

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTECTOL® %5 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 gram kremde 25 mg lidokain (%2,5) ve 25 mg prilokain (%2,5) bulunur.

Yardımcı maddeler:

Croduret 54 (Etoksilenmiş Hidrojenize Castor Yağı) 19 mg/g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

PROTECTOL® krem yağ fazı 1:1 oranında lidokain ve prilokain karışımı içeren bir yağ/su emülsiyonudur.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz veya beyaza yakın homojen krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Topikal deri anestezisinin gerekli olduğu iğne ponksiyonlarında (örn: iv kateter veya kan alma gibi) ve yüzeysel cerrahi girişimler için
- Yetişkinlerde bacak ülserlerinde yüzeysel cerrahi girişimlerden ve temizlemeden önce yüzeysel anestezi amacıyla, örneğin fibrin, cerahat ve nekroz olan kısımların temizlenmesi
- Yetişkinler ve 12 yaşından büyük gençlerde genital mukozanın yüzeysel anestezisi için (örn: yüzeysel cerrahi prosedürler veya infiltrasyon anestezisi)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

PROTECTOL® kremin genital mukoza, genital deri veya bacak ülserlerine uygulanması sadece sağlık profesyonelleri gözetiminde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki gençler:

Sağlam deri	Doz ve uygulama	Uygulama süresi
İğne ponksiyonları, örn. intravenöz kateter takılması, kan alma	Yarım tüp (yaklaşık 2 g)/10 cm ² Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	1 saat; en fazla 5 saat

Minör yüzeysel cerrahi girişimler, Örn. epidermisin küretajı	1.5-2 g/10 cm ² Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	1 saat; en fazla 5 saat
Hastane ortamında geniş alanlardaki yüzeysel cerrahi girişimler, Örn. deri grefi alınması	1.5-2g/10 cm ² Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	2 saat; en fazla 5 saat
Yeni traşlanmış geniş deri yüzeylerindeki dermal işlemler, örn. lazer epilasyon (hastanın uygulamayı kendi yapması)	600 cm ² (Önerilen en yüksek tedavi yüzey alanı) 60 g (Maksimum önerilen doz)	En az 1 saat; en fazla 5 saat

Bacak ülserleri

Bacak ülserlerinin temizlenmesi için yaklaşık 1-2 g/10 cm² uygulanır. Her bir uygulamada 10g aşılmamak kaydıyla krem kalın bir tabaka halinde ülser yüzeyine uygulanır. Kapalı pansuman yapılır. PROTECTOL® Krem tek kullanım içindir, tüp açıldıktan sonra kalan kısım atılmalıdır.

Uygulama süresi: En az 30 dakika

Penetrasyonun zor olduğu dokulardaki bacak ülserlerinde uygulama süresi 60 dakikaya uzatılabilir. Ülserin temizlenme işlemi, kremin uzaklaştırılmasından sonraki 10 dakika içerisinde başlatılmalıdır. PROTECTOL® krem bacak ülserlerinde tek kullanıma uygundur, tüpte kalan kısım bir hasta tedavi edildikten sonra atılmalıdır.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu, 1-2 ay boyunca 15 defa uygulanmış, bu süre içerisinde ürünün etkisinde bir azalma ya da lokal reaksiyonlarda bir artış olmamıştır.

Genital kullanım

Deri

Lokal anesteziklerin enjeksiyonundan önce kullanılır.

Erkekler: 1 g/10 cm². Deriye kalın bir tabaka uygulanır.

Uygulama süresi: 15 dakika

Kadınlar: 1-2 g/10 cm². Deriye kalın bir tabaka uygulanır.

Uygulama süresi 60 dakika

Mukoza

Genital siğillerin (condyloma) cerrahi tedavilerinde ve lokal anesteziklerin enjeksiyonundan önce; alanın genişliğine göre yaklaşık 5-10 g. Mukoza kıvrımları da dahil olmak üzere tüm alan krem ile kaplanmalıdır. Kapalı pansuman gerekli değildir.

Uygulama süresi: 5-10 dakika

Kremin uzaklaştırılmasından hemen sonra cerrahi girişim başlatılmalıdır.

Kremi sıklıkla uygulayan veya uzaklaştıran kişiler hassasiyet gelişmesini engellemek için temastan kaçınmalıdırlar.

Servikal küretaj : 10 gram krem lateral vajinal fornikse 10 dakika süre ile uygulanır.

PROTECTOL® krem genital kullanımda tek kullanıma uygundur, açıldıktan sonra kalan kısım atılmalıdır.

Uygulama şekli

Topikal olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

İğne ponksiyonları, molluskum çıkarılması ve diğer minör yüzeysel cerrahi girişimler:

1 g/10 cm² krem kalın bir tabaka halinde sürülür ve kapalı pansuman ile örtülür. **Doz, 1 g/10 cm²'yi geçmemeli** ve uygulanan alana göre ayarlanmalıdır.

Yaş	Uygulama alanı	Uygulama süresi
0-3 ay	Maksimum 10 cm ² (toplam 1 g) (maksimum günlük doz)	1 saat (daha uzun olmamalı) 24 saatlik zaman periyodunda sadece tek doz uygulanmalıdır.
3-12 ay	Maksimum 20 cm ² (toplam 2 g)	1 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.
1-6 yaş	Maksimum 100 cm ² (toplam 10 g)	1 saat; maksimum 5 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.
6-12 yaş	Maksimum 200 cm ² (toplam 20 g)	1 saat; maksimum 5 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.

Atopik dermatiti olan çocuklarda molluskum çıkarılmasından önce uygulama süresi 30 dakikaya düşürülmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozun azaltılması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Amid türü lokal anesteziyelere ve ilacın içindeki yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar
- Prematüre bebekler (gestasyon yaşı 37 haftadan küçük).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROTECTOL® Krem yetişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında, prilokain metabolitlerine bağlı olarak methemoglobinemi oluşumu normal olarak klinik bir problem yaratmaz. Ancak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ya da konjenital veya idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalar gibi bazı hastalar, ilaçların oluşturduğu methemoglobinemiye daha yatkındır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda, methemoglobin redüksiyonunda metilen mavisi etkisizdir ve hemoglobinin kendisini oksitleyebilir ve bu nedenle verilmemelidir.

Absorpsiyonuna ilişkin yeterli veri olmamasından dolayı PROTECTOL® Krem bacak ülserlerinin dışındaki açık yaralara uygulanmamalıdır.

Yeni tıraş edilmiş ciltte emilimin potansiyel olarak artması nedeniyle, önerilen doz, uygulama alanı ve zamanına uyulması önemlidir (Bkz. bölüm 4.2).

Gözde irritasyona yol açması nedeniyle göze yakın bölgelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca koruyucu reflekslerin kaybolması kornea irritasyonu ve olası abrazyon ile sonuçlanabilir. PROTECTOL® Krem göze temas ederse, derhal su veya sodyum klorür solüsyonu ile yıkanmalı ve duyum geri dönene kadar korunmalıdır.

PROTECTOL® Krem, atopik dermatitli hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır; uygulama süresi kısaltılmalıdır (15-30 dakika). Atopik dermatitli çocuklarda molluskum küretajından önce uygulama süresi 30 dakika olarak tavsiye edilir.

Atopik dermatitli hastalarda 30 dakikadan daha uzun süreli uygulamalarda lokal vasküler reaksiyonlarda artış, özellikle uygulama bölgesinde kızarıklık ve baz durumlarda peteşi ve purpura görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yapılan çalışmalarda topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun yenidoğanlarda topuktan kan alma işleminde analjezik etkisi belirlenmemiştir.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun üç aylıktan daha küçük bebeklerdeki etkinliği ve güvenilirliği sadece tek doz uygulaması ile incelenmiştir. Bu yaş grubundaki bebeklerde topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu uygulandıktan sonra methemoglobinemi düzeylerinde 12 saate kadar varabilen, ancak klinik olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür.

PROTECTOL® Krem yeni doğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda sadece sağlam deri üzerine uygulanmalıdır, mukoza üzerine uygulanmamalıdır.

PROTECTOL® Krem hasar görmüş kulak zarı üzerine ve kulak zarına penetrasyonun olabileceği diğer durumlarda uygulanmamalıdır. Laboratuvar hayvanlarında yapılan testler, PROTECTOL®'ün orta kulağa aktığında ototoksik etkisi olduğunu göstermiştir. Kulak zarı bütünlüğü korunan hayvanlarda, dış kulak kanalı PROTECTOL®e maruz kaldığında herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.

12 yaşından küçük çocuklarda genital deri ve genital mukozada kullanımının etkililik ve güvenliliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.. Mevcut pediatrik veriler sünnet için yeterli etkinliği göstermemektedir.

Lidokain ve prilokainin %0.5-2'nin üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisid ve antiviral etkileri vardır. Bu sebeple, bir klinik çalışma BCG aşısından önce PROTECTOL® kullanımının bağışıklık cevabını etkilemediğini önerse de, canlı aşıların intrakütan uygulamalarından sonra sonuçlar izlenmelidir (örneğin BCG)

PROTECTOL®, gestasyonel yaşı 37 haftadan az olan erken doğmuş bebeklerde methemoglobin düzeylerinin artma riskinden dolayı kullanılmamalıdır. PROTECTOL®, yeterli klinik deneyim elde edilene kadar 0-12 aylık bebeklerde methemoglobin düzeylerinde artışa yol açabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.9)

Lidokain ve sınıf III antiaritmik ilaçların (örneğin; amiodaron) kardiyak etkileri aditif olduğundan söz konusu antiaritmik ilaçları kullanan hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve EKG ile izlenmelidir.

PROTECTOL® deri reaksiyonlarına sebep olabilen Croduret 54 (etoksilenmiş hidrojenize castor yağı) içermektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Methemoglobinemiye uyardığı bilinen ilaçlarla (örneğin; sülfonamidler, asetanilid, anilin boya, benzokain, klorokin, dapson, metoklopramit, naftalin, nitratlar ve nitritler, nitrofurantoin, nitrogliserin, nitropruzit, pamakin, para-aminosalisilik asit, fenasetin, fenobarbital, fenitoin, primakin, kinin) tedavi edilen hastalarda methemoglobin oluşumunu artırabilir.

Başka lokal anestezikler ya da lokal anestezik yapısına benzer ilaçların (örneğin; tokainid) kullanıldığı hastalarda yüksek dozlardaki PROTECTOL® Krem'in sistemik aditif etki oluşturma riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Lokal anestezikler ve sınıf III antiaritmik ilaçlar (örneğin; amiodaron) ile spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır, ancak dikkatli kullanılması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Lidokain uzun süreli olarak tekrarlanan yüksek dozlarda verildiğinde, lidokainin klirensini azaltan ilaçlar (örneğin; simetidid veya betablokerler) potansiyel toksik plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Bu tür etkileşimler önerilen dozlardaki lidokain ile kısa dönemli tedavide (örneğin; PROTECTOL® Krem) klinik bir öneme sahip değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk için spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Etkileşimlerin yetişkin popülasyonundaki gibi olması muhtemeldir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Gebelik dönemi

Lidokain ve prilokainin gebelikte kullanımına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Lidokain ve prilokain plasentaya geçer. Gebelikte sürekli kullanımında olası risklere nazaran getireceği fayda dikkate alınmalıdır.

Hayvan çalışmaları, gebelik üzerine etki, embriyonal/fötal gelişim, partürisyon ya da postnatal gelişime ilişkin bilgiler açısından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Lidokain ve prilokain az miktarda anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda anne sütüne geçen miktar bebek üzerinde risk oluşturmayacak kadar düşüktür. PROTECTOL® Krem ile tedavi sırasında emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lidokain ve prilokain, gebe ve doğurganlık çağındaki birçok kadında kullanılmıştır. Malformasyon veya fetüs üzerine doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilerin insidansında artış gibi, üreme süreci ile ilgili spesifik zararlı bir etkisi bildirilmemiştir. Ancak gebe kadınlarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu ile tedaviye bağlı olarak reaksiyon kapasitesi etkilenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lokal anesteziyle gerçek anlamda görülen advers etkiler, tedavi edilen hastaların 1/1000'inden daha azında görülür.

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$),

Çok seyrek ($< 1/10.000$),

Bilinmiyor (Eldeki verilerden tahmin edilemiyor.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Uygulama bölgesinde solukluk, kızarıklık ve ödem gibi geçici lokal deri reaksiyonları

Yaygın olmayan: İlk uygulama anında hafif yanma, kaşınma (uygulama bölgesinde)

Seyrek: Özellikle atopik dermatit veya siğili olan çocuklarda uzun süreli uygulamalardan sonra nadiren, uygulama yerinde purpura ya da peteşi gibi farklı reaksiyonlar bildirilmiştir. Yanlılıkla göze temas etmesi halinde kornea irritasyonu görülebilir.

Genital mukoza

Yaygın: Uygulama bölgesinde kızarıklık, ödem ve solukluk gibi geçici lokal reaksiyonlar. İlk uygulama anında uygulama bölgesinde hafif yanma, kaşınma

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde karıncalanma

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (en ağırı anafilaktik şok).

Bacak ülseri

Yaygın: Deri: Uygulama bölgesinde kızarıklık, ödem ve solukluk gibi geçici lokal reaksiyonlar. İlk uygulama anında uygulama bölgesinde hafif yanma, kaşınma

Yaygın olmayan: Deride irritasyon (uygulama bölgesinde)

Seyrek: Genel: Alerjik reaksiyonlar (en ağırı anafilaktik şok)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, en ağırı anafilaktik şok. Methemoglobinemi

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun normal kullanımı ile çoğunlukla sistemik toksisite görülmez. Sistemik toksisitenin semptomları ortaya çıkarsa, bu belirtilerin, diğer lokal anesteziğin yol açtığı belirtiler ile aynı olması beklenir. Lokal anesteziğin toksisitesinin semptomları sinir sistemi eksitasyonu ve ağır vakalarda santral sinir sistemi depresyonu ile kardiyovasküler depresyondur. Ağır nörolojik semptomlar (konvülsiyonlar, santral sinir sistemi depresyonu), solunum desteği ve antikonvülsan ilaçlarla semptomatik olarak tedavi edilmeli ve dolaşım sistemi belirtileri resusiasyon önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.

Nadiren klinik açıdan önemli methemoglobinemi görüldüğü bildirilmiştir. Yüksek dozlardaki prilokain, özellikle duyarlı bireylerde, yenidoğan bebeklerde ve 12 aylıktan küçük çocuklarda çok sık kullanıldığında ya da methemoglobinemi-indükleyici ajanlarla (örn: sülfonamidler) birlikte kullanıldığında, methemoglobin düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Klinik açıdan belirgin methemoglobinemi yavaş intravenöz metilen mavisi enjeksiyonu ile tedavi edilmelidir.

Artan methemoglobin fraksiyonu durumunda nabız oksimetre değerlerinin, gerçek oksijen doygunluğundan yüksek çıkabileceği dikkate alınmalıdır. Bu sebeple, şüpheli methemoglobinemi varsa oksijen saturasyonunu CO-oksimetre ile izlemek daha yararlı olabilir.

Yavaş sistemik absorpsiyon nedeniyle, toksisite semptomları görülen hastalar, semptomların tedavisinden sonra uzun süre yakın gözlem altında tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Lokal anesteziğin

ATC kodu: N01BB20

PROTECTOL® Krem, amid türü lokal anestezi olan lidokain ve prilokain içerir. Bu maddelerin derinin epidermal ve dermal tabakaları içerisine penetre olması ile dermal anestezi sağlanır. Anestezinin etkinliği, uygulama süresine ve doza bağlıdır.

Sağlam deri:

1-2 saatlik uygulamayı takiben oluşan anestezi, pansumanın çıkarılmasından sonra yaklaşık 2 saat devam eder.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun sağlam deriye uygulandığı klinik çalışmalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından (anestezi etkinin başlama süresi dahil) genç hastalar ve geriyatrik hastalar (65-96 yaş) arasında bir fark görülmemiştir.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun yüzeysel vasküler yatağa etkisiyle geçici solukluk veya kızarıklık oluşur. Bu reaksiyonlar, atopik dermatitli hastalarda daha hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Uygulamadan hemen 30-60 dakika sonra bu reaksiyonların görülmesi deriden çok daha çabuk emildiğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sağlıklı gönüllülerde sağlam deri üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %90'ında, 4 mm çapındaki biyopsi iğnesinin 2 mm derinliğe kadar girebilmesi için 60 dakika, 3 mm derinliğe kadar girebilmesi 120 dakika süreyle topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu uygulanmasının yeterli anesteziyi sağladığı görülmüştür.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun etkinliği deri rengi/pigmentasyonuna (I-IV arası cilt tipleri) bağlı değildir.

PROTECTOL® Krem subkütan ya da intramusküler olarak uygulanan aşılarından önce kullanılabilir. (İntrakütan yoldan uygulanan canlı aşıların örneğin BCG uygulanması ile ilgili olarak Bkz. Bölüm 4.4.)

Genital mukoza:

Genital mukozadan emilimi daha hızlı olması nedeniyle anestezi etkisi sağlam deri üzerine yapılan uygulamalara göre daha kısa sürede başlar.

Kadın genital mukozasına 5-10 dakika topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu uygulanmasından sonra, argon lazeri uyarısına karşı etkili analjezi süresi ortalama 15-20 dakikadır (kişilere göre 5-45 dakika arasında değişir).

Bacak ülserleri:

Ülserlerin iyileşmesi ya da bakteriyel flora üzerine herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir.

Bacak ülserleri temizlenirken, topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu uygulandıktan sonra 4 saate kadar analjezik etkisi devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PROTECTOL® Krem'in sistemik emilimi, uygulanan krem miktarına, uygulama süresine ve uygulama alanına bağlıdır.

Diğer faktörler ise; derinin kalınlığı (vücudun farklı bölgelerindeki deri kalınlığının farklı olması), deri hastalıkları gibi diğer durumlar ve yüzeyin tıraş edilmesidir. Bacak ülserlerine uygulamasında ülserlerin özellikleri absorpsiyonu etkileyebilir.

Dağılım & Biyotransformasyon :

PROTECTOL® krem ile tedavi sonrası plazma konsantrasyonları lidokaine göre prilokain için % 20-60 daha düşüktür, çünkü dağılım hacmi daha fazladır ve daha hızlı klerense sahiptir.

Eliminasyon :

Lidokain ve prilokainin başlıca eliminasyon yolu hepatik metabolizma yoluyla ve metabolitleri renal olarak atılır. Ancak metabolizma hızı ve PROTECTOL® Krem'in topikal uygulamasından sonra lokal anestetiklerin eliminasyonu emilim hızına bağlıdır.

Bu nedenle, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olduğu gibi, klerenste bir azalmanın, tek bir PROTECTOL® Krem dozundan sonra ve günde bir kez tekrarlanan kısa süreli (10 güne kadar) dozlardan sonra sistemik plazma konsantrasyonları üzerinde sınırlı etkileri vardır.

Lokal anestetik toksisitesinin semptomları, her iki aktif maddenin plazma konsantrasyonu 5 ila 10 µg/ml'ye çıkarıldığında giderek daha belirgin hale gelir. Lidokain ve prilokainin toksisitesinin aditif olduğu varsayılmalıdır.

Sağlam deri: Erişkinlerde sağlam deriye (baldır bölgesine) 3 saat süreyle 60 g/400 cm² (1.5 g/10 cm²) topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu uygulanmasından sonra lidokainin sistemik emilimi %3, prilokainin ise %5 olmuştur. Emilim yavaştır. Yukarıda belirtilen doz ile en yüksek plazma konsantrasyonlarına (lidokain için ortalama 0.12 µg/mL; prilokain için ortalama 0.07 µg/mL) uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra ulaşılmıştır. Sadece 5-10 µg/mL düzeylerinde toksik semptomların görülme riski vardır.

Bacak ülserleri: Bacak ülserleri üzerine 30 dakika süresince 5-10 g krem bir defa uygulandıktan sonra, lidokainin (0.05-0.84 µg/mL) ve prilokainin (0.02-0.08 µg/mL) en yüksek plazma konsantrasyonlarına 1-2.5 saat sonunda ulaşılmıştır.

Topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun bacak ülserlerine tekrarlanan uygulamalarından sonra plazmada lidokain, prilokain ya da metabolitlerinin belirgin bir birikimi olmamıştır. 2-10 g'lık topikal lidokain ve prilokain kombinasyonu bir aylık bir dönemde 15 doza varan, haftada 3-7 defa 62 cm²'lik alana 30-60 dakika süresince uygulanmıştır.

Genital mukoza: Vajinal mukozaya 10 dakika süreyle 10 g kremin uygulanmasından sonra, lidokain ve prilokainin en yüksek plazma konsantrasyonlarına (sırası ile ortalama 0.18 µg/mL ve 0.15 µg/mL) yaklaşık 35 dakikada ulaşılmıştır.

10 g'lık topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun ardışık 10 gün boyunca 62-160 cm² genişlikte kronik bacak ülseri olan 25 hastaya uygulandığı bir tekrar-doz çalışmasında, lidokain ve prilokain toplam konsantrasyonlarının ortalama pik (C_{max}) değeri 1154 ng/ml'de 90. yüzdede 615 ng/ml ve 1515 ng/ml'de 90. Persantilde ve %95 güven aralığının üzerindedir. C_{max} değeri hastanın yağına bağlı olmayıp, önemli ölçüde ülser alanının büyüklüğü (p<0.01) ile ilişkilidir. Yüzey alanındaki 1 cm²'lik artış, lidokain ve prilokain 7.2 ng/ml'lik toplam konsantrasyonu için C_{max} değerinde bir artış olarak sonuçlanmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Hem geriyatrik hem de geriyatrik olmayan popülasyonda PROTECTOL® kremin sağlam deriye uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin plazma konsantrasyonları çok düşüktür ve potansiyel toksik seviyelerin çok altındadır.

Pediyatrik popülasyon:

3 aylıktan küçük bebeklerde/yenidoğanlarda 1 g topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun 1 saat boyunca yaklaşık 10 cm² genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0.135 mcg/ml ve 0.107 mcg/ml olmuştur.

3-12 aylık bebeklerde 2 g topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun 1 saat boyunca yaklaşık 16 cm² genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0.155 mcg/ml ve 0.131 mcg/ml olmuştur.

2-3 yaş arası çocuklarda 10 g topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun 2 saat boyunca yaklaşık 100 cm² genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0.315 mcg/ml ve 0.215 mcg/ml olmuştur.

6-8 yaş arası çocuklarda 10-16 g topikal lidokain ve prilokain kombinasyonunun 2 saat boyunca yaklaşık 100-160 cm² genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0.299 mcg/ml ve 0.110 mcg/ml olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksikolojisi

Lidokain:

Sıçan veya tavşanlarda organ oluşumu döneminde yapılan embriyonal/fötal gelişim çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Toksikoloji çalışmalarında, etkiler sadece klinik dozların belirgin şekilde üzerine çıkıldığı dozlarda görülmüştür. Bu nedenle bu etkilerin klinik olarak bir önemi yoktur.

Prilokain:

Prilokain ile yapılan çalışmalar eksiktir. Prilokain ve lidokainin organ oluşumu döneminde hamile sıçanlara uygulandığı bir kombinasyon çalışmasında, embriyofötal gelişim üzerine bir etki görülmemiştir. Sıçan ve tavşanlara ait bilgiler eksik olduğundan ilacın sistemik yararlanımının insanlarla kıyaslanması mümkün değildir.

Genotoksisite ve karsinogenisite

Lidokain ile yapılan genotoksisite testleri negatiftir. Lidokainin karsinogenisitesi üzerine çalışma yapılmamıştır.

Lidokainin bir metaboliti olan 2,6-dimetilanilin ve prilokainin bir metaboliti olan *o*-toluidinin mutajenik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Kronik maruz kalmayı değerlendiren klinik öncesi

toksikolojik çalışmalarda bu metabolitlerin karsinojenite potansiyeli olduğu kanıtlanmıştır. Lidokain ve prilokainin aralıklı kullanımından sonra hesaplanan maksimum maruziyeti ile klinik öncesi çalışmalarda elde edilen maruziyeti kıyaslayan risk değerlendirmeleri, klinik kullanımda geniş bir güvenilirlik sınırı olduğunu göstermektedir.

Prilokain ile yapılan genotoksisite testleri negatiftir. Prilokainin karsinojenisitesi üzerine çalışma yapılmamıştır. Orto-toluidin metabolitinin *in vitro* karsinojenite potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, farelerde ve hamsterlarda yapılan karsinojenisite çalışmalarında birçok organda tümör görülmüştür. Lokal anestezi olarak lidokainin aralıklı olarak kullanımından sonra bu metabolitlerin etkisini indükleyen tümör ile klinik açıdan bir ilişki olduğu bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Croduret 54 (Etoksilenmiş Hidrojenizee Castor Yağı)
Synthalen MP (Karbomer)
Sodyum Hidroksit Pellet
Deiyonize Su

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Donmaktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 5 adet HDPE kapaklı, epoksi fenolik reçine ile kaplı, alüminyum tüpte 5 g krem, 5 adet tegaderm (şeffaf pansuman) ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüp kapağının arkasındaki uç tüpün başındaki membranı delmek için kullanılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller " Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli – İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/526

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
