafif güneş yanıklarında kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DİFESTOL® topikal olarak uygulanır. Hekim tarafından başka şekilde önerilmedi ise;

DİFESTOL®, günde birkaç kez lezyonlu bölgeye sürülür.

DİFESTOL®, 7 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

DİFESTOL®, ince bir tabaka halinde ciltteki lezyonlu bölgeye sürülür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Lidokain karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

lidokain yarı ömrü uzayabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde ilacın daha küçük alanlara uygulanması düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik yaş grubunda etkililik ve güvenliliğini ortaya koyan bir çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Topikal kullanım ile ilgili olarak bu hasta grubuna ait herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak yaşlılarda hastanın yaşı ve fiziksel durumuyla ilişkili olarak azaltılmış doz verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Lidokain, amid tipi anestetikler veya DİFESTOL'ün içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Bebeklerde, prematürelde, antihistaminiklerin riskinden dolayı emziren annelerde, difenhidramin HCl ve benzer yapıdaki diğer antihistaminiklere aşırı duyarlı olanlarda ve MAO inhibitörü ilaç kullananlarda kullanılmamalıdır.

Açık yara ve mukoza mebranına uygulanmaz Yanma hissi, kızarıklık ve cilt döküntüleri oluştuğunda tedaviye son verilmelidir.

Difenhidramine karşı hipersensitivite gelişebilir. Daha önceden difenhidramine hassasiyet gelişmiş kişilerde ve lokal anestetik maddelere karşı hassasiyeti bilinen kişilerde kontrendikedir.

DİFESTOL, tedavi edilmemiş bakteriyel, viral, patojenik mantar veya parazitik orijinli enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. DİFESTOL, hastane dışında sınıf III anti-aritmik ilaçla tedavi edilen hastalar tarafından kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Difenhidramin içeren ürünler, kabarmış ve sulanmış lezyonlarda, geniş vücut alanları üzerinde uygulanmamalı, önerilenden daha sık ve difenhidramin içeren başka ilaçlarla (dahilen ve haricen) kullanılmamalıdır. Çocuklarda doktor denetimi altında kullanılmalıdır.

İlacın göze ile temasından kaçınılmalıdır. Suçiçeği ve/veya kızamık iseniz doktorunuza sormadan, difenhidramin içeren ürünler kullanmayınız. Doktorunuza danışmadan kullanılmamalıdır. X-Ray uygulamaları öncesinde sürülmemelidir.

İrinli deri hastalıkları ile enfekte yaralarda, iltihaplı deri enfeksiyonları ve bulaşıcı hastalıklarda uygulanmamalıdır.

Sepsis ve ilacın uygulandığı mukozanın ciddi olarak hasar görmesi durumunda, ani sistemik emilim riski olabileceğinden, DİFESTOL uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Yüksek plazma düzeyleri ve ciddi yan etkileri önlemek amacıyla yeterli etkinin sağlandığı, mümkün olan düşük dozlar kullanılmalıdır. Tekrarlanan dozlarda ilacın veya metabolitlerinin birikmesi nedeniyle kan düzeylerinde artış görülebilir. Yüksek kan düzeylerine gösterilen

tolerans hastanın durumuna göre değişir. Yaşlılarda, çocuklarda ve akut hastalarda hastanın yaşı ve fiziksel durumuyla ilişkili olarak azaltılmış doz verilmelidir.

DİFESTOL bilinen ilaç alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Para-aminobenzoik asit türevlerine (prokain, tetrakain, benzokain gibi) alerjisi olan hastalarda lidokaine karşı çapraz duyarlılık görülmemiştir; ancak lidokain, özellikle etiyolojik ajanın kesin olarak bilinmediği durumlar olmak üzere ilaç duyarlılığı öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalar lokal anestezikleri normal şekilde metabolize edemediklerinden bu hastalarda lidokainin toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha yüksektir.

DİFESTOL ciddi kalp rahatsızlığı olanlarda dikkatli verilmelidir.

Özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandıklarında kalp ritm bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

Hayvan çalışmalarında şiddetli göz tahrişi gözlenmiş olduğundan, lidokainin gözle temasından kaçınılmalıdır. Ayrıca, koruyucu reflekslerin kaybı nedeniyle kornea tahrişi ve potansiyel abrazyon olasılığı da vardır. Lidokainin konjonktival dokulardaki emilimi belirlenmemiştir. Gözle temas gerçekleştiği takdirde göz derhal su veya salin ile yıkanmalı ve duyu geri gelinceye kadar göz korunmalıdır.

Hastalar lidokain kullanırken, dermal analjeziye tedavi uygulanan bölgedeki tüm duyuların bloke olmasının eşlik edebileceğinin bilincinde olmalıdır. Bu nedenle, hastalar tedavi uygulanan bölgede duyular tamamen geri gelinceye kadar bu bölgede kazara travma oluşturan durumlardan (kaşıma, ovuşturma ya da aşırı ısıcağa ya da soğuca maruz bırakma) kaçınılmalıdır.

Lidokain, %0.5'in üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisit ve antiviral özellikler göstermektedir. Bu nedenle, canlı aşuların (BCG aşuları gibi) intrakütan enjeksiyonlarının sonuçları izlenmelidir.

Sınıf III anti-aritmik ilaçlar (örneğin; amiodaron veya sotalol) ile tedavi edilen hastalar, yakın gözlem altında tutulmalı ve EKG izlemesi göz önünde bulundurulmalıdır.

DİFESTOL, sınırlı bir süre boyunca kullanım içindir. Lidokainin aşırı dozajı veya dozlar arasındaki kısa aralar, yüksek lidokain plazma seviyeleri ve ciddi advers etkilerle sonuçlanabilir. Hastalar, tavsiye edilen dozaja katı bir şekilde bağlı kalmalıdır.

Uygulama bölgesinde enfeksiyon varsa, DİFESTOL ile birlikte uygun antibakteriyel, antiviral veya antifungal tedavi uygulanmalıdır.

DİFESTOL, muhtemelen porfirinojeniktir ve daha güvenli bir alternatif olduğunda sadece akut porfirisi olan hastalara reçete edilmelidir. Uygun önlemler savunmasız hastalar için alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün propilen glikol içermektedir. Ciltte iritasyona neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Difenhidramin hidroklorür'ün tropikal kullanımı durumunda diğer ilaçlarla etkileşimine dair bir bilgiye rastlanmamıştır. Lidokain, Sınıf I antiaritmik ilaçlar (tokainid ve meksiletin gibi) alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü toksik etkiler aditif ve genellikle sinerjiktir.

Lidokainin klerensini azaltan ilaçlar (örn. simetidin ya da propranolol gibi beta blokörler), lidokainin tekrarlanan yüksek dozlarda uzun bir süre boyunca uygulanması halinde potansiyel olarak toksik plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Dolayısıyla, lidokain (örn. DİFESTOL) ile tavsiye edilen dozlarda kısa dönemli tedavileri takiben bu tür etkileşimlerin klinik önem taşımaması beklenir.

Başka lokal anestezipler kullanmakta olan hastalara yüksek dozlarda DİFESTOL'ün uygulandığı durumlarda ek sistemik toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik yaş grubunda etkililik ve güvenliğini ortaya koyan bir çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) Doğum kontrolü üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

DİFESTOL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitite

Difenhidramin fertilititeyi etkileyecek potansiyeli olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fertilitide azalma görölmüştür. Lidokain için bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Lidokainin yan etkileri diğer amid tipi lokal anesteziğin yan etkilerine benzerdir.

Bu yan etkiler genellikle doza bağımlıdır ve yüksek dozda uygulama veya hızlı absorpsiyon nedeniyle yüksek plazma konsantrasyonlarının ortaya çıkması sonucu meydana gelebilir. Bunun yanında aşırı duyarlılık, idiosenkrazi ve tolerans azalmasına bağlı reaksiyonlar da oluşturabilir. Ciddi yan etkiler genellikle sistemiktir. Bu reaksiyonlar arasında sinirlilik, baş dönmesi, görme bozuklukları, tremor, konvülsiyonlar sayılabilir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (genellikle parenteral tedavi sonrası görölür). Uzun dönem topikal kullanım sonrası hipersensitivite oluşabilir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Uyuşukluk, sersemlik

Seyrek: Konvülsiyon, parastezi

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Buğulu görme

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Palpitasyon, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Gastrointestinal rahatsızlıklar, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Ciltte iritasyon, kızarıklık, kaşıntı veya döküntü.

Kazara gözle temasından sonra korneada iritasyon gözlenmiştir.

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları, deride döküntü, eritem, ürtiker ve anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Özellikle çocuklarda önerilenden fazla miktarda kullanılmamalıdır. Geniş cilt alanlarına su toplamış veya hasar görmüş cilde uygulanmamalıdır. Böyle durumlarda artan difenhidramin serum konsantrasyonları sistemik toksisiteyle sonuçlanabilir.

Akut durumlar lokal anesteziklerin terapötik kullanımı sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleriyle ilgilidir.

Sistemik toksisite belirtileri; bulanık görüş, sersemlik veya uyuşukluk, nefes almada zorluk, titreme, göğüs ağrısı veya düzensiz kalp atışı olabilir.

Topikal kullanımda aşırı doz mümkün olmamakta birlikte ortaya çıkması halinde nefes yolunu açık bulundurmaya gerek vardır. Konvülsiyonlara karşı antikonvülsif ajanlar kullanılabilir. Bir tüp ilacın kazara yutulması halinde, oral biyoyararlanım düşüktür ancak hipotansiyon ve kalp bloğu görülebilir. Bu durumda uygun resüsitasyon önlemleri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal Anestezikler

ATC Kodu: D04AB01

Difenhidramin HCl, monoetanol amin türevi antimuskarinik ve sedatif etkileri olan sedatif antihistamindir. Ürtiker, anjiyoödem, pruritus gibi alerjik cilt hastalıklarının semptomatik olarak rahatlatılmasında kullanılır. Difenhidramin HCl'in güçlü antipruritik ve antihistaminik etkileri vardır. Topikal olarak %1-2 oranında kullanılır. Topikal kullanımda duyarlılık reaksiyonları gösterebilir.

Lidokain HCl sayesinde anesteziyi gösteren bir preparattır. Lidokain uyarının başlaması ve iletilmesi için gereken iyon akışını inhibe ederek sinir hücresi membranını stabilize eder ve lokal anestezi oluşumunu sağlar. Etkinin başlaması 3-5 dk içinde olur.

Lidokainin yüksek plazma düzeylerine ulaşması kalp debisi, total periferik direnç ve ortalama kan basıncında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, lokal anestezi ilacının kardiyovasküler sistemin çeşitli bileşenleri üzerine doğrudan depresan etkili olarak otonomik sinir liflerinin bloke edilmesine bağlı olabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben difenhidramin bağırsakta iyi absorbe edilir. 50 mg dozu takiben difenhidramin pik serum seviyelerine 2 ile 2,5 saatte ulaşır.

Lidokain topikal uygulamayı takiben mukoz membranlardan emilebilir. Emilim hızı ve miktarı; uygulama bölgesi, süresi, konsantrasyon ve toplam dozaja bağlıdır. Lidokain, aynı zamanda gastrointestinal kanaldan da iyi emilir, ancak bir miktar değişmemiş ilaç karaciğerde biyotransformasyon nedeniyle dolaşımda tespit edilmiştir.

Dağılım:

Difenhidramin MSS'de dahil olmak üzere tüm vücuda dağılır. 50 mg oral dozu takiben difenhidramin dağılım hacmi 3,3 ile 6,8 L/kg'dır ve %78'i plazma proteinlerine bağlanır. Metabolik sonu üzerine çok az veri bulunmaktadır. Diğer antihistainikler gibi ilaç, vücut organlarına geniş bir şekilde dağılır, plasentaya geçer.

Plazma proteinlerine bağlanması, ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir ve bağlı fraksiyon artan ilaç konsantrasyonu ile düşer. 1-4 mikrogram/ mL serbest baz konsantrasyonunda, % 60-80 oranında lidokain proteinlere bağlı bulunur. Bağlanma aynı zamanda alfa-1-asit-glikoprotein plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Lidokain, kan-beyin ve plasental bariyerleri büyük ihtimalle pasif difüzyon ile geçer.

Biyotransformasyon:

Difenhidramin karaciğerde önce difenilmetoksiasetik asite metabolize olur ve ardından konjugasyona uğrar. Karaciğerde diğer metabolitlerine de dönüştürülür. Plazma yarı ömrü 2-8 saat kadardır. Lidokain diğer amid türü lokal anestezipler gibi; kandaki kolinesterazlar tarafından parçalanmaz. Sadece karaciğerde hidroliz edilerek parçalanır.

Lidokain, karaciğerden hızla biyotransformasyona uğrar ve metabolitleri ile değişmemiş ilaç böbrekler yolu ile atılır. Yaklaşık % 90'ı çeşitli metabolitleri şeklinde karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Difenhidraminin az miktarı değişmemiş olarak idrar ile atılır. Verilen dozu değişmemiş ilaç ve metabolitleri halinde 24-48 saat içinde idrar yolu ile atılır.

Lidokainin yaklaşık %10'u böbrekler yoluyla değişmeden atılır. İdrarda rastlanan başlıca metaboliti 4-hidroksi-2,6-dimetilanilin bir konjugatıdır. Lidokain metabolizmasına ilişkin çalışmalarda, intravenöz bolus lidokain enjeksiyonunu takiben lidokainin eliminasyon yarı ömrü 1.5-2 saat olarak gösterilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Farmakokinetik çalışmalarda daha genç yetişkinler ile kıyaslandığında difenhidramin dağılımı ve eliminasyonu üzerine önemli farklılık görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Difenhidramin orta ile şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında doz aralığı Glomerular filtrasyon hızına (GFR) bağlı olarak genişletilmelidir. Böbrek yetmezliği lidokain kinetiğini etkilemez ancak metabolitlerin vücutta birikimini artırabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda intravenöz yoldan 0.8 mg/kg difenhidramin uygulamasından sonra yarılanma ömründe uzama görülmüştür. Bununla beraber, ortalama plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir etki görülmemiştir. Lidokain karaciğerden hızlı bir şekilde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesi durumunda lidokainin kinetiği değişebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite: Difenhidraminin mutajenik potansiyeli yoktur.

Karsinojenite: Difenhidraminin karsinojenik potansiyelini tanımlamak için yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: Birçok çalışmaya göre tavşanlarda, sıçanlarda ve farelerde difenhidramin uygulanması istatistiksel olarak teratojenik etkiler yaratmamıştır.

Lidokainin mutajenik ve kanserojenik potansiyelini ve fertilité üzerine etkilerini değerlendirmek için yeterli çalışma yapılmamıştır.

Lidokain HCl'in mutajenik potansiyeli AMES Salmonella/mammalian mikrozom testiyle, insan lenfositindeki yapısal kromozom sapmasının *in vitro* analiziyle ve *in vivo* fare mikronukleus analizi ile test edilmiştir. Bu testlerde herhangi bir mutajenik etki belirtisi görülmemiştir. 2,6-ksilidinin ve lidokain metabolitinin mutajenisitesi karma sonuçlu farklı testlerle çalışılmıştır. Sadece metabolik aktivasyon şartlarındaki AMES testinde bileşik zayıf mutajenik bulunmuştur. İlave olarak, aktivasyonlu veya aktivasyonsuz timidin kinaz yerinde indüklenmiş kromozom sapmasında ve solüsyon konsantrasyonunun 1.2 mg/ml olduğu kardeş 7 / 7 kromatografik değişimlerde, 2,6-ksilidinin mutajenik olduğu gözlenmiştir. *In vivo* denemelerinde genotoksisite kanıtı bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol
HPMC
Gliserin
Potasyum sorbat
Deiyenize su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 gr'lık sprey başlıklı plastik şişede sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Global Pharma İlaç San. Ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Maslak Meydan Sk.
Beybi Giz Plaza A Blok Apt. No:1/99
Sarıyer/İstanbul
Tel: 0 212 335 26 18
Fax: 0 212 335 25 00

8. RUHSAT NUMARASI

2020/164

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ