

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAPCIDERM %0.075 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g krem,

Etkin madde:

Kapsaisin 0.75 mg
içerir.

Yardımcı maddeler:

Setil alkol 80.0 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Hemen hemen beyaz krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAPCIDERM krem;

- Açık deri lezyonlarının iyileşmesinden sonra *Herpes zoster* enfeksiyonlarına eşlik eden veya enfeksiyonu takip eden nevraljinin (postherpetik nevralji) semptomatik olarak rahatlatılmasında,
- Ağrılı diyabetik periferik polinöropatinin semptomatik tedavisinde,
- Artrit, osteoartrit, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

CAPCIDERM sağlam deride topikal kullanım içindir.

Pozoloji:

Yetişkinlerde günde 3 veya 4 kez uygulanır.

Uygulama şekli:

Etkilenmiş bölge üzerine yalnızca küçük bir miktar şeklinde (bezelye büyüklüğünde) uygulanır. Krem, deri yüzeyinde tamamen kaybolana kadar yavaşça ovarak sürülmelidir. Parmaklarla CAPCIDERM uygulandıktan hemen sonra eller yıkanmalıdır. Gözlere yakın bölgelere uygulanmamalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisi için CAPCIDERM kullanan hastalar, bu kremi yalnızca hastanedeki uzman kaynaklarına erişimi olan bir uzman hekimin doğrudan takibi altında kullanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş bölge üzerine günde 3 veya 4 kez uygulanır. Bu uygulamalar, her uygulama arasında en az 4 saat olmak üzere, uyku saatleri dışında eşit aralıklarla yapılmalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisinde 8 haftadan uzun süren tedavinin etkinliğine ilişkin klinik çalışma bulguları olmadığından, başlangıçta önerilen kullanım süresi 8 haftadır. Bu sürenin ardından, tedaviye devam edilmeden önce hastanın durumunun takip eden uzman hekim tarafından klinik olarak tam anlamıyla değerlendirilmesi ve sonrasında da, düzenli olarak tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda CAPCIDERM kremin kullanımı araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

CAPCIDERM kremin yaşlı hastalardaki kullanımında bir özellik yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

CAPCIDERM krem, kapsaisin veya içindeki bileşenlere karşı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda, çatlamış veya tahriş olmuş ciltte kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sıkı bandajlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gözlerden uzak tutulmalıdır.

CAPCIDERM uygulamasının ardından deri irritasyonu bildirilmiştir. Kremin uygulanmasından sonra derhal eller yıkanmalıdır. Ancak uygulama yapılan bölge eller ise, uygulamadan 30 dakika sonra eller yıkanmalıdır.

Hastalar, CAPCIDERM uygulamasından hemen önce veya sonra, yanma hissini arttırabilmesi nedeniyle sıcak banyo veya duş yapmaktan kaçınmalıdır.

Hastalar ve bakım sağlayanlar, kremin buğusunu solumaktan kaçınmalıdır çünkü gözlerin ve solunum yollarının muköz membranlarında (astımın alevlenmesi dahil) geçici irritasyon olduğu bildirilmiştir.

Eğer durum kötüleşirse tıbbi yardım istenmelidir.

CAPCIDERM setil alkol içerdiğinden, nadiren lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CAPCIDERM kremin diğer tıbbi ürünlerle topikal uygulama aracılığıyla bilinen ya da beklenen bir etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gebelik/ ve-veya/embriyonal / fetal gelişim/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler belirlenmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda veya hayvanlarda gebelik veya emzirme sırasında kapsaisinin güvenliliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen küçük miktarlarda kapsaisinin, insanlarda advers etkilere yol açması olası görülmektedir.

Laktasyon dönemi

Doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi belirlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CAPCIDERM kremin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve derialtı dokular:

Çok yaygın: Uygulama yerinde kaşıntı, papül, cilt kuruluğu

Yaygın: Uygulama yerinde geçici olarak ağrı artışı (devamlı kullanımda azalır), eritem, yanma, irritasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: Öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının mukoz membranlarında irritasyon, burunda ve boğazda irritasyon, dispne, hırıltı ve astım alevlenmesi

Deride oluşabilen yanma hissi, günde 3-4 kereden az uygulama yapıldığında daha sık gözlenmektedir. Çok fazla krem kullanılması durumunda ve kremin banyo veya duştan hemen önce ya da sonra uygulanması durumunda bu yanma hissi artabilir.

CAPCIDERM krem uygulamasıyla seyrek olarak görülen öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının (burunda ve

boğazda irritasyon gibi) müköz membranlarında oluşan irritasyon genellikle hafif şiddettedir ve kendiliğinden geçer.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CAPCIDERM kremin topikal uygulaması sonucunda doz aşımı beklenmez.

Kapsaisinin sistemik maruziyetinin düşük olması ve hızla elimine edilmesi nedeniyle topikal uygulama sonrasında sistemik etki beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Eklem ve Kas Ağrısında Kullanılan Topikal Ürünler
ATC Kodu: M02AB01

Kapsaisinin kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak güncel bulgular, kapsaisinin periferik duysal nöronlarda P maddesini tüketerek ve bu maddenin tekrar birikmesini önleyerek deriyi ağrıya karşı duyarsız hale getirdiğini göstermektedir. P maddesinin, periferden Santral Sinir Sistemine giden ağrı uyarılarının temel kimyasal aracısı olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Yapılan çalışmalarda topikal uygulamada uygulanan alanın genişliği ve flasterle uygulandığında ilacın ciltte kalma süresi kapsaisinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkileyen değişkenlerdir. Ayak bölgesine uygulamada gövdedeki uygulamalardan daha az sistemik maruziyet olmaktadır.

Capsicum meyvesinden elde edilen besinsel baharatın ortalama tüketimi Hindistan'da 2.5 g/kişi/gün olarak ve Tayland'da 5.0 g/kişi/gün olarak hesaplanmıştır. Capsicum meyvesindeki kapsaisin miktarı yaklaşık %1'dir ve bu nedenle, kapsaisinin günlük besinsel tüketimi, 50 kg'lık bir kişide 0.5 - 1 mg/kg/gün aralığında olabilir. Her hafta iki tüp CAPCIDERM Krem %0.075 (90 g) uygulanması, 9.6 mg/günlük topikal maruziyete neden olmaktadır. 50 kg'lık bir kişide %100 absorpsiyon olduğu kabul edilirse, günlük maruziyet 0.192 mg/kg olacaktır ve bu değer, yukarıda söz edilen besinsel alımın yaklaşık üçte biri ile dörtte biridir.

Emilim ve biyoyararlanım:

Oral kapsaisinin mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde emildiği sıçanlarda yapılan *in vivo* ve *in situ* çalışmalarda gözlenmiştir. *In vivo* çalışmalarda verilen dozun yaklaşık %85'inin gastrointestinal kanaldan 3 saat içerisinde emildiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kapsaisinin *in situ* olarak uygulanmasından 60 dakika sonra mide, jejunum ve ileumdan sırasıyla %50, 80 ve 70 oranında emildiği gösterilmiştir.

173 hastaya 640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir anda plazmada saptanabilir miktarda kapsaisin saptanan hasta oranları postherpetik nevralji hastalarında %31 (30/96 hasta), insan immün yetmezlik virüsüne eşlik eden ağrılı nöropati hastalarında %7 (3/44) ve ağrılı diyabetik nöropati hastalarında %3 (1/33) olarak bulunmuştur.

Dağılım:

640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir hastada saptanan en yüksek plazma konsantrasyonu 17.8 ng/mL'dir. 60 dk'lık uygulamadan sonraki ortalama eğrinin altındaki alan (AUC) değeri 7.42 ng x sa/mL ve ortalama

C_{max} düzeyi 1.86 ng/mL'dir. 90 dk'lık uygulamadan sonraki AUC değeri 60 dk'lık uygulamadan 1.78 kat, C_{max} düzeyi ise 2.15 kat daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Kapsaisin genel dolaşıma ve ekstrahepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar kapsaisinoidlerin P450 enzimleri tarafından farklı yollarla metabolize edildiğini göstermiştir:

- Asit-amid bağının hidrolizi ve oluşan vanililaminin oksidatif deaminasyonu,
- Vanilil halkasının muhtemelen epoksidasyon yoluyla hidroksilasyonu,
- Hidroksil halkasının bir elektron oksidasyonu ile fenoksi radikallerinin ve kapsaisinoid dimerlerinin oluşumu,
- Yan zincirin terminal karbonunun oksidasyonu.

Eliminasyon:

Kapsaisin eliminasyon yarı ömrü 1.64 saattir. Dihidro-kapsaisin, erkek sıçanlara verilenden 48 saat sonra uygulanan dozun %8.7'sinin idrarla ve %10'unun feçesle değişmeden atıldığı bulunmuştur. İdrarla serbest halde ya da glukuronid halinde bulunan metabolitler vanililamin (%4.7), vanilin (%4.6), vanililalkol (%37.6) ve vanilik asit (%19.2)'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kapsaisin eliminasyon kinetiği doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Capsicum, capsicum ekstreleri ve kapsaisin ile ilgili mevcut hayvan toksisitesi verileri, normal dozlarda bu maddelerin, insanlar için önemli bir toksisite tehlikesi oluşturduğunu göstermemektedir. Bu nedenle, bildirilen tek ve tekrarlı doz uygulama çalışmalarında, capsicum ekstreleri ve capsicum, insanlardaki en yüksek tahmini alımda bile genellikle iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda veya insanlarda resmi üreme çalışmaları yapılmadığından, insanlarda gebelik sırasında kullanım için kapsaisin güvenliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, güncel olarak mevcut insan veya hayvan çalışmalarına göre, insanlarda herhangi bir advers etki olasılığından şüphelenilmesi için neden bulunmamaktadır.

Yayımlanmış literatürde bildirilen, kapsaisin genotoksik ve karsinojenik etkisine ilişkin çalışmalardan sonuçsuz ve çelişkili veriler elde edilmiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen miktarlarda kapsaisin insanların için tehlike oluşturması olası değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Setil alkol
Sorbitol (%70) çözeltisi
Beyaz parafin
İsopropil miristat
Gliseril stearat
PEG-100 stearat
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PP kapak ile kapatılmış epoksifenolik kaplı alüminyum tüplerde pazarlanmaktadır.

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

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx
Faks: 0216 456 65 79
e-mail: info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

246/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAPCIDERM %0.075 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g krem,

Etkin madde:

Kapsaisin 0.75 mg
içerir.

Yardımcı maddeler:

Setil alkol 80.0 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Hemen hemen beyaz krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAPCIDERM krem;

- Açık deri lezyonlarının iyileşmesinden sonra *Herpes zoster* enfeksiyonlarına eşlik eden veya enfeksiyonu takip eden nevraljinin (postherpetik nevralji) semptomatik olarak rahatlatılmasında,
- Ağrılı diyabetik periferik polinöropatinin semptomatik tedavisinde,
- Artrit, osteoartrit, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

CAPCIDERM sağlam deride topikal kullanım içindir.

Pozoloji:

Yetişkinlerde günde 3 veya 4 kez uygulanır.

Uygulama şekli:

Etkilenmiş bölge üzerine yalnızca küçük bir miktar şeklinde (bezelye büyüklüğünde) uygulanır. Krem, deri yüzeyinde tamamen kaybolana kadar yavaşça ovarak sürülmelidir. Parmaklarla CAPCIDERM uygulandıktan hemen sonra eller yıkanmalıdır. Gözlere yakın bölgelere uygulanmamalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisi için CAPCIDERM kullanan hastalar, bu kremi yalnızca hastanedeki uzman kaynaklarına erişimi olan bir uzman hekimin doğrudan takibi altında kullanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş bölge üzerine günde 3 veya 4 kez uygulanır. Bu uygulamalar, her uygulama arasında en az 4 saat olmak üzere, uyku saatleri dışında eşit aralıklarla yapılmalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisinde 8 haftadan uzun süren tedavinin etkinliğine ilişkin klinik çalışma bulguları olmadığından, başlangıçta önerilen kullanım süresi 8 haftadır. Bu sürenin ardından, tedaviye devam edilmeden önce hastanın durumunun takip eden uzman hekim tarafından klinik olarak tam anlamıyla değerlendirilmesi ve sonrasında da, düzenli olarak tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda CAPCIDERM kremin kullanımı araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

CAPCIDERM kremin yaşlı hastalardaki kullanımında bir özellik yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

CAPCIDERM krem, kapsaisin veya içindeki bileşenlere karşı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda, çatlamış veya tahriş olmuş ciltte kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sıkı bandajlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gözlerden uzak tutulmalıdır.

CAPCIDERM uygulamasının ardından deri irritasyonu bildirilmiştir. Kremin uygulanmasından sonra derhal eller yıkanmalıdır. Ancak uygulama yapılan bölge eller ise, uygulamadan 30 dakika sonra eller yıkanmalıdır.

Hastalar, CAPCIDERM uygulamasından hemen önce veya sonra, yanma hissini arttırabilmesi nedeniyle sıcak banyo veya duş yapmaktan kaçınmalıdır.

Hastalar ve bakım sağlayanlar, kremin buğusunu solumaktan kaçınmalıdır çünkü gözlerin ve solunum yollarının müköz membranlarında (astımın alevlenmesi dahil) geçici irritasyon oluştuğu bildirilmiştir.

Eğer durum kötüleşirse tıbbi yardım istenmelidir.

CAPCIDERM setil alkol içerdiğinden, nadiren lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CAPCIDERM kremin diğer tıbbi ürünlerle topikal uygulama aracılığıyla bilinen ya da beklenen bir etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gebelik/ ve-veya/embriyonal / fetal gelişim/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler belirlenmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda veya hayvanlarda gebelik veya emzirme sırasında kapsaisinın güvenliliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen küçük miktarlarda kapsaisinin, insanlarda advers etkilere yol açması olası görülmektedir.

Laktasyon dönemi

Doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi belirlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CAPCIDERM kremin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve derialtı dokular:

Çok yaygın: Uygulama yerinde kaşıntı, papül, cilt kuruluğu

Yaygın: Uygulama yerinde geçici olarak ağrı artışı (devamlı kullanımda azalır), eritem, yanma, irritasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: Öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının mukoz membranlarında irritasyon, burunda ve boğazda irritasyon, dispne, hırıltı ve astım alevlenmesi

Deride oluşabilen yanma hissi, günde 3-4 kereden az uygulama yapıldığında daha sık gözlenmektedir. Çok fazla krem kullanılması durumunda ve kremin banyo veya duştan hemen önce ya da sonra uygulanması durumunda bu yanma hissi artabilir.

CAPCIDERM krem uygulamasıyla seyrek olarak görülen öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının (burunda ve

boğazda irritasyon gibi) müköz membranlarında oluşan irritasyon genellikle hafif şiddettedir ve kendiliğinden geçer.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CAPCIDERM kremin topikal uygulaması sonucunda doz aşımı beklenmez.

Kapsaisinin sistemik maruziyetinin düşük olması ve hızla elimine edilmesi nedeniyle topikal uygulama sonrasında sistemik etki beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Eklem ve Kas Ağrısında Kullanılan Topikal Ürünler

ATC Kodu: M02AB01

Kapsaisinin kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak güncel bulgular, kapsaisinin periferik duysal nöronlarda P maddesini tüketerek ve bu maddenin tekrar birikmesini önleyerek deriyi ağrıya karşı duyarsız hale getirdiğini göstermektedir. P maddesinin, periferden Santral Sinir Sistemine giden ağrı uyarılarının temel kimyasal aracısı olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Yapılan çalışmalarda topikal uygulamada uygulanan alanın genişliği ve flasterle uygulandığında ilacın ciltte kalma süresi kapsaisinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkileyen değişkenlerdir. Ayak bölgesine uygulamada gövdedeki uygulamalardan daha az sistemik maruziyet olmaktadır.

Capsicum meyvesinden elde edilen besinsel baharatın ortalama tüketimi Hindistan'da 2.5 g/kişi/gün olarak ve Tayland'da 5.0 g/kişi/gün olarak hesaplanmıştır. Capsicum meyvesindeki kapsaisin miktarı yaklaşık %1'dir ve bu nedenle, kapsaisinin günlük besinsel tüketimi, 50 kg'lık bir kişide 0.5 - 1 mg/kg/gün aralığında olabilir. Her hafta iki tüp CAPCIDERM Krem %0.075 (90 g) uygulanması, 9.6 mg/günlük topikal maruziyete neden olmaktadır. 50 kg'lık bir kişide %100 absorpsiyon olduğu kabul edilirse, günlük maruziyet 0.192 mg/kg olacaktır ve bu değer, yukarıda söz edilen besinsel alımın yaklaşık üçte biri ila dörtte biridir.

Emilim ve biyoyararlanım:

Oral kapsaisinin mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde emildiği sıçanlarda yapılan *in vivo* ve *in situ* çalışmalarda gözlenmiştir. *In vivo* çalışmalarda verilen dozun yaklaşık %85'inin gastrointestinal kanaldan 3 saat içerisinde emildiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kapsaisinin *in situ* olarak uygulanmasından 60 dakika sonra mide, jejunum ve ileumdan sırasıyla %50, 80 ve 70 oranında emildiği gösterilmiştir.

173 hastaya 640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir anda plazmada saptanabilir miktarda kapsaisin saptanan hasta oranları postherpetik nevralji hastalarında %31 (30/96 hasta), insan immün yetmezlik virüsüne eşlik eden ağrılı nöropati hastalarında %7 (3/44) ve ağrılı diyabetik nöropati hastalarında %3 (1/33) olarak bulunmuştur.

Dağılım:

640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir hastada saptanan en yüksek plazma konsantrasyonu 17.8 ng/mL'dir. 60 dk'lık uygulamadan sonraki ortalama eğrinin altındaki alan (AUC) değeri 7.42 ng x sa/mL ve ortalama

C_{max} düzeyi 1.86 ng/mL'dir. 90 dk'lık uygulamadan sonraki AUC değeri 60 dk'lık uygulamadan 1.78 kat, C_{max} düzeyi ise 2.15 kat daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Kapsaisin genel dolaşıma ve ekstrahepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar kapsaisinoidlerin P450 enzimleri tarafından farklı yollarla metabolize edildiğini göstermiştir:

- Asit-amid bağının hidrolizi ve oluşan vanililaminin oksidatif deaminasyonu,
- Vanilil halkasının muhtemelen epoksidasyon yoluyla hidroksilasyonu,
- Hidroksil halkasının bir elektron oksidasyonu ile fenoksi radikallerinin ve kapsaisinoid dimerlerinin oluşumu,
- Yan zincirin terminal karbonunun oksidasyonu.

Eliminasyon:

Kapsaisinin eliminasyon yarı ömrü 1.64 saattir. Dihidro-kapsaisinin, erkek sıçanlara verilisinden 48 saat sonra uygulanan dozun %8.7'sinin idrarla ve %10'unun feçesle değişmeden atıldığı bulunmuştur. İdrarla serbest halde ya da glukuronid halinde bulunan metabolitler vanililamin (%4.7), vanilin (%4.6), vanililalkol (%37.6) ve vanilik asit (%19.2)'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kapsaisinin eliminasyon kinetiği doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Capsicum, capsicum ekstreleri ve kapsaisin ile ilgili mevcut hayvan toksisitesi verileri, normal dozlarda bu maddelerin, insanlar için önemli bir toksisite tehlikesi oluşturduğunu göstermemektedir. Bu nedenle, bildirilen tek ve tekrarlı doz uygulama çalışmalarında, capsicum ekstreleri ve capsicum, insanlardaki en yüksek tahmini alımda bile genellikle iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda veya insanlarda resmi üreme çalışmaları yapılmadığından, insanlarda gebelik sırasında kullanım için kapsaisinin güvenliliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, güncel olarak mevcut insan veya hayvan çalışmalarına göre, insanlarda herhangi bir advers etki olasılığından şüphelenilmesi için neden bulunmamaktadır.

Yayımlanmış literatürde bildirilen, kapsaisinin genotoksik ve karsinojenik etkisine ilişkin çalışmalardan sonuçsuz ve çelişkili veriler elde edilmiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen miktarlarda kapsaisinin insanlar için tehlike oluşturması olası değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Setil alkol
Sorbitol (%70) çözeltisi
Beyaz parafin
İsopropil miristat
Gliseril stearat
PEG-100 stearat
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PP kapak ile kapatılmış epoksifenolik kaplı alüminyum tüplerde pazarlanmaktadır.

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

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx
Faks: 0216 456 65 79
e-mail: info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

246/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAPCIDERM %0.075 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g krem,

Etkin madde:

Kapsaisin 0.75 mg
içerir.

Yardımcı maddeler:

Setil alkol 80.0 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Hemen hemen beyaz krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAPCIDERM krem;

- Açık deri lezyonlarının iyileşmesinden sonra *Herpes zoster* enfeksiyonlarına eşlik eden veya enfeksiyonu takip eden nevraljinin (postherpetik nevralji) semptomatik olarak rahatlatılmasında,
- Ağrılı diyabetik periferik polinöropatinin semptomatik tedavisinde,
- Artrit, osteoartrit, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

CAPCIDERM sağlam deride topikal kullanım içindir.

Pozoloji:

Yetişkinlerde günde 3 veya 4 kez uygulanır.

Uygulama şekli:

Etkilenmiş bölge üzerine yalnızca küçük bir miktar şeklinde (bezelye büyüklüğünde) uygulanır. Krem, deri yüzeyinde tamamen kaybolana kadar yavaşça ovarak sürülmelidir. Parmaklarla CAPCIDERM uygulandıktan hemen sonra eller yıkanmalıdır. Gözlere yakın bölgelere uygulanmamalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisi için CAPCIDERM kullanan hastalar, bu kremi yalnızca hastanedeki uzman kaynaklarına erişimi olan bir uzman hekimin doğrudan takibi altında kullanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş bölge üzerine günde 3 veya 4 kez uygulanır. Bu uygulamalar, her uygulama arasında en az 4 saat olmak üzere, uyku saatleri dışında eşit aralıklarla yapılmalıdır.

Ağrılı diyabetik periferik polinöropati tedavisinde 8 haftadan uzun süren tedavinin etkinliğine ilişkin klinik çalışma bulguları olmadığından, başlangıçta önerilen kullanım süresi 8 haftadır. Bu sürenin ardından, tedaviye devam edilmeden önce hastanın durumunun takip eden uzman hekim tarafından klinik olarak tam anlamıyla değerlendirilmesi ve sonrasında da, düzenli olarak tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda CAPCIDERM kremin kullanımı araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

CAPCIDERM kremin yaşlı hastalardaki kullanımında bir özellik yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

CAPCIDERM krem, kapsaisin veya içindeki bileşenlere karşı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda, çatlamış veya tahriş olmuş ciltte kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sıkı bandajlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gözlerden uzak tutulmalıdır.

CAPCIDERM uygulamasının ardından deri irritasyonu bildirilmiştir. Kremin uygulanmasından sonra derhal eller yıkanmalıdır. Ancak uygulama yapılan bölge eller ise, uygulamadan 30 dakika sonra eller yıkanmalıdır.

Hastalar, CAPCIDERM uygulamasından hemen önce veya sonra, yanma hissini arttırabilmesi nedeniyle sıcak banyo veya duş yapmaktan kaçınmalıdır.

Hastalar ve bakım sağlayanlar, kremin buğusunu solumaktan kaçınmalıdır çünkü gözlerin ve solunum yollarının müköz membranlarında (astımın alevlenmesi dahil) geçici irritasyon oluştuğu bildirilmiştir.

Eğer durum kötüleşirse tıbbi yardım istenmelidir.

CAPCIDERM setil alkol içerdiğinden, nadiren lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CAPCIDERM kremin diğer tıbbi ürünlerle topikal uygulama aracılığıyla bilinen ya da beklenen bir etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gebelik/ ve-veya/embriyonal / fetal gelişim/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler belirlenmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda veya hayvanlarda gebelik veya emzirme sırasında kapsaisinın güvenliliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen küçük miktarlarda kapsaisinın, insanlarda advers etkilere yol açması olası görülmemektedir.

Laktasyon dönemi

Doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi belirlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

CAPCIDERM kremin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve derialtı dokular:

Çok yaygın: Uygulama yerinde kaşıntı, papül, cilt kuruluğu

Yaygın: Uygulama yerinde geçici olarak ağrı artışı (devamlı kullanımda azalır), eritem, yanma, irritasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: Öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının mukoz membranlarında irritasyon, burunda ve boğazda irritasyon, dispne, hırıltı ve astım alevlenmesi

Deride oluşabilen yanma hissi, günde 3-4 kereden az uygulama yapıldığında daha sık gözlenmektedir. Çok fazla krem kullanılması durumunda ve kremin banyo veya duştan hemen önce ya da sonra uygulanması durumunda bu yanma hissi artabilir.

CAPCIDERM krem uygulamasıyla seyrek olarak görülen öksürme, hapşırma ve gözlerin sulanması gibi semptomlara neden olacak şekilde gözlerin ve solunum yollarının (burunda ve

boğazda irritasyon gibi) müköz membranlarında oluşan irritasyon genellikle hafif şiddettedir ve kendiliğinden geçer.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CAPCIDERM kremin topikal uygulaması sonucunda doz aşımı beklenmez.

Kapsaisinin sistemik maruziyetinin düşük olması ve hızla elimine edilmesi nedeniyle topikal uygulama sonrasında sistemik etki beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Eklem ve Kas Ağrısında Kullanılan Topikal Ürünler

ATC Kodu: M02AB01

Kapsaisinin kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak güncel bulgular, kapsaisinin periferik duysal nöronlarda P maddesini tüketerek ve bu maddenin tekrar birikmesini önleyerek deriyi ağrıya karşı duyarsız hale getirdiğini göstermektedir. P maddesinin, periferden Santral Sinir Sistemine giden ağrı uyarılarının temel kimyasal aracısı olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Yapılan çalışmalarda topikal uygulamada uygulanan alanın genişliği ve flasterle uygulandığında ilacın ciltte kalma süresi kapsaisinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkileyen değişkenlerdir. Ayak bölgesine uygulamada gövdedeki uygulamalardan daha az sistemik maruziyet olmaktadır.

Capsicum meyvesinden elde edilen besinsel baharatın ortalama tüketimi Hindistan'da 2.5 g/kişi/gün olarak ve Tayland'da 5.0 g/kişi/gün olarak hesaplanmıştır. Capsicum meyvesindeki kapsaisin miktarı yaklaşık %1'dir ve bu nedenle, kapsaisinin günlük besinsel tüketimi, 50 kg'lık bir kişide 0.5 - 1 mg/kg/gün aralığında olabilir. Her hafta iki tüp CAPCIDERM Krem %0.075 (90 g) uygulanması, 9.6 mg/günlük topikal maruziyete neden olmaktadır. 50 kg'lık bir kişide %100 absorpsiyon olduğu kabul edilirse, günlük maruziyet 0.192 mg/kg olacaktır ve bu değer, yukarıda söz edilen besinsel alımın yaklaşık üçte biri ila dörtte biridir.

Emilim ve biyoyararlanım:

Oral kapsaisinin mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde emildiği sıçanlarda yapılan *in vivo* ve *in situ* çalışmalarda gözlenmiştir. *In vivo* çalışmalarda verilen dozun yaklaşık %85'inin gastrointestinal kanaldan 3 saat içerisinde emildiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kapsaisinin *in situ* olarak uygulanmasından 60 dakika sonra mide, jejunum ve ileumdan sırasıyla %50, 80 ve 70 oranında emildiği gösterilmiştir.

173 hastaya 640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir anda plazmada saptanabilir miktarda kapsaisin saptanan hasta oranları postherpetik nevralji hastalarında %31 (30/96 hasta), insan immün yetmezlik virüsüne eşlik eden ağrılı nöropati hastalarında %7 (3/44) ve ağrılı diyabetik nöropati hastalarında %3 (1/33) olarak bulunmuştur.

Dağılım:

640 mcg/cm² kapsaisin içeren flasterlerin cilt üzerine 60 ve 90 dk uygulanmasından sonra herhangi bir hastada saptanan en yüksek plazma konsantrasyonu 17.8 ng/mL'dir. 60 dk'lık uygulamadan sonraki ortalama eğrinin altındaki alan (AUC) değeri 7.42 ng x sa/mL ve ortalama

C_{max} düzeyi 1.86 ng/mL'dir. 90 dk'lık uygulamadan sonraki AUC değeri 60 dk'lık uygulamadan 1.78 kat, C_{max} düzeyi ise 2.15 kat daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Kapsaisin genel dolaşıma ve ekstrahepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar kapsaisinoidlerin P450 enzimleri tarafından farklı yollarla metabolize edildiğini göstermiştir:

- Asit-amid bağının hidrolizi ve oluşan vanililaminin oksidatif deaminasyonu,
- Vanilil halkasının muhtemelen epoksidasyon yoluyla hidroksilasyonu,
- Hidroksil halkasının bir elektron oksidasyonu ile fenoksi radikallerinin ve kapsaisinoid dimerlerinin oluşumu,
- Yan zincirin terminal karbonunun oksidasyonu.

Eliminasyon:

Kapsaisin eliminasyon yarı ömrü 1.64 saattir. Dihidrocapsaisin, erkek sıçanlara verilisinden 48 saat sonra uygulanan dozun %8.7'sinin idrarla ve %10'unun feçesle değişmeden atıldığı bulunmuştur. İdrarla serbest halde ya da glukuronid halinde bulunan metabolitler vanililamin (%4.7), vanilin (%4.6), vanililalkol (%37.6) ve vanilik asit (%19.2)'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kapsaisin eliminasyon kinetiği doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Capsicum, capsicum ekstreleri ve kapsaisin ile ilgili mevcut hayvan toksisitesi verileri, normal dozlarda bu maddelerin, insanlar için önemli bir toksisite tehlikesi oluşturduğunu göstermemektedir. Bu nedenle, bildirilen tek ve tekrarlı doz uygulama çalışmalarında, capsicum ekstreleri ve capsicum, insanlardaki en yüksek tahmini alımda bile genellikle iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda veya insanlarda resmi üreme çalışmaları yapılmadığından, insanlarda gebelik sırasında kullanım için kapsaisin güvenliği belirlenmemiştir. Bununla birlikte, güncel olarak mevcut insan veya hayvan çalışmalarına göre, insanlarda herhangi bir advers etki olasılığından şüphelenilmesi için neden bulunmamaktadır.

Yayımlanmış literatürde bildirilen, kapsaisin genotoksik ve karsinojenik etkisine ilişkin çalışmalardan sonuçsuz ve çelişkili veriler elde edilmiştir. Bununla birlikte, CAPCIDERM kremden transdermal olarak absorbe edilen miktarlarda kapsaisin insanlar için tehlike oluşturması olası değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Setil alkol
Sorbitol (%70) çözeltisi
Beyaz parafin
İsopropil miristat
Gliseril stearat
PEG-100 stearat
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PP kapak ile kapatılmış epoksifenolik kaplı alüminyum tüplerde pazarlanmaktadır.

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

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx
Faks: 0216 456 65 79
e-mail: info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

246/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ