

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symplisept, 1 mg/g + 10 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 1 mg oktenidyny dichlorowodoru i 10 mg fenoksyetanolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 g żelu zawiera 95,2 mg alkoholu (etanol) i 9–22,5 mikrogramów butylohydroksytoluenu (E321).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Bezbarwny, przezroczysty, homogenny żel, który staje się bardziej płynny w niskich temperaturach (poniżej 15°C) i bardziej lepki w wyższych temperaturach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do wielokrotnego stosowania w krótkotrwałym, wspomagającym leczeniu antyseptycznym małych powierzchownych ran u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Symplisept w postaci żelu należy nakładać cienką warstwą na obszar wymagający leczenia aż do całkowitego pokrycia leczonej powierzchni. Po nałożeniu należy odczekać co najmniej 1 do 2 minut przed dalszym postępowaniem, na przykład założeniem opatrunku. Symplisept w postaci żelu należy stosować nie częściej niż 3 razy na dobę.

Ponieważ dotychczasowe doświadczenie w ciągłym stosowaniu produktu leczniczego obejmuje jedynie okres 2 tygodni, Symplisept można stosować tylko przez krótki okres bez nadzoru lekarza.

Dzieci i młodzież

W związku ze stosowaniem miejscowym, dawkowanie produktu leczniczego Symplisept u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u dorosłych. U dzieci wieku poniżej 6 lat czas stosowania produktu leczniczego należy ograniczyć do kilku dni.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu leczniczego Symplisept nie należy stosować do płukania jamy brzusznej (tzn. śródoperacyjnie) lub pęcherza moczowego, ani stosować na błonę bębenkową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Symplisept nie należy połykać, stosować w większych ilościach niż to konieczne ani dopuścić do jego przedostania się do krwiobiegu, np. przez nieumyślne wstrzyknięcie.

Aby zapobiec możliwym uszkodzeniom tkanek, należy upewnić się, że produkt leczniczy nie jest stosowany pod ciśnieniem lub wstrzykiwany do tkanki. W przypadku głębokich ran należy upewnić się, że w każdej chwili zapewniony jest odpływ treści z rany (np. drenaż, płat skórny).

Należy unikać dostania się produktu leczniczego Symplisept do oka.

Dzieci i młodzież

Stosowanie roztworu wodnego oktenidyny (0,1%, z fenoksyetanołem lub bez) do odkażania skóry przez zabiegami inwazyjnymi wiązało się z ciężkimi reakcjami skórnymi u wcześniaków z małą masą urodzeniową.

Przed rozpoczęciem dalszych etapów interwencji należy usunąć wszelkie nasączone roztworem materiały, osłony lub fartuchy. Nie należy stosować nadmiernych ilości ani nie należy dopuszczać do gromadzenia się żelu w fałdach skóry lub pod pacjentem oraz do kapania na podkłady lub inne materiały, które stykają się bezpośrednio z pacjentem. Przed nałożeniem opatrunku okluzyjnego na miejsca, które były wcześniej poddane działaniu produktu leczniczego Symplisept, należy upewnić się, że nie pozostał nadmiar produktu leczniczego.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat czas stosowania produktu leczniczego należy ograniczyć do kilku dni.

Ten produkt leczniczy zawiera 95,2 mg alkoholu (etanolu) w każdym 1 g żelu. Produkt leczniczy może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.

Butylohydroksytoluen może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego Symplisept nie należy stosować jednocześnie z antyseptykami na bazie jodopowidonu na sąsiadujące obszary ciała, gdyż może to prowadzić do intensywnych przebarwień skóry o barwie od brunatnej do fioletowej.

Oktenidyna może tworzyć słabo rozpuszczalne związki kompleksowe z tensydami anionowymi, na przykład ze środków piorących i czyszczących. Może to prowadzić do osłabienia lub utraty skuteczności przeciwdrobnoustrojowej oktenidyny (patrz punkt 6.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma danych na temat interakcji produktu leczniczego Symplisept u dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Symplisept u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Ze względów ostrożności nie należy stosować produktu leczniczego Symplisept w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały teratogennego ani innego embriotoksycznego działania oktenidyny dichlorowodorku.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na zwierzętach i badań klinicznych nie ma wystarczających danych na temat stosowania w okresie karmienia piersią. W związku z tym, że oktenidyny dichlorowodorek nie wchłania się lub wchłania się w niewielkim stopniu, jest mało prawdopodobne, aby przenikał do mleka kobiecego.

Fenoksyetanol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu i prawie całkowicie jest wydalany w postaci utlenionej przez nerki. Jego akumulacja w mleku kobiecym jest więc mało prawdopodobna.

Nie należy stosować produktu leczniczego Symplisept na okolicę piersi w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symplisept żel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, podzielone według klasyfikacji układów i narządów, wymieniono z uwzględnieniem częstości występowania korzystając z następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), o nieznanej częstości występowania (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko:	Pieczenie, zaczerwienienie, swędzenie i uczucie ciepła w miejscu podania
Bardzo rzadko:	Reakcje spowodowane alergią kontaktową, takie jak przemijające zaczerwienienie

Jeśli Symplisept dostanie się do jamy ustnej, powoduje przemijający gorzki smak w jamie ustnej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie oktenidyny dichlorowodoru i fenoksyetanolu u 24 noworodków urodzonych przedwcześnie doprowadziło do wystąpienia jednej przemijającej reakcji rumieniowej. Nie obserwowano żadnych innych odczynów miejscowych.

Uważa się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie objawów niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania nie są dostępne. Przedawkowanie produktów leczniczych stosowanych miejscowo jest jednak bardzo mało prawdopodobne. W przypadku przedawkowania

produktu leczniczego stosowanego miejscowo, leczone obszary można przepłukać roztworem Ringera.

Przypadkowe doustne spożycie produktu leczniczego Symplisept w postaci żelu nie jest uznawane za niebezpieczne. Oktenidyny dichlorowodorek nie wchłania się, ale jest wydalany z kałem. W przypadku doustnego przyjęcia większych dawek produktu leczniczego Symplisept nie można wykluczyć podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Oktenidyny dichlorowodorek jest znacznie bardziej toksyczny po podaniu dożylnym niż po podaniu doustnym (patrz punkt 5.3 "Toksyczność ostra"). W związku z tym nie należy dopuszczać do przedostania się większych ilości produktu leczniczego do krwiobiegu. Ponieważ produkt leczniczy Symplisept zawiera oktenidyny dichlorowodorek w stężeniu jedynie 0,1%, zatrucie jest bardzo mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Należy unikać przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Symplisept.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki antyseptyczne i dezynfekujące; czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: D08AJ57

Mechanizm działania

Oktenidyny dichlorowodorek należy do związków kationowo czynnych i wykazuje silne właściwości powierzchniowo czynne dzięki obecności dwóch centrów kationowych. Wchodzi w reakcję ze ścianą komórkową i elementami błony komórkowej mikroorganizmów, prowadząc do zaburzenia czynności komórek.

Mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego fenoksyetanolu opiera się na zwiększonej przepuszczalności błony komórkowej dla jonów potasu.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwdrobnoustrojowe obejmuje działanie bakteriobójcze i grzybobójcze, a także działanie przeciw wirusom lipofilnym i wirusowi zapalenia wątroby typu B. Skuteczność fenoksyetanolu i oktenidyny dichlorowodoru w tym zakresie wzajemnie się uzupełnia.

W jakościowych i ilościowych badaniach *in vitro* przeprowadzonych bez obciążenia białkiem produkt leczniczy zawierający skojarzenie 0,1% oktenidyny dichlorowodoru i 2% fenoksyetanolu w postaci roztworu wodnego wywiera działanie bakteriobójcze i grzybobójcze na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz *Candida albicans* w ciągu 1 minuty ze współczynnikami redukcji (RF, ang. *reduction factor*) o 6-7 poziomów log. Nawet przy obciążeniu 10% odwłóknioną krwią baraniej, 10% albuminą bydlęcą lub 1% mucyną, lub mieszaniną 4,5% odwłóknionej krwi baraniej, 4,5% albuminy bydlęcej i 1% mucyny, skojarzenie 0,1% oktenidyny dichlorowodoru i 2% fenoksyetanolu w postaci roztworu wodnego powoduje zmniejszenie miana bakterii o 6-7 poziomów log już po 1 minucie i zmniejszenie miana *Candida albicans* o >2 log po 1 minucie ekspozycji.

W przypadku stosowania 50% i 75% rozcieńczenia 0,1% oktenidyny dichlorowodoru i 2% fenoksyetanolu w postaci roztworu wodnego, stwierdzono dobrą skuteczność w przypadku bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, drożdży i dermatofitów przy obciążeniu białkiem wynoszącym 0,1% albuminy po 1 minucie ekspozycji.

W badaniach *in vitro* testowano skuteczność skojarzenia 0,1% oktenidyny i 2% fenoksyetanolu w postaci roztworu wodnego przeciwko wybranym wirusom, wykazując skuteczność przeciwko wirusom lipofilnym, takim jak *Herpes simplex*, i przeciwko wirusom zapalenia wątroby typu B.

Ze względu na jego nieswoistą skuteczność nie należy spodziewać się wystąpienia pierwotnej oporności na skojarzenie 0,1% oktenidyny dichlorowodorku i 2% fenoksyetanolu w postaci roztworu wodnego, a także rozwoju oporności wtórnej przy dłuższym stosowaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i eliminacja

Po miejscowym podaniu ^{14}C -oktenidyny myszom, a także po doustnym podaniu szczurom nie wykryto żadnej radioaktywności w surowicy. Badania pośmiertne szczurów wykazały, że wchłonęło się mniej niż 6% podanej dawki.

Na podstawie badań *in-vitro* można wykluczyć przenikanie oktenidyny dichlorowodorku przez łożysko.

Po doustnym podawaniu dużych dawek gryzoniom i psom nie zaobserwowano żadnych działań ogólnoustrojowych; substancja była wydalana z kałem w okresie 8-72 godzin, natomiast w moczu wykrywano jedynie jej śladowe ilości.

Po podaniu *in vitro* na ludzką skórę (bez opatrunku okluzyjnego) wchłaniało się 59% fenoksyetanolu (podanego w metanolu). Po doustnym podaniu u szczurów fenoksyetanol szybko się wchłania i jest wydalany z moczem w postaci kwasu 2-fenoksyoctowego.

Dzieci i młodzież

Fenoksyetanol łatwo się wchłania przez skórę u noworodków, ale najprawdopodobniej ulega intensywnemu metabolizmowi oksydacyjnemu do kwasu 2-fenoksyoctowego, który jest wydalany przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej skojarzenia 0,1% oktenidyny i 2% fenoksyetanolu ustalono, że dawka śmiertelna LD_{50} po podaniu doustnym wynosi 15 mL/kg masy ciała.

Ustalono, że u szczurów dawka LD_{50} oktenidyny dichlorowodorku wynosi 800 mg/kg masy ciała po jednorazowym podaniu doustnym, a dawka LD_{50} wynosi 10 mg/kg masy ciała po jednorazowym podaniu dożylnym.

Fenoksyetanol wykazuje bardzo małą toksyczność ostrą po podaniu doustnym i podaniu na skórę. Po doustnym podaniu fenoksyetanolu wartość LD_{50} wynosiła 1,3 g/kg masy ciała u szczurów i 933 mg/kg masy ciała u myszy. Po podaniu na skórę wartość LD_{50} wynosi ponad 14 g/kg masy ciała u szczurów i 5 mL/kg masy ciała u królików.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach przewlekłej toksyczności stwierdzono zwiększoną śmiertelność po doustnym podaniu myszom i psom 2 mg/kg masy ciała/dobę oktenidyny dichlorowodorku. Ma to związek z zapalnymi krwotocznymi uszkodzeniami płuc. Geneza zmian pneumotoksycznych nie jest znana.

Wielokrotne miejscowe podawanie oktenidyny dichlorowodorku na błonę śluzową jamy ustnej u psów przez okres 4 tygodni nie powodowało żadnych reakcji toksycznych. U szczurów po doustnym stosowaniu oktenidyny w dawce 10–50 mg/kg masy ciała/dobę przez 14 dni obserwowano jedynie rozszerzenie jelit spowodowane tworzeniem się gazów, co jest typowe dla substancji przeciwdrobnoustrojowych. Doustne podawanie oktenidyny w dawce 18 mg/kg masy ciała/dobę przez 5 tygodni u psów rasy beagle powodowało wymioty i luźne stolce.

W przypadku fenoksyetanolu doustne podawanie dawki 400 mg/kg masy ciała/dobę przez 90 dni szczurom wiązało się z toksycznym działaniem na nerki i zmianami w zachowaniu pielęgnacyjnym. U królików otrzymujących doustnie fenoksyetanol w dawkach >100 mg/kg masy ciała/dobę przez 10 dni obserwowano hemolizę.

Po podawaniu na skórę u królików w dawce 1000 mg/kg masy ciała/dobę przez 14 dni zaobserwowano zmiany hematologiczne (rozpad erytrocytów) u 7 królików, które zmarły lub zostały uśmiercone w stanie agonalnym, natomiast nie zaobserwowano takich zmian u 3 królików, które przeżyły.

Po wielokrotnym zastosowaniu skojarzenia 0,1% oktenidyny dichlorowodoru i 2% fenoksyetanolu na rany u ludzi lub zwierząt nie zaobserwowano żadnych objawów. Przy proponowanym stosowaniu Symplisept pozostanie na leczonej powierzchni ciała jedynie w niewielkich ilościach.

Toksyczność reprodukcyjna

Badania na ciężarnych samicach szczura i królika nie wykazały żadnego teratogennego ani embriotoksycznego działania oktenidyny dichlorowodoru. Nie stwierdzono też wpływu na płodność i reprodukcję.

Fenoksyetanol można uznać za nieszkodliwy biorąc pod uwagę stosowane ilości. Na przykład w badaniu teratogenności na królikach przez 13 dni stosowano miejscowo dawkę 300 mg/kg masy ciała i dawka ta była tolerowana bez żadnych objawów u ciężarnych samic i płodów.

Rakotwórczość

U szczurów, którym doustnie podawano oktenidynę raz na dobę w dawkach do 8 mg/kg masy ciała przez 2 lata nie znaleziono żadnych dowodów na działanie rakotwórcze.

Po miejscowym stosowaniu na skórę przez 18 miesięcy u myszy nie znaleziono dowodów na działanie rakotwórcze, ani miejscowe, ani ogólnoustrojowe.

Mutagenność

Oktenidyny dichlorowodorek nie wykazywał żadnych właściwości mutagennych w teście Ames, w teście na obecność komórek chłoniaka myszy, w teście aberracji chromosomowej ani w teście mikrojądrowym.

Fenoksyetanol nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames i w teście mikrojądrowym na myszach.

Toksyczność miejscowa

Test Buehlera nie wykazał właściwości uczulających oktenidyny dichlorowodoru. Nie stwierdzono też właściwości fotouczulających.

Roztwory 0,1% oktenidyny dichlorowodoru nie wywoływały podrażnienia skóry człowieka ani nie zaburzały procesów gojenia ran.

Fenoksyetanol lekko podrażnia skórę królików. 10% fenoksyetanol nie wykazywał działania uczulającego u świnek morskich w teście Magnusona i Kligmana.

Rozcieńczony fenoksyetanol nie wywołuje podrażnienia skóry ludzkiej ani ran. Kontakt z fenoksyetanolem w stężeniach do 5% nie powoduje uczulenia skóry ludzkiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96%
Glicerol 85%
Poloksamer 407 (zawiera butylohydroksytoluen (E321))
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kation oktenidyny może tworzyć słabo rozpuszczalne związki kompleksowe z tensydami anionowymi, na przykład ze środków piorących lub czyszczących. Może to prowadzić do osłabienia lub utraty przeciwdrobnoustrojowego działania oktenidyny.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu tuby: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Po pierwszym otwarciu tuby: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Symplisept jest dostępny w przezroczystych tubach z HD- i LD-polietylenu, zamykanych przezroczystą nakrętką wykonaną z polipropylenu.
Wielkość opakowania to 30 g.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Kereszturi ut 30-38
1106 Budapeszt,
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

