

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PURDOX® %5 Krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 g krem içerisinde;

Doksepin hidroklorür 50 mg

Yardımcı maddeler:

Her 1 g krem içerisinde;

Setil alkol 30 mg

Stearil alkol 70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem.

Beyazımsı, kokusuz, homojen görünümlü krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PURDOX®, atopik dermatit veya liken simpleks kronikusu olan yetişkinlerde görülen orta şiddetteki pruritusun kısa süreli (8 güne kadar) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediyse; PURDOX®, uygulama aralarında en az 3-4 saat olacak şekilde, ince bir tabaka halinde günde 4 kez uygulanmalıdır.

PURDOX®'un 8 günden fazla süre ile kullanımının, etkili ve güvenli olduğu ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Sekiz günden fazla kronik kullanımı, yüksek sistemik ilaç düzeylerine neden olabilir ve bu durum önlenmelidir. PURDOX®'un 8 günden fazla süre kullanımı, kontakt sensitizasyon olasılığını artırabilir.

Uygulama şekli:

Sadece topikal olarak uygulanır.

PURDOX®'un geniş vücut yüzeylerine uygulanması ile sedasyon riski artabilir. Klinik deneyimler, doksepin hidroklorür kremi vücut yüzey alanının %10'undan fazlasına uygulayan hastalarda uyuşukluğun daha sık olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği hastalar, olası uyuşukluk ve diğer sistemik yan etkiler konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer aşırı uyuşukluk olursa; tedavi edilen vücut yüzey alanı, 1 gün içerisindeki uygulama sayısı, uygulanan krem miktarı azaltılabilir veya ilacın kullanımı durdurulabilir.

Kapalı bandaj uygulaması, birçok topikal ilacın emilimini artırdığından PURDOX® ile kapalı bandaj uygulaması yapılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda PURDOX®'un kullanımı araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

PURDOX®'un çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Genel olarak; yaşlı hastalar için doz seçimi, azalmış hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonlar, eşlik eden hastalıklar ve beraberindeki diğer ilaç tedavileri göz önünde bulundurularak dozlama aralığının alt sınırından başlayacak şekilde yapılmalıdır.

Sedasyon yapan ilaçlar, yaşlılarda konfüzyona ve aşırı sedasyona neden olabilir. Bu nedenle, PURDOX® ile tedaviye başladıktan sonra yaşlı hastalar konfüzyon ve aşırı sedasyon açısından yakından gözlemlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Doksepin hidroklorür, diğer dibenzoksepinler veya PURDOX®'un herhangi bir bileşenine alerjisi veya aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca;

- Glokom ve tedavi edilmemiş dar açılı glokomda,
- Üriner retansiyon eğilimi olanlarda,
- Ciddi üriner retansiyon olgularında,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaçlar ile birlikte veya bu ilaçlarla tedavinin sonlanmasını takip eden 2 hafta içerisinde PURDOX® kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- PURDOX® haricen kullanılır.
- Alkol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- MAO inhibitörü ilaçlar ile birlikte veya bu ilaçlarla tedavinin sonlanmasını takip eden 14 gün içerisinde PURDOX® kullanılmamalıdır.
- Sistemik absorpsiyonu artırabileceğinden, kapalı bandaj uygulamasından kaçınılmalıdır.
- Ciddi uyku apnesinde kullanımı tavsiye edilmez.
- Komorbid fiziksel veya psikiyatrik bozuklukların altında yatan, 7-10 gün içerisinde geçen uykusuzluktaki azalma veya yeni davranışsal/idrak etme anormalliklerinin ortaya çıkışı primer bir medikal ve/veya psikiyatrik hastalığın varlığını gösterebilir.
- PURDOX®'un beraberinde alkol ve/veya diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının kullanımı ile artan risk ile birlikte, uyku halindeyken ve daha sonrasında hiçbir şey hatırlamayacak şekilde uykulu araba kullanmak, telefon görüşmesi yapmak, yemek hazırlamak ve yemek yemek gibi aktiviteler yapan hastalar dahil uyku ile ilişkili kompleks davranışlar görülebilir.
- PURDOX® kullanımı ile uyuşukluk oluşabileceğinden, hastalar sedasyon olasılığına karşı uyarılmalı ve PURDOX® ile tedavi edilirken motorlu araç ve makine kullanımına karşı dikkatli olmalıdır.
- Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini artırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

- Gözlerden uzak tutunuz.
- PURDOX® kullanımı ile doksepine karşı Tip IV hipersensitivite reaksiyonları (kontakt sensitizasyon) gelişebilir.
- PURDOX®'un içeriğinde bulunan;
 - Setil alkol ve stearyl alkol lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontakt dermatit), sebebiyet verebilir.
 - Benzil alkol için ise topikal kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Doksepin hidroklorür krem ile ilaç etkileşimlerini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Ancak; topikal doksepin hidroklorür krem uygulaması ile oral doksepin hidroklorür tedavisi alındığında gözlenen plazma düzeylerine erişilebildiğinden, aşağıda belirtilen ilaç etkileşimleri topikal PURDOX® uygulaması ile de görülebilir:

P450 2D6 ile metabolize olan ilaçlar:

İlaç metabolize edici sitokrom P450 2D6 izoziminin (debrizokin hidroksilaz) biyokimyasal aktivitesi, beyaz ırkta azalmıştır (Beyaz ırkın % 7-10'u "zayıf metabolizör" olarak anılır). Asyalı, Afrikalı ve diğer popülasyonlarda azalmış P450 2D6 izozim aktivitesi görülme sıklığı ile ilgili güvenilir bir tahmin henüz mevcut değildir. Metabolize etme gücü daha zayıf olan kişiler, trisiklik antidepresanları (TSA, örn. doksepin) olağan dozda aldıklarında, beklenenden daha yüksek plazma derişimleri göstermişlerdir. İlacın P450 2D6 ile metabolize olan kısmına bağlı olarak, plazma konsantrasyonundaki artış, düşük veya oldukça yüksek (TSA EAA'nında 8 kat artış) olabilir.

Ek olarak; bazı ilaçlar bu izozim aktivitesini inhibe ederek, normal metabolize edicilerin zayıf metabolize edicilere benzemelerine yol açar. Bir TSA kullanırken kararlılık gösteren bir birey, tedavisine ek olarak bu inhibe edici ilaçlardan birinin eklenmesiyle aniden toksisite gösterebilir. Sitokrom P450 2D6 inhibe eden ilaçların bazıları (kinidin, simetidin) bu enzim tarafından metabolize edilmemektedir ancak birçoğu (diğer birçok antidepresan, fenotiyazinler, Tip 1C antiaritmikler olan propafenon ve flekainid) bu enzimin substratı konumundadır. Tüm selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'lar, örn. fluoksetin, paroksetin, sertraline) bu enzimi inhibe etmekle birlikte, inhibisyon dereceleri farklılık gösterebilir. SSRI ile TSA etkileşimi sonucu klinik problem oluşma olasılığı, dahil olan SSRI ilacın farmakokinetiğine ve inhibisyonun derecesine bağlıdır. Yine de, SSRI ilaçlar ile TSA'ların birlikte kullanımında uyarı yapılmalıdır. TSA tedavisi başlatılacak ise, fluoksetin kullanımı sonlandırıldıktan sonra ana ve aktif metabolitinin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle yeterli süre (en az 5 hafta) beklemek gerekir.

TSA'lar ile sitokrom P450 2D6'yı inhibe eden ilaçların birlikte kullanımında, normalde reçete edilenden daha düşük dozların kullanımı her iki grup için de gerekli olabilir. P450 2D6 inhibisyonu yapıp yapmadığı bilinmeyen bir ilaç ile bir TSA birlikte kullanılacak ise, TSA'nın plazma seviyelerinin izlenmesi istenir.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri:

PURDOX® ile tedavi başlatılmadan en az iki hafta önce, MAO inhibitörü ilaç kullanımına son verilmelidir. Bu süre; kullanılan MAO inhibitörü ilaca, kullanım süresine ve dozuna bağlı olarak değişir.

Simetidin:

Simetidin tedavisi başlatıldığında, serum TSA düzeylerindeki artış ile ciddi antikolinergik semptomlar (ciddi ağız kuruluğu, üriner retansiyon, bulanık görme) ilişkilendirilmiştir. Ek olarak; zaten Simetidin tedavisi almakta olan hastalarda, beklenenden daha yüksek TSA seviyeleri gözlenmiştir.

Alkol:

Alkol alımı ile PURDOX®'un potansiyel sedatif etkisi şiddetlenebilir. Bu durum, özellikle aşırı alkol kullanan hastalarda önemlidir.

Tolazamit:

Tolazamit (1 g/gün) kullanan Tip II diyabet hastasında, tedaviye 75 mg/gün dozda oral doksepin eklendikten 11 gün sonra, ciddi hipoglisemi vakası bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal olarak kullanılan PURDOX®'un, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Doksepin hidroklorürün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

PURDOX®, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Doksepin hidroklorür; PURDOX®'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde, anne sütünden memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek düzeyde atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PURDOX® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PURDOX® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PURDOX® ile tedavi edilen hastalar, sedasyon oluşması ihtimaline karşı uyarılmalı ve motorlu araç ve makine kullanımına karşı dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz, anemi, lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ciddi alerjik reaksiyonlar (döküntü, ürtiker, kaşıntı, nefes almada zorluk, göğüste sıkışma, ağız, yüz, dudaklar ve dilde şişme)

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İntihar, intihar düşüncesi, ruhsal-duygusal değişimler

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, dalgınlık (uyuklama hali), uyuşukluk, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, hızlı veya darbe şeklinde kalp atışı.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, ağız, dudak ve boğazda kuruluk, susama hissi, tat bozukluğu (acı tat alma, ağızda metalik tat)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Uygulama bölgesinde yanma ve batma, kaşıntı, kaşıntıda artış, egzamanın şiddetlenmesi, irritasyon, ödem, kuru ve gergin deri

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner retansiyon

Bilinmiyor: Nefrotoksisite

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

Bu ilaç sınıfının doz aşımında ölümler ortaya çıkabilir. Vaka yönetimi karmaşık ve değişken olduğu için, doktorun tedavi hakkında güncel bilgi elde etmek amacıyla bir zehir bilgi merkezi ile iletişime geçmesi tavsiye edilmektedir. TSA ile doz aşımını takiben zehirlenme semptom ve işaretleri hızla belirir, bu nedenle mümkün olan en kısa zamanda hastanede izlemeye gereksinim vardır.

Belirtileri

Doksepin hidroklorür kremin topikal uygulamasıyla doz aşımı gerçekleşirse ortaya çıkabilecek belirti ve semptomlar kardiyak disritmiler, ciddi hipotansiyon, konvülsiyonlar, merkezi sinir sistemi depresyonları ve komayı kapsayabilir. Elektrokardiyogramdaki (EKG) değişiklikler, özellikle QRS ekseninde ve genişliğindeki değişiklikler, TSA toksisitesinin klinik olarak önemli göstergeleridir.

Doz aşımının diğer belirtileri şunları içerebilir; konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, geçici görsel halüsinasyonlar, pupil dilasyonu, ajitasyon, hiperaktif refleksler, kendinden geçme, uyuşukluk, kas katılığı, kusma, hipotermi, hiperpreksi veya “İstenmeyen Etkiler” başlığı altında belirtilen semptomlardan herhangi biri.

Genel Öneriler

Genel

EKG alınmalı ve kardiyak monitörizasyonu derhal başlatılmalıdır. Hastanın solunum yolu açık tutulmalı, intravenöz yol açılmalı ve gastrik dekontaminasyon başlatılmalıdır. En az 6 saat boyunca; kardiyak monitörizasyonlu gözlem ile merkezi sinir sistemi ve respiratuvar depresyon belirtileri, hipotansiyon, kardiyak disritmi ve/veya iletim blokları, nöbet gözlemi tavsiye edilir. Bu sürede toksisite belirtileri ortaya çıkarsa, uzatılmış monitörizasyon tavsiye edilir. Aşırı dozdan sonra ölümcül disritmilere karşı koyamamış vaka raporları bulunmaktadır ve bu hastaların ölmeden önce ciddi zehirlenme yaşadıkları ve çoğunun yetersiz gastrointestinal dekontaminasyon aldığı belirlenmiştir. Plazma ilaç düzeylerinin gözlenmesi, hasta yönetimine kılavuzluk yapmamalıdır.

Kardiyovasküler

EKG’de görülen maksimum uzuv ucu (limb-lead) QRS zamanının 0,1 saniye ve üstünde olması aşırı doz ciddiyetinin en iyi göstergesi olabilir. Serum pH aralığını 7,45 ile 7,55 arasında tutmak için intravenöz sodyum bikarbonat kullanılmalıdır. pH yanıtı yetersiz ise, hiperventilasyon da kullanılabilir. Hiperventilasyon ve sodyum bikarbonat birlikte kullanılırken çok dikkatli olunmalı ve pH sıklıkla izlenmelidir. 7,6 üzeri bir pH veya 20 mm Hg altında bir karbondioksit basıncı istenmez. Sodyum bikarbonat tedavisi/hiperventilasyona yanıt vermeyen disritmiler, lidokain, bretilyum veya fenitoine yanıt verebilir. Tip 1A ve 1C antiaritmikler genel olarak kontrendikedir (örn. kinidin, dizopramid, prokainamid).

Seyrek durumlarda, akut toksisite gösteren hastalardaki akut refraktör kardiyovasküler instabilite durumlarında hemoperfüzyon yararlı olabilir. Ancak; hemodiyaliz, peritoneal diyaliz, kan değişimi ve zorlu diürezin trisiklik antidepressanlarla olan zehirlenmelerde etkisiz olduğu rapor edilmiştir.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS)

MSS depresyonu olan hastalarda, ani kötüleşme potansiyeli nedeniyle erken entübasyon önerilir. Nöbetler benzodiazepinlerle, eğer etkisiz iseler diğer antikonvülzanlarla (fenobarbital, fenitoin gibi) kontrol altına alınmalıdır. Fizostigminin, hayatı tehdit eden semptomlarda (eğer diğer tedavilere yanıt alınamıyorsa) bir zehir kontrol merkezi konsültasyonu altında kullanımı dışında verilmesi önerilmez.

Pediyatrik Yönetim

Çocuk ve yetişkin aşırı doz tedavi prensipleri benzerdir. Doktorun yerel zehir kontrol merkezi ile özel pediyatrik tedavi için iletişime geçmesi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Diğer antipruritikler

ATC Kodu: D04AX

Doksepin hidroklorür; H₁ ve H₂ histamin reseptör blokörü etkiye sahiptir ancak antipruritik etkisini nasıl gösterdiği ile ilgili kesin mekanizma bilinmemektedir. PURDOX[®], uyuşukluk yaparak farkındalığı azaltabilir ve pruritik semptomların fark edilebilmesi de böylece azalabilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Topikal doksepin hidroklorür krem ile tedavi edilen 10 pruritik egzama hastasında, perkütan absorpsiyon sonucu plazma doksepin konsantrasyonları “ölçülemez seviye” ile 47 ng/ml arasında belirlenmiştir.

Dağılım:

Deriden emilen doksepin hidroklorür vücut dokularında geniş dağılım gösterir (akciğer, kalp, beyin, karaciğer).

Biyotransformasyon:

Sistemik dolaşıma geçtikten sonra, doksepin molekülü hepatik metabolizmaya girer ve farmakolojik olarak aktif olan desmetildoksepine dönüştürülür.

Desmetildoksepinin yarı ömrü 28-52 saat arasındadır ve çoklu dozlamadan etkilenmez.

Eliminasyon:

İleri glukuronidasyon sonucu ana ilaç ve metabolitleri idrarla atılır. Böbrek hastalığı, genetik etmenler, yaş ve diğer tedavilerin varlığı doksepin metabolizmasını ve eliminasyonunu etkiler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Günde 16 g PURDOX[®] kullanımı (günde 4 kez, 4 g) sonucu tahmin edilen doksepin maruziyetinin 0,6 ve 1,2 katlarına kadar dozlarda doksepin, sıçan ve tavşanlara oral olarak verilerek üreme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçta, sıçan ve tavşan fetüsünde doksepine bağlı hasar oluştuğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Ancak yine de, hamile kadınlarda yeterli ve kontrollü

çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarının sonuçları, insanlarda görülebilecek olan cevabı her zaman yansıtmadığından, PURDOX® hamilelik boyunca sadece doktor tarafından gerekli görüldüğünde kullanılmalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol (6) setostearil eter
Makrogol (25) setostearil eter
Setil alkol
Stearil alkol
Likit parafin
Gliserol
İzopropil miristat
Benzil alkol
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Özel muhafaza şartları mevcut değildir. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ağızı plastik kapakla kapatılmış, Kullanma Talimatı ile birlikte, alüminyum tüpte 30 g krem.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç Kimya Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.
Aşağı Dudullu Mah. Tosya Cad. No:5 34773 Ümraniye, İstanbul
Tel: (0 216) 612 91 91
Faks: (0 216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

2017/243

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.04.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-