

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİLTİAREC %2 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 gram krem 0,02 gram diltiazem hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Bir tüpte (30 gram);

Propilen glikol.....9,00 g

Setostearil alkol.....1,20 g

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Topikal olarak uygulanan krem.

Beyaz renkte krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DİLTİAREC, anal fissürün topikal tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Her gün sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez DİLTİAREC, anal kanalın 1 cm içine kadar uygulanmalıdır. Önerilen tedavi süresi, maksimum 6 haftadır.

Uygulama şekli:

Haricen kullanılır. DİLTİAREC kutusunda bir doz ölçüm çizelgesi vardır. Doz bu ölçüm çizelgesine göre ayarlanır. DİLTİAREC, sadece anüs bölgesine ve haricen uygulanmalıdır. Ölçüm çizelgesine göre çekilen krem (yaklaşık 2-2,5 cm) yavaşça parmağın ucuna alınır. Her uygulamada anüsün 1-1,5 cm kadar içine, parmağın ilk eklemine kadar alınan krem dairesel olarak tatbik edilmelidir. Daha yukarı uygulanmamalıdır. Uygulamada ince bir eldiven veya

plastik bir sargı kullanılabilir. Uygulamadan sonra eller yıkanmalı, uygulamada eldiven veya plastik bir sargı kullanılmışsa bunlar uygun bir şekilde imha edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Karaciğer/Böbrek yetmezliği olan hastalarda diltiazemin haricen kullanımı üzerine herhangi bir veri bulunmamaktadır. Diltiazem, yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. Yaşlı hastalarda veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonları artabilir. Bu tip hastalarda tedavinin başında kalp hızı yakından takip edilmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu diltiazemin eliminasyonunu etkilemez. Yine de, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde diltiazem dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda yapılan klinik çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu nedenle 18 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmez.

Geriatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalarda diltiazemin topikal olarak kullanımı üzerine herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Diltiazeme veya formülündeki diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Oral diltiazem kullanımının kontrendike olduğu; hipotansiyon, hasta sinüs sendromu, şiddetli bradikardi, kalp blokları, sol ventrikül yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği, pulmoner yetmezlik, gebelik veya çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlarda konjestif kalp yetmezliği ve şiddetli aort stenoz, stabil olmayan angina pectoris, akut porfiri durumlarında topikal diltiazem kullanımı da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her ne kadar topikal diltiazem minimal absorpsiyon oranı nedeniyle sistemik dolaşıma çok az miktarda geçse de, hastalar kardiyovasküler semptomlar açısından yakından takip edilmelidir.

İlacın kullanımından sonra herhangi bir kardiyovasküler yan etki ortaya çıkarsa veya mevcut bir kardiyovasküler semptom kötüleşirse hemen ilaç kesilmelidir.

Diltiazem bağırsak motilitesini inhibe eder. Bu nedenle bağırsak tıkanıklığı gelişme riski taşıyan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gözlere, burun ve ağız boşluğuna temas etmemelidir. Temas ettiği takdirde ilgili bölge bol su ile yıkanmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 30,0 gramında 9,00 g propilen glikol ihtiva eder. Propilen glikol ciltte irritasyonlara sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün her 30,0 gramında 1,20 g setostearil alkol ihtiva eder. Setostearil alkol lokal deri irritasyonlarına sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diltiazem, lokal olarak kullanıldığında deri yüzeyinden çok düşük miktarlarda absorbe edildiğinden sistemik dolaşıma geçişi kısıtlıdır. Bu nedenle haricen kullanılan diltiazem %2 kremle anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmez. Oral yoldan kullanılan diltiazemin beta blokörler ya da dijital preparatları ile birlikte kullanımı ilacın kardiyak kondüksiyon üzerindeki etkisini artırabilir. Simetidin ile aynı zamanda kullanıldığında ilk geçiş metabolizması inhibe edildiğinden kanda diltiazem konsantrasyonunun artması söz konusu olabilir. Karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, karbamazepinin metabolizmasını inhibe edebilir ve böylece nörotoksisite riskini artırabilir. Diltiazem ile birlikte alındığı zaman siklosporin A plazma düzeyleri yükselebilir. Lityum ile kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte kullanımı nörotoksisite oluşturabilir. Kalsiyum kanal blokörleri ile nitratlar birlikte kullanıldığında etkileşebilirler. Kalsiyum kanal blokörlerinin anestezikler ile birlikte kullanımı hipotansif etkide artışa neden olabilir. Diğer kalsiyum kanal blokörleri ile kullanımı aditif bir etki oluşturabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Diltiazemin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda oral veya topikal kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Etkin doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda önerilmez. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/ gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz.kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Diltiazemin bazı hayvan türlerinde (sıçan, fare, tavşan) üreme toksisitesi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diltiazem kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Oral yoldan kullanılan diltiazemin insanlarda anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Anne sütüne geçen diltiazemin bebeklere zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde DİLTİAREC kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde DİLTİAREC kullanımı medikal bir zorunluluk ise, ilacın kullanıldığı süre boyunca emzirmeye son verilmelidir. DİLTİAREC 'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DİLTİAREC'in araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem 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 ($\geq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, ortostatik hipotansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kontakt dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Peri anal kaşıntı, yanma, rektal kanama

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç Anvers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli Anvers 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

DİLTİAREC, haricen kullanım amacıyla üretilmiştir. Önerilen dozlardaki topikal kullanımda doz aşımı beklenmez. Diltiazemin insanlardaki toksik dozu bilinmemektedir. Doz aşımı durumunda kandaki diltiazem, periton diyaliziyle veya hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. Diltiazem ile yüksek doz uygulamalarda ortaya çıkabilecek şikâyetlerde gerekirse gastrik lavaj ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Bradikardi oluştursa atropin (0,60 mg-1 mg), cevap alınamazsa, isoproterenol dikkatle uygulanmalıdır. AV blok da aynı yöntemle tedavi edilebilir; sabit bloklarda ise kardiyak pace-maker kullanılmalıdır. Tedavi sırasında bir kalp yetmezliği görülürse inotropik ajanlar (isoproterenol, dopamin, dobutamin) ve diüretikler uygulanmalıdır. Hipotansiyon ise vazopresör ajanlarla (dopamin, levarterenol bitartarat) tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hemoroid ve Anal Fissürlerin Tedavisinde Topikal Kullanılan İlaçlar

ATC kodu: C05AE03

Etki mekanizması

Mevcut bulgular, anal fissürün iskemik orijinli olduğunu göstermektedir. Anal fissürlü olgularda anüsteki internal sfinkterin istirahat basınçları, normal kontrol gruplarına oranla daha yüksektir. Anal fissürlü hastalarda artmış anal kanal dinlenme basıncının arter kan akımını engellediği gösterilmiştir. Bu hastalarda anal basıncın düşürülmesiyle anodermal kan akımı artmış ve fissürler iyileşmiştir. Diltiazem hidroklorür, bir kalsiyum kanal antagonistidir.

Kalsiyum iyonunun düz kas hücre zarındaki kalsiyum kanalları (yavaş kanallar) yoluyla hücre içine girişini inhibe eder. Bu hücrelerin kontraksiyonu için ekstrasellüler kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi gerekir. Bunun önlenmesi ile düz kaslarda gevşeme oluşur. DİLTİAREC, topikal olarak anüse uygulandığında internal anal sfinkterlerde gevşeme sağlar ve anal basınç azalır. Bu durumun vasküler kan akımını artırarak anal fissür ile ilişkili iskemik ağrıyı azalttığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra diltiazem gastrointestinal kanaldan %80 oranında absorbe edilir. Daha sonra karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar ve sistemik dolaşıma değişmeden ulaşan ilaç miktarı %40 kadardır. Maksimum etkili kan konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşır. Topikal diltiazem kullanımı oral diltiazem kullanımına göre en az 5 kez daha az miktarda absorbe edilmesi ve çok düşük konsantrasyonlardaki ilacın sistemik dolaşıma geçmesiyle sonuçlanır.

Dağılım:

Diltiazem %70-85 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Anne sütüne plazma konsantrasyonuna eş miktarlarda geçer.

Biyotransformasyon:

Diltiazem karaciğerde CYP3A4 izoenzimiyle metabolize olur ve %10-35 oranında desasetildiltiazem denilen ve %25-50 aktif olan bir metabolite dönüşür.

Eliminasyon:

Diltiazemin %2-4 kadarı idrar ile değişmeden atılır. Kalan miktar ise %70 oranında metabolit olarak idrarla ve geri kalan kısmı safra ile atılır. Plazma yarı ömrü 3,5-6 saattir ve yaşlı hastalarda daha da artabilir, renal yetmezliği olan hastalarda ise değişmez.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Diltiazemin kinetikleri lineer ve non-saturabledir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tavşanlarda topikal ve subkonjunktival kullanım sonrası farmakokinetik çalışılmıştır. Diltiazem tavşanların gözündeki camsı cisimden penetre olmuştur. Tavşanların gözlerinde herhangi bir toksik etki gözlenmemiştir.

Tavşanlarda yapılan güvenlik çalışmalarında; %2 diltiazem ve placebo kremler anüse 90 gün boyunca günde iki kere uygulanmıştır. Uygulama sonucunda eritem, ödem, ciltte kızarıklık ve sıvı birikimi gözlenmiştir. Kobaylarda %2 diltiazem krem ile yapılan çalışmalarda ise kontakt hassaslaşması veya vücut reaksiyonları gözlenmiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda oral olarak günde 100 mg/kg'a kadar çıkıldığında herhangi bir üreme bozukluğu gözlenmemiştir.

In vitro olarak bakterilerde veya *in vitro* veya *in vivo* memeli hücrelerinde mutajenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 14 ay boyunca günde 100 mg/kg'a kadar çıkıldığında karsinojeniteye dair bir kanıt bulunamamıştır.

Bir çalışmada 11,5 günlük fare embriyosu diltiazem varlığında 20 saat kültür edilmiştir. Embriyonik büyüme ve farklılaşma, morfolojik anormallikler kültür süresi boyunca izlenmiştir. Embriyonik ortalama kalp hızı gözleme periyodu boyunca azalmıştır. Embriyonik kalp hızı üzerine etki eşiği miktarı 10,3 µg/mL'dir. Morfolojik etki etmesi için gerekli minimum konsantrasyon 6 µg /mL'dir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Sıvı parafin

Setostearil alkol

Setomakrogol 1000

Gliserol monostearat

Fenoksietanol

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

DİLTİAREC'in bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C) saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde 1 adet HDPE plastik kapaklı, 30 gramlık alüminyum tüp bulunmaktadır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/119

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.04.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ