

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

R-LATE® %15+%5 deri spreyi, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 150 mg lidokain (%15) ve 50 mg prilokain (%5) içerir.

Her uygulamada 7,5 mg lidokain ve 2,5 mg prilokain içeren 50 mikrolitre çözelti püskürtülür.

Yardımcı maddeler:

Etanol (%96)..... 400 mg/ml

Polietilen glikol.....280 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Deri spreyi, çözelti

Sarımsı homojen spreysidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti, yetişkin erkeklerde primer prematüre ejakülasyon (erken boşalma) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, penis başını kaplayacak şekilde 3 uygulamadır. Uygulama başına, her bir doz toplam 22,5 mg lidokain ve 7,5 mg prilokain içermektedir (1 doz 3 uygulamaya eşdeğerdir). 24 saat içerisinde en fazla 3 doz kullanılabilir ve dozlar arası en az 4 saat olmalıdır.

Uygulama şekli:

Deri üzerine uygulanır.

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti, sadece penis başına uygulanmalıdır. Başlangıç uygulamasından önce spreys şişesi az bir miktar çalkalanmalı ve sonrasında havaya üç defa püskürtme işlemi uygulanmalıdır.

Sonraki her bir kullanım öncesinde, yine spreys şişesi az bir miktar çalkalanmalı ve sonrasında bir defa püskürtme işlemi uygulanmalıdır.

Sünnet derisi penis başından kaldırılmalıdır. Bir defa şişe dik tutulduğunda (valf yukarı bakacak şekilde), R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin bir dozu tüm penis başına 3

defa püskürtülerek uygulanmalıdır. Her bir uygulama ile penis başının üçte biri kaplanmalıdır. 5 dakika sonra, ilişki öncesinde sprey çözeltinin fazlası silinmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak uygulama yöntemi ve düşük sistemik emilim sebebiyle doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak uygulama yöntemi ve düşük sistemik emilim sebebiyle doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, bu endikasyon amaçlı R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti kullanımını söz konusu değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir.

65 yaş ve üstü hastalarda R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin etkililiği ve güvenliliği ile sınırlı veri bulunmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti içindeki etkin maddeler veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hasta veya eşlerinde kontrendikedir.

Amid grubu lokal anesteziyelere bilinen duyarlılık geçmişi olan hasta veya eşlerinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemi ile ilgili koşullar

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ya da konjenital veya idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalar gibi bazı hastalar ve eşleri, ilaçların oluşturduğu methemoglobinemiye daha yatkındır (Bkz. Bölüm 4.5).

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin deriden emilimi ile prilokainin sistemik mevcudiyeti az olmasına rağmen, anemisi, konjenital veya edinilmiş methemoglobinemisi olan hastalarda ya da benzer koşulların oluşabileceği bilinen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Etkileşimler

Sınıf III antiaritmik ilaçları (örneğin amiodaron) kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Aşırı duyarlılık

Paraaminobenzoik asit türevlerine (prokain, tetrakain, benzokain gibi) alerjisi olan hastalarda prilokain ve/veya lidokaine çapraz duyarlılık görülmez. Ancak özellikle bu ajanların etiyolojisi belirsiz ise, tıbbi ürüne duyarlılık geçmişi olan hastalarda (ya da duyarlılık geçmişi olan eşlerde), R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti dikkatli kullanılmalıdır.

Özel kullanım önlemleri

Gözde iritasyona yol açması nedeniyle gözle temasından kaçınılmalıdır. Ayrıca koruyucu reflekslerin kaybolması kornea iritasyonu ve olası abrazyon ile sonuçlanabilir. Konjüktival dokularda R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti emilimi saptanmamıştır. R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti göze temas ederse, derhal su veya sodyum klorür solüsyonu ile yıkanmalı ve duyum geri dönene kadar korunmalıdır.

Hastaların veya eşlerinin, ağız, burun ve boğaz gibi mukoza membranı ya da kadın genital bölgesine veya anal bölgeye bulaşması ile R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti emilimi olabilmektedir. Dolayısıyla, bu bölgelerde geçici olarak lokal hissizlik / anestezi ile sonuçlanma durumu söz konusudur. Bu hipoestezi, normal olan acı hissiyetini maskeleyebilir ve bu nedenle lokal yaralanma tehlikesi artabilmektedir.

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti, hasar görmüş kulak zarına bulaşması durumunda, orta kulakta ototoksisiteye neden olmaktadır.

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti poliüretan bazlı kadın ve erkek kondomlarıyla birlikte kullanıldığında kondomda bozulma meydana gelebilir.

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti erkek kondomlarıyla birlikte kullanıldığı zaman yüksek oranda erektil disfonksiyon ve erkek genital bölgesinde hipoestezi görülmektedir.

Eşlere aktarılması riski sebebiyle, bebek yapmayı düşünen hastalarda, ya R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti kullanımından kaçınılmalı ya da ilişki öncesi sprey uygulamasından 5 dakika sonra mümkün olduğunca penis başı yıkanmalıdır (penetrasyonu başarmak önemli ise). (Bkz. Bölüm 4.6)

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar

Şiddetli karaciğer rahatsızlığı olan hastalar, lokal anestetik maddeleri normal olarak metabolize edemediklerinden, lidokain ve prilokainin artan toksik plazma konsantrasyonları sebebiyle daha büyük risk altındadırlar (Bkz. Bölüm 4.2).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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, fenobarbital, fenitoin, primakin, kinin) tedavi edilen hastalarda methemoglobin oluşumunu artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Başka lokal anestezipler ya da lokal anestezi yapısına benzer Sınıf I antiaritmik ilaçların (örneğin meksiletin) kullanıldığı hastalarda yüksek dozlardaki R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin sistemik aditif toksik etki oluşturma riski göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Lidokain uzun süreli (30 saat) olarak tekrarlanan yüksek dozlarda (intravenöz olarak) verildiğinde, lidokainin klerensini azaltan ilaçlar (örneğin, simetidin veya beta blokerler) potansiyel toksik plazma konsantrasyonlarına neden olabilir.

Topikal antifungal (klotrimazol, ekonazol, imidazol, nistatin, mikonazol, ketokonazol), antibakteriyel (klindamisin, metronidazol) ve antiviral (asiklovir) ilaçlar ile yapılan *in vitro* etkileşim çalışmaları, antimikrobiyal aktivite etkisi göstermemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B'dir.

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti, kadınların kullanımı için uygun değildir. Ancak R-LATE ile tedavi olan erkeklerden bir miktar spreyin kadın eşlerine bulaşması söz konusudur.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bebek yapmayı düşünen hastaların, ya R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti kullanımından kaçınması ya da ilişki öncesi mümkün olabildiği kadar penis başını yıkanması gerekmektedir (penetrasyonu başarmak önemli ise).

Gebelik dönemi

Lidokain ve prilokainin gebelikte kullanımına ilişkin yeterli bilgi mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Önlem amaçlı olarak, erkeklerde kontraseptif kondom kullanılmadığında, gebelik sırasında potansiyel fetal maruziyete sebebiyet vermemek için R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Lidokain ve prilokain az miktarda anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda erkek eşlerden kadın eşlerine geçen etkin madde sebebiyle anne sütü ile beslenen bebek üzerinde etkisi bulunmamaktadır. R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti ile tedavi sırasında emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lidokain ve prilokain, insanlarda fertilite döneminde kullanımına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, lidokain-prilokain sprey kullanımı sperm hareketinin azalmasına sebep olmuştur. Bu tıbbi ürün gebelik ihtimalini azaltabilmektedir, ancak kontraseptif olarak kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin araç ve makine kullanımı üzerinde, ihmal edilebilir etkisi vardır veya etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

Lidokain ve prilokain içeren spreyin güvenliliği, 596 erkek hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu hastaların eşleri (584) ile de değerlendirme yapılmıştır.

İstenmeyen etkiler, erkek adayların %9,6'sında ve kadınların %6'sında oluşmuştur. Çoğu vaka hafif ve orta derece olarak sınıflandırılmıştır.

Erkek hastalarda bu ürünün kullanımıyla ilgili en çok raporlanan istenmeyen etkiler, genital hipoestezi (%4,5) ve erektil disfonksiyon (%4,4) gibi lokal etkilerdir. Bu istenmeyen etkiler sebebiyle hastaların sırasıyla %0,2 ve %0,5'i tedaviyi yarıda bırakmıştır.

Kadın eşlerde bu ürünün kullanımıyla ilgili en çok raporlanan istenmeyen etkiler, vulvovajinal yanma hissiyatı (%3,9) ve genital hipoestezi (%1)'dir. Vulvovajinal rahatsızlık veya yanma hissiyatı, kadınların %0,3'ünün tedaviyi yarıda bırakmasına sebep olmuştur.

İstenmeyen etkilerin listesi

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$),

Çok seyrek ($< 1/10.000$),

Bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Erkek Hastalarda Görülen İstenmeyen Etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyonlar
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın değil	Anormal orgazm
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın değil	Baş ağrısı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın değil	Boğaz iritasyonu (solunursa)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın değil	Deri iritasyonu
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları	Yaygın	Erkek genital bölgesinde hipoestezi, erektil disfonksiyon, genital yanma hissi
	Yaygın değil	Genital deri kızarıklığı, boşalma bozukluğu, erkek genital bölgesinde parestezi, penil acısı, penis problemi, genital kaşıntı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın değil	Ateş

Kadın Partnerlerde Görülen İstenmeyen Etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın değil	Vajinal kandidiyazis
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın değil	Baş ağrısı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın değil	Boğaz iritasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın değil	Anorektal rahatsızlık, oral parestezi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın değil	Disüri
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları	Yaygın	Vulvovajinal yanma hissi, hipoestezi
	Yaygın değil	Vulvovajinal rahatsızlık, vajinal acı, vulvovajinal kaşıntı

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti'nin penis başına topikal olarak uygulanması ile oluşabilecek doz aşımı riski çok azdır.

Sistemik toksisite görülmez. Ancak sistemik toksisitenin semptomları ortaya çıkarsa, bu

belirtilerin, diğer lokal anesteziğin yol açtığı belirtiler ile benzer olması beklenir. Lokal anesteziğin toksisitesinin semptomları sinir sistemi eksitasyonu ve ağır vakalarda santral sinir sistemi depresyonu ile kardiovasküler depresyondur.

Methemoglobinemiye sebep olan ilaçlarla (sülfonamidler) birlikte prilokainin yüksek dozlarda kullanımı özellikle methemoglobin düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Klinik olarak belirgin bir methemoglobinemi durumunda, metil tionin yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde kullanılmalıdır.

Ağır nörolojik semptomların (konvülsiyonlar, santral sinir sistemi depresyonu), solunum desteği ve antikonvülsan ilaçlarla semptomatik olarak tedavi edilmesi gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Amid türü lokal anesteziğin

ATC kodu: N01BB20

Etki Mekanizması

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti, penis başına topikal anestezi sağlamaktadır. Etkin maddeler olan lidokain ve prilokain, penis başındaki sinir uyarılarının iletimini engeller ve penis başındaki hassasiyet azalır. Bu durum, ejakülatör gecikme süresinin uzamasına sebep olur ve advers etki göstermeksizin ejakülasyon hissi oluşur.

Farmakodinamik etkiler

Klinik denemeler, R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti kullanımı ile intravajinal ejakülatör gecikme süresinin (IELT) ve ejakülasyon kontrolünün arttığını göstermektedir. Aynı zamanda, hastalarda prematüre ejakülasyon sebebi ile oluşan ve Prematüre Ejakülasyon (IPE) İndeksi aracıyla ölçülen sıkıntı hissini azaldığı görülmektedir. Bu kombinasyon ürünü hızlı bir aksiyon başlangıcı sağlamaktadır ve uygulama 5 dakika içerisinde etkili olmaktadır. Süregelen tekrarlı birçok uygulama ile ürünün etkili olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Lidokain ve prilokain içeren spreynin etkililiği, iki çok-merkezli, çok-uluslu, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar ile her ikisi de açık etiketli fazı takiben gösterilmiştir. Çalışma sırasında ilk 3 cinsel rastlantının en azından 2'sinde intravajinal ejakülatör gecikme süresinin $IELT \leq 1$ dakika olduğu Uluslararası Cinsel İlaçlar Topluluğu (ISSM) prematüre ejakülasyon (PE) kriterlerini sağlayan erkekler çalışma için uygun adaylardır.

Prematüre ejakülasyon tedavisinde kullanılan lidokain ve prilokain içeren spreynin etkililiği, ejakülatör kontrolü, cinsel memnuniyet ve Prematüre Ejakülasyon İndeksi (IPE) kullanılarak ölçülen sıkıntılarının bitiş noktaları ve intravajinal ejakülatör gecikme süresinin (IELT) ölçümü ile incelenmektedir. Çift kör tedavi fazının 3. ayında, ilaç verilen hasta grubunda IELT

geometrik ortalaması 0.58'den 3,17 dakikaya artmıştır. Plasebo grubunda ise 0,56'dan 0,94 dakikaya artmıştır. Lidokain ve prilokain içeren sprey grubundaki deneklerin %85,2'si 3 aylık tedavinin eğitimi sonrası IELT> 1 dakika ortalamasına ulaşmıştır. Oysaki plasebo grubunun %46,4'ü IELT> 1 dakika ortalamasındadır. Lidokain ve prilokain içeren sprey grubundaki deneklerin %66,2'si ve plasebo grubunun %18,8'i IELT> 2 dakika ortalamasına ulaşmıştır.

Klinik olarak, IELT değerlerinde belirgin artışlara paralel olarak IPE ölçülerinde belirgin farklılıklar bulunmaktadır ($p<0.0001$). 3. ayda ayarlanmış ortalama değişim ölçüleri (lidokain ve prilokain içeren spreye karşı plasebo grubu) ejakülatör kontrol skoru için 8.2'ye 2.2, cinsel memnuniyet skoru için 7.2'ye 1.9, sıkıntı skoru için 3.7'ye 1.1'dir.

Lidokain ve prilokain içeren sprey tedavi grubu deneklerinde IELTS ve IPE skorları, ilk ölçüm zamanında artış göstermiştir. Çift kör denemenin kalan zamanlarında her iki skor da yavaşça artmaya devam etmektedir. Açık etiket tedavi fazı sırasında IELTS ve IPE skorlarında pozitif değişiklikler sürmektedir.

Üç aylık incelemelerin her birinde bütün denekler prematüre ejakülasyon profili (PEP) anketini tamamlamışlardır. Bu anket ejakülasyon kontrolü, ejakülasyona bağlı kişisel sıkıntılar, cinsel ilişki memnuniyeti ve ejakülasyona bağlı kişiler arası zorluk ile ilgilidir. Prematüre ejakülasyon profili (PEP) skorları, IELTS ve IPE skorları gelişimi gibi benzer bir gelişme modeli göstermektedir. Bütün üç aylık incelemeler denekler tarafından tamamlanmıştır. R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti ve plasebo grubu arasında belirgin bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.0001$). Partnerler üçüncü ayda PEP anketini tamamlamışlardır. Partnerlerin cevaplarından oluşan tüm bilgilerde de plasebo ile belirgin bir farklılık mevcuttur ($p<0.0001$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Erkek ve kadın deneklerde, lidokain ve prilokain plazma seviyeleri, toksisite seviyelerinin altındadır (5000 ng/ml). Erkek gönüllülerde tekrarlanan doz sonrası maksimum plazma konsantrasyonları, lidokain için toksik seviyeden %4 daha az olup prilokain için toksik seviyeden %0,4 daha azdır. Kadın gönüllülerde tekrarlanan doz doğrudan servikse ve vajinaya 5 defa erkek için önerilen dozda uygulanmıştır. Maksimum plazma seviyeleri, lidokain için toksik seviyeden %8 daha az ve prilokain için toksik seviyeden %1 daha azdır.

Erkek hastalarda penis başına ve kadın deneklerde serviks/vajina fornise, önerilen dozdan daha yüksek dozlarda uygulamayı takiben lidokain, prilokain ve onların metabolitlerine (2,6-ksilidin ve o-toluidin) olan sistemik maruziyet azdır.

Dağılım:

Lidokain:

İntravenöz uygulaması sonrası dağılımın denge durumu hacmi 1,1 – 2,1 L/kg'dir. Lidokainin

%66 oranında alfa-1-asit gliko-proteinlerini içeren plazma proteinlerine bağlandığı raporlanmıştır. Lidokain kan beyin bariyeri ve plasentayı geçmekte ve anne sütüne dağılmaktadır.

Prilokain:

İntravenöz uygulamayı takiben dağılımın denge durumu hacmi 0,7 – 4,4 L/kg'dir. Prilokainin %55 oranında alfa-1-asit gliko-proteinlerini içeren plazma proteinlerine bağlandığı raporlanmıştır. Prilokain kan-beyin bariyerini ve aynı zamanda plasentayı geçmekte ve anne sütüne dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:

Lidokain, büyük ölçüde sitokrom P450 (CYP 3A4) aracılığıyla karaciğerde ve muhtemel olarak az ölçüde ciltte metabolize olmaktadır. İlk geçiş metabolizması hızlı ve haricidir. Oral doz sonrası biyoyararlanım yaklaşık %35'dir.

Prilokain sitokrom P450 aracılığıyla karaciğerde ve amidazlar aracılığıyla böbreklerde hızlıca metabolize olmaktadır.

Lidokain ve prilokain metabolizması, diğer metabolitler arasında sırasıyla, 2,6-ksilidin ve o-toluidin oluşumu ile sonlanmaktadır. Klinik denemelerde Lidokain 150 mg/ml + Prilokain 50 mg/ml Kütanöz Sprey Çözültisi ürününün uygulanması sonrası saptanan bu metabolitlerin plazma seviyeleri, klinik dozlarda uygulanan miktarın fazlasının birçok defa uygulanması sonrasında bile, erkek ve kadın deneklerde azdır. Kadın gönüllülerde bu ilaç kombinasyonunun lokal uygulamasını takiben, herhangi bir zamanda vajinal sıvıda 2,6-ksilidin veya o-toluidin saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Lidokain:

İntravenöz uygulamayı takiben, plazmadan lidokainin terminal eliminasyon yarı ömrü, yaklaşık 65 – 150 dakikadır. Sistemik klirens 10 – 20 mL/dk/kg'dır. Lidokainin esas olarak metabolitler şeklinde ve sadece küçük bir oranda değişmeden idrarla atılımı gerçekleşmektedir.

Prilokain:

İntravenöz uygulamayı takiben, prilokainin eliminasyon yarı ömrü, yaklaşık 10 – 150 dakikadır. Sistemik klirens 18 – 64 mL/dk/kg'dır. Prilokainin idrarla atılımı esas olarak metabolitler şeklinde ve sadece küçük bir oranda değişmeden gerçekleşmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi

Lidokain:

Sıçan ve tavşanlarda organ oluşumu döneminde yapılan embriyonal/fetal gelişim çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda, anneye toksik olan dozlarda embriyotoksisite gözlenmiştir. Gebelik ve laktasyon sırasında anneye toksik dozlarda uygulandığında, yavru sıçanların doğum sonrası yaşam süresinde azalma görülmüştür. Toksikoloji çalışmalarında, etkiler sadece klinik dozların belirgin şekilde üzerine çıktığı 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, embriyonal/fetal gelişim üzerine bir etki gözlenmemiştir. Sıçan ve tavşanlara ait bilgiler eksik olduğundan ilacın sistemik yararlanımının insanlarla kıyaslanması mümkün değildir.

Genotoksisite ve karsinojenisite

Lidokain:

Lidokain ile yapılan genotoksisite testleri negatiftir. Lidokainin karsinojenisitesi üzerine çalışma yapılmamıştır. Lidokainin bir metaboliti olan 2,6-dimetilanilin (2,6-ksilidin) metabolitinin *in vitro* genotoksisite potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir karsinojenisite çalışmasında, *in utero* 2,6-ksilidine maruz bırakıldığında doğum sonrası ve yaşam süresi boyunca, burun çukurunda tümörler, deri altı tümörleri ve karaciğer tümörleri gözlenmiştir. İnsanlarda kısa süreli ve aralıklı lidokain kullanımı sonucu oluşabilecek tümör ile klinik açıdan bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Lidokain ve prilokain içeren spreyin insana maruz bırakılan miktarı, tümör ile sonuçlanmayan minimum dozdan 20-30 kat daha az ve tümör ile sonuçlanan minimum dozdan 200 kat daha azdır.

Prilokain:

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. İnsanlarda kısa süreli ve aralıklı lidokain kullanımı sonucu oluşabilecek tümör ile klinik açıdan bir ilişki olduğu bilinmemektedir. İnsana maruz bırakılan miktarı, çalışılan minimum dozdan 1000 kat daha azdır. Sonuç olarak, bu dozun tümör ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda yapılan *in vitro* çalışmalarda, 22,5 mg lidokain ve 7,5 mg prilokainin (insanda kullanılan dozda) sıçan spermleri ile doğrudan teması neticesinde sperm hareketliliğinde bir azalma görülmüştür. Yine de bu çalışma aynı lidokain ve prilokain içeren sprey konsantrasyonlarının kullanıldığı klinik bir çalışma yapıldığında, sperm ile doğrudan temasında aynı sonucun oluşacağını göstermemektedir. Tıbbi ürünün klinik kullanımını takiben sperm hareketliliğinin azalması potansiyeli hesaba katılmalıdır. Bu sebeple, ürünün

hamileliđi engellediđini belirtmek m¼mk¼n değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen glikol 400

Etanol (%96)

Muz aroması

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

R-LATE %15+%5 Deri Spreyi, Çözelti poliüretan bazlı kadın ve erkek kondomları ile birlikte kullanıldığında bozulma olmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Donmaktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda ölçülü sprej pompası ile 6.5 ml ve 50 ml çözelti içeren cam sprej şişeleri bulunur.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ç.O.S.B. Karaađaç Mah. Atatürk Cad.

No:36 Kapaklı/TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

2019/717

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ