

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERITRETIN® %4 + %0.025 jel

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 g jelde;	
Eritromisin	40 mg (%4 a/a)
Tretinoin	0,25 mg (%0,025 a/a)

#### Yardımcı maddeler:

1 g jelde;	
Bütül hidroksitoluen (E321)	0,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Transparan, açık sarı, karakteristik alkol kokulu jel.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ERITRETIN hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde endikedir. İnflamasyonlu ve inflamasyonsuz lezyonların tedavisinde etkilidir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ERITRETIN'in başlangıç dozu akşamları bir defa uygulama şeklindedir. Uygulama sıklığı, hastanın gösterdiği reaksiyona bağlı olarak ayarlanır.

Herhangi bir topikal reaksiyonun olmadığı durumlarda, uygulama sıklığı günde 2 defaya çıkarılabilir. İkinci haftanın sonundan itibaren, yüksek doz başlangıç tedavisinin sonuna kadar (9 ila 12 haftalar), uygulama sıklığı ortalama günde bir defa veya inatçı iritasyon durumunda daha seyrek olur.

ERITRETIN uygulama sıklığı, rahatsız edici iritasyon reaksiyonlarından kaçınacak şekilde reçete edilmelidir; yalnızca hafif eritem, orta derecede deri soyulması veya hafif yanma hissi kabul edilebilir.

Daha belirgin reaksiyonların hassas cilt yapısına sahip, sarışın veya kızıl saçlı bireylerde görülmesi beklenmektedir. Bu bireylerde en uygun dozaj seçilmelidir.

En iyi sonuçların elde edilmesi için, hastalar tedavinin başlangıcında görülmesi olası normal reaksiyonlar konusunda bilgilendirilmelidir: primer iritasyon, geçici efloresans. Hastalar doz

ayarlaması yapılması ve primer irritasyonun asgari düzeye indirilmesi için düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Hastalar aşırı uygulamanın etkililiği iyileştirmeyeceği, ancak cilt irritasyonu riskini artırabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar gecikmiş iyileşme özelliği, ideal sonuca ulaşılması için tedavinin üçüncü aya kadar devam ettirilmesi ve nüksten kaçınmak için idame tedavisine olan ihtiyaç konularında bilgilendirilmelidir.

İyileşme tedavinin 6. haftasına doğru açık şekilde görülür ve 12. haftaya doğru olası en iyi sonuca ulaşılan kadar sürer. 12 hafta ötesinde araştırma yapılmamıştır.

Bu tarihte veya bu tarih öncesinde tüm akne unsurları ortadan kaybolursa, idame tedavisi haftada 2 veya 3 uygulama ile başlatılabilir.

### **Uygulama şekli:**

Haricen kullanılır.

Cilt temizlenip kurulandıktan sonra lezyonlu bölgelere ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır. Gözlere, göz kapaklarına, dudak ve burun deliklerine temastan kaçınılmalıdır. Deride kuruluk oluşabileceği için mutlaka uygun nemlendirme yapılmalıdır. Aşırı irritasyon gelişirse ilaç uygulama sıklığı azaltılmalı veya geçici olarak kesilmeli, nemlendirme sıklığı artırılmalıdır. İritasyon düzeldikten sonra normal uygulama sıklığına dönülebilir. İritasyon devam ederse tedavi kesilmelidir.

Ürün kullanıldıktan sonra eller yıkanmalıdır.

Çoklu terapi uygulanması halinde, kullanım talimatları değiştirilecektir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Topikal uygulamayı takiben eritromisin ve tretinoinin sistemik emilimi düşük olduğundan doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda akne vulgaris görülmediğinden özel öneriler yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- İçeriğindeki Eritromisin ve Tretinoin etkin maddelerine ve bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda
- Akut egzama, rozasea, perioral dermatit hastalarında
- Gebelerde, gebe kalmayı planlayanlarda ve emziren annelerde (Bakınız bölüm 4.6)
- Ailede kütanöz epitelyoma öyküsü olanlarda
- Uygulanacak bölgede güneş yanığı varsa
- Özellikle kükürt, rezorsin veya salisilik asit gibi keratolitik ajanlar içeren diğer topikal ilaçlar ile eşzamanlı kullanım (Bakınız bölüm 4.5)

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ödem, geçici egzama reaksiyonu gibi olası intolerans olguları nedeniyle ilk uygulama öncesinde deri yüzeyinde küçük bir bölgede tekrarlı bir test (touch test) yapılması önerilir.

Aşırı duyarlılık tipi bir reaksiyon veya şiddetli irritasyon ortaya çıkarsa, tedavi geçici veya kesin olarak kesilmelidir.

Kazayla mukoza, gözler, ağız, burun delikleri veya açık yaralar üzerine uygulama yapılması halinde, temas eden bölgeler ılık su ile iyice yıkanmalıdır.

Tedavinin hafif irritan özelliği göz önünde bulundurulduğunda, astrenjan temizleyici kozmetik ürünlerin ve kurutucu veya irritan ajanların (parfümlü veya alkol içeren ürünler gibi) eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Topikal antibiyotiklerle akne tedavisi, *Propionibacterium acnes* ve diğer bakterilerde (örn., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) antimikrobiyal direnç gelişimi ile ilişkilendirilir. Eritromisin kullanımı bu organizmalarda direnç gelişimi ile sonuçlanabilir. Tedavi sırasında klinik direnç gelişimine dair bir kanıt görülürse (örn., kötü yanıt veya durumda kötüleşme) ERITRETIN ile tedavi bırakılmalıdır.

Ek irritasyonu teşvik eden güneşe ve ultraviyole lambalara maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, tedavi güneşe maruz kalmanın mümkün olduğunca azaltılması halinde sürdürülebilir (şapka takılması ve güneşten koruyucu kullanılması gibi) ve uygulama sıklığı ayarlanabilir.

Güneşe istisnai maruz kalma durumunda (örneğin deniz kenarında bir gün), bir gece öncesinde, aynı günde ve sonraki günde uygulanmamalıdır.

Önceki maruz kalmanın yanıklarla (güneş yanığıyla) sonuçlanması durumunda, tedavi yeniden başlatılmadan önce yanıkların tamamen iyileşmesi beklenmelidir.

Kümülatif irritan etki görülebileceğinden eşlik eden topikal tedavi var ise dikkatli kullanılmalıdır. İritasyon veya dermatit görülürse, uygulama sıklığı azaltılmalı veya tedavi geçici olarak kesilmeli ve irritasyon düzeldiğinde yeniden başlatılmalıdır. İritasyon devam ederse tedavi bırakılmalıdır.

Kimyasal soyma, dermabrazyon veya lazerle cilt yenileme gibi prosedürlerin uygulandığı ciltler de dahil olmak üzere, aşınmış veya ekzematöz cilde de uygulanmasından kaçınılmalıdır ve uygulama yapılmadan önce cildin iyileşmesi beklenmelidir.

ERITRETIN bölgesel enterit ülseratif kolit, antibiyotikle ilişkili kolit veya öyküsüne sahip hastalarda (psödomembranöz kolit dahil) dikkatle kullanılmalıdır. Psödomembranöz kolit antibiyotik kullanımı ile bildirilmiş olup hafif ila yaşamı tehdit eder şiddet aralığında görülebilir. Bu nedenle, antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında diyare gelişen hastalarda tanısını dikkate almak önemlidir. Her ne kadar bunun topikal uygulanan ERITRETIN ile meydana meydana gelme olasılığı daha düşük olsa da, uzun süreli veya önemli diyare görülürse veya hasta karın krampları yaşarsa, tedavi derhal durdurulmalı ve hasta ileri tetkikten geçirilmelidir.

Diğer makrolidlerde olduğu gibi, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil şiddetli ve nadir alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer alerjik bir reaksiyon gelişirse, ilacın uygulanmasına

son verilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hekimler semptomatik tedavi kesildiğinde alerjik semptomların nüks etme olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir.

ERITRETIN yanıcı yapısından ötürü, hastalar uygulama sırasında veya kullanımdan hemen sonra sigara içmemeli veya açık alevle yaklaşmamalıdır.

ERITRETIN bütül hidroksitoluen içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda irritasyona sebebiyet verebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Eritromisin/tretinonin ile resmi ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir.

Eşzamanlı topikal antibiyotiklerden ve ilaçlı ya da güçlü kurutma etkisi olan, yıpratıcı sabunlardan (tedavi edici sabunlar, temizleyiciler vb.), parfümlü, yüksek konsantrasyonda alkol ve/veya sıkılaştırıcı içeren ürünlerden kaçınılması önerilir; kümülatif iritan etki ortaya çıkabilir, kurutucu etki artabilir.

Soyucu bir madde (örneğin benzoil peroksit) içeren preparatlar kullanılırken özel dikkat gereklidir. Kombinasyon tedavisi gerekirse, ürünler günün farklı zamanlarında uygulanmalıdır (örn., biri sabah ve diğeri akşam).

Makrolid grubu diğer antibiyotikler ve klindamisin ile çapraz direnç meydana gelebilir. ERITRETIN klindamisin bileşeni ile olası antagonizmden ötürü klindamisin içeren ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Antibiyotik ajan kullanımı antibiyotiğe dirençli organizmaların aşırı üremesi ile ilişkilendirilebilir. Bu durumda, kullanım sona erdirilmelidir.

UV ışınlarına (doğal güneş ışığı, güneş lambaları, solaryum), X-ışınlarına ya da klorlu veya tuzlu suya maruz kalınması tahrişi arttırabilir.

ERITRETIN tedavisine başlamadan önce güneş yanıklarının iyileşmesi beklenmelidir.

ERITRETIN mevcut tahrişi arttırabileceğinden, özellikle kükürt, rezorsin veya salisilik asit gibi keratolitik etkili preparatlar olmak üzere, diğer topikal ilaçlar ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (Bakınız Bölüm 4.3).

Kortikosteroidler ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

ERITRETIN, topikal yolla uygulanan diğer tıbbi ürünlerin permeabilitesinde artışa neden olur.

ERITRETIN, sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerin (mini haplar) düzeyini / etkilerini azaltabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal tretinoin güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmez.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından 4 haftaya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır. Ancak ilacın doğum kontrol yöntemlerine etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

### Gebelik dönemi

ERITRETIN gebelikte veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Kullanım talimatına uygun olarak kullanıldığında, topikal olarak uygulanan retinoidlerin, minimal dermal emilime bağlı olarak genellikle düşük sistemik maruziyet ile sonuçlandığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, artan sistemik maruziyete katkıda bulunan bireysel faktörler (örneğin; hasarlı cilt bariyeri, aşırı kullanım) olabilir.

Ürün gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı kullanırken gebe kalırsa, tedavi kesilmelidir.

### Laktasyon dönemi

ERITRETIN uygulandıktan sonra eritromisin ve tretinoinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak oral yolla uygulanan retinoidlerin ve metabolitlerinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, ERITRETIN emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Tretinoin sistemik olarak uygulandığı zaman insanlarda teratojenite riskini artırdığı bildirilmiştir. Fakat tavşanlarda insanlardaki terapötik dozundan 60 kat fazla topikal tretinoin uygulamasının yapıldığı üreme çalışmalarında fötüse zararlı etki saptanmamıştır.

Eritromisin ve tretinoinin topikal kullanımının insan fertilitesi üzerinde etkileri üzerine veri bulunmamaktadır.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Veri yoktur.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi, ERITRETIN'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

## **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Seyrek: Uygulama yerinde folikülit

Eritromisin içeren ürünlerin uzun süreli kullanımı seyrek vakalarda gram-negatif folikülit tetikleyebilir. Bu durumda ürün kesilmeli ve antibiyotik içermeyen bir monopreparat ile tedaviye devam edilmelidir.

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Nefes almada güçlük, yüz, dil ve dudaklarda şişme dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Abdominal rahatsızlık, üst abdomen ağrısı, diyare

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Kaşıntı, döküntü, cilt irritasyonu, batma hissi

Yaygın: Ciltte pigmentasyon değişikliği (hipo-hiperpigmentasyon), ışığa duyarlılık

Yaygın olmayan: Cilt kuruluğu, eritem, soyulma

Seyrek: Cilt renginde bozulma, ürtiker, yüz ödemi, yaygın eritem ile birlikte kaşıntılı döküntü, kontakt dermatit

Çok seyrek: Skar oluşumu

Bilinmiyor: Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)

Uygulama yerinde eritem, soyulma, ciltte irritasyon, ciltte yanma hissi, uygulama yerinde batma hissi görülebilir.

Bu lokal etkiler genellikle tedavinin devam etmesi ile kaybolmaktadır. Aşırı irritasyon meydana gelirse, tedavi geçici olarak durdurulmalı ve reaksiyon kaybolduktan sonra tedaviye yeniden başlanmalıdır. İritasyon devam ederse, tedaviye son verilmelidir. Reaksiyonlar genellikle tedavinin sonlandırılmasıyla kaybolmaktadır.

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Ağrı

Yaygın: Egzama, ekzfoliyatif dermatit, cilt kuruluğu, eritem, pullanma, yanma ve 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta;tufam@titck.gov.tr;tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Kazara yutma durumunda, oral yolla uygulanan eritromisin ile olana benzer gastrointestinal advers reaksiyonlar görülebilir (örn., bulantı, kusma, diyare).

30 g'lık topikal eritromisin ve tretinoinin kombinasyonunun oral olarak alınması, oral tretinoin için önerilen dozaj ile elde edilenden düşük bir maruziyetle sonuçlanacaktır. Sonuç olarak, teorideki doz aşımı semptomlarının görülmesi (örn., hipervitaminöz A) olası değildir.

İçerikte önemli miktarda etanol bulunmaktadır. Bunun sistemik emilimi doz aşımı durumunda bir olasılık olarak dikkate alınmalıdır.

Tedavi

Aşırı uygulamaya bağlı cilt irritasyonunu hafifletmek için uygun semptomatik önlemler alınmalıdır. Yanlışlıkla yutulması durumunda derhal gastrik lavaj yapılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidler  
ATC Kodu: D10AD51

Bu tıbbi ürün, tretinoin ve eritromisin kombinasyonudur:

Akne tedavisinde sıklıkla birden fazla terapi uygulansa dahi, sınıflandırma aynı kalmıştır: monoterapi çerçevesinde şiddetli, orta derece, minör-hafif akne belirlenmiştir.

Bu tıbbi ürün tretinoin ve eritromisin kombinasyonu olup, her iki maddenin de özelliklerini taşır:

#### *Tretinoinin etki mekanizması*

Etkisi akne patojenliğine karşılık gelen etki mekanizmasına dayanır:

Tretinoin, akne unsurlarının oluşumunu önler: folliküler epitelini stimüle ederek birbirine yapışmamış keratinositlerin proliferasyonunu artırır. Bu serbest boynuzlu hücreler sebum ile cilt yüzeyine boşaltılırlar. Boynuzlu hücreler tıkaç oluşturamazlar, böylelikle yeni akne unsurlarının oluşumu engellenmiş olur.

Tretinoin, retansiyona neden olan unsurların (açık komedonlar, mikrokistler) atılmasına yardımcı olur. Epidermin yüzeyel deskuamasyonuna ek olarak, tretinoin folliküler epitel seviyesinde derin etki gösterir: Serbest boynuzlu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder, bununla birlikte bu hücrelerin oluşturduğu tıkaçların yapışmasını azaltarak mikrokist ve komedonların da atılımını sağlar.

Tretinoin, inflamatuvar unsurların (papül ve püstüllerin) gelişimini de hızlandırır. İnflamatuvar dönemin başlangıcında uygulandığında, tretinoin folliküler duvarın inflamasyondan sorumlu irritan ajanlara (keratin fragmanları, serbest yağ asitleri gibi) permeabilitesini artırır ve böylece papül ve püstüllerin gelişimini ve atılımlarını hızlandırır. Bu nedenle, söz konusu lezyonların kistik nodüllere dönüşmesini engeller.

#### *Eritromisinin etki mekanizması*

Makrolid grubundan bir antibiyotik olup, topikal akne tedavisinde şu etkileri gösterir:

Enflamasyona neden olan bakteri sayısında azalmayla orantısız olarak proteazların ve irritant serbest yağ asitlerinin seviyelerini azaltarak anti-inflamatuvar etki sağlar.

*Propionibacterium acnes* üzerindeki doğrudan etkisi aracılığıyla, piloseböz follikül içerisindeki sayıyı azaltarak antibiyotik etki oluşturur.

## Eritromisinin antibakteriyel etki spektrumu

Kritik konsantrasyonlar duyarlı suşları orta derecede duyarlı suşlardan ve orta derecede duyarlı suşları dirençli suşlardan ayırır:

Duyarlı suşlar  $\leq 1$  mg/L ve Dirençli suşlar  $> 4$  mg/L

Bazı türler için, kazanılmış direnç prevalansı coğrafi bölge ve zamana göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde bölgesel direnç prevalansı hakkında bilgi sahibi olunması önem taşır. Bu veriler yalnızca bir bakteri suşunun söz konusu antibiyotiğe duyarlılığına ilişkin olasılıklar üzerine bir yön belirlemesini sağlayabilir.

Fransa'da bakteri suşları açısından bilinen direnç prevalansındaki değişkenlik aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Kategori	Fransa'da kazanılmış direnç sıklığı (> %10) (uç değerler)
<b><u>DUYARLI TÜRLER</u></b>	
<b>Gram pozitif aerobik bakteriler</b>	
<i>Bacillus cereus</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Direnç gelişmemiştir
Enterococci	% 50 - 70
<i>Rhodococcus equi</i>	Direnç gelişmemiştir
Met-S <i>Staphylococcus</i>	Direnç gelişmemiştir
Met-R <i>Staphylococcus</i> *	% 70 - 80
Streptococcus B	Direnç gelişmemiştir
Streptococcus	% 30 - 40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	% 35 - 70
<i>Streptococcus pyogenes</i>	% 16 - 31
<b>Gram negatif aerobik bakteriler</b>	
<i>Bordetella pertussis</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Branhamella catarrhalis</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Campylobacter</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Legionella</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Moraxella</i>	Direnç gelişmemiştir
<b>Anaerobik bakteriler</b>	
<i>Actinomyces</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Bacteroides</i>	% 30 - 60
<i>Eubacterium</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Mobiluncus</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Peptostreptococcus</i>	% 30 - 40
<i>Porphyromonas</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Prevotella</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Propionibacterium acnes</i>	Direnç gelişmemiştir
<b>Diğerleri</b>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Chlamydia</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Coxiella</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Leptospira</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Treponema pallidum</i>	Direnç gelişmemiştir



<p><b><u>ORTA DERECEDE DUYARLI TÜRLE</u></b>  <b>Gram negatif aerobik bakteriler</b>  <i>Haemophilus</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae.</i>  <b>Anaerobik bakteriler</b>  <i>Clostridium perfringens</i>  <b>Diğerleri</b>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>	<p>Direnç gelişmemiştir  Direnç gelişmemiştir  Direnç gelişmemiştir  Direnç gelişmemiştir</p>
<p><b><u>DİRENÇLİ TÜRLE</u></b>  <b>Gram pozitif aerobik bakteriler</b>  <i>Corynebacterium jeikeium</i>  <i>Nocardia aesteroides</i>  <b>Gram negatif aerobik bakteriler</b>  <i>Acinetobacter</i>  Enterobacteria  <i>Pseudomonas</i>  <b>Anaerobik bakteriler</b>  <i>Fusobacterium</i>  <b>Diğerleri</b>  <i>Mycoplasma hominis</i></p>	

\* Metisilin direncinin sıklığı tüm stafilokoklarda yaklaşık %30 ila %50 olup, özellikle hastane ortamında bulunmaktadır.

Yorum: Bu spektrum eritromisin sistematik formlarına karşılık gelir. Topikal farmasötik dozaj formlarıyla, *in situ* elde edilen konsantrasyonlar, plazma konsantrasyonlarına göre çok daha yüksektir. *In situ* konsantrasyon kinetiği, antibiyotiğin aktivitesini değiştirebilen bölgesel fizikokimyasal koşullar ve ürünün *in situ* stabilitesi hakkında bazı belirsizlikler devam etmektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Çalışmalar, topikal eritromisin ve tretinoin kombinasyon uygulamasından sistematik eritromisin ve tretinoin emiliminin düşük olduğunu ve bu etkin maddeleri ayrı ayrı içeren bitmiş ürünlerden farklı olmadığını desteklemektedir. Topikal olarak uygulanan eritromisin ciltten emilir görünmemektedir (analiz edilen hiçbir örnekten ölçülebilir düzeylerde eritromisin elde edilmemiştir). Tretinoin ve eritromisin bir jel formülasyonunda birleştirilmesi, ayrı ayrı etkin maddelerin emilim özelliklerini etkilememektedir.

Tretinoin ve retinoik asidin perkütanöz geçiş hızı topikal kullanıma yönelik preparatlar içerisinde değişken olsa da (farmasötik form, lokalizasyon, tedavi edilen yüzey, tedavi süresi gibi) terapötik dozlarda düşük kalmaktadır.

### Dağılım:

Eritromisin ve tretinoinin topikal uygulama sonrasında vücut boyunca dağılımı araştırılmamıştır; bunun nedeni bileşiklerin cilde uygulandıktan sonra ölçülebilir bir boyutta emildiğine dair bir kanıt olmamasıdır.

### Metabolizma:

Retinoik asit hızla metabolize olur (48 saat).

Eritromisinin, varsa cilt üzerindeki metabolizması ile ilişkili veri mevcut değildir. Sistemik uygulama sonrasında, eritromisin karaciğerde, sitokrom P450 IIA tarafından kataliz edilen bir reaksiyon olan d-desozamin grubunun demetilasyonu ile inaktive edilir.

İnsan cildine topikal uygulama sonrasında tretinoinin metabolizmasını tarif eden çok az veri mevcuttur. Tretinoin sitokrom P450 enzimleri veya ciltteki diğer endojen oksidatif ajanlar ve radikaller ile metabolize edilebilir.

### Eliminasyon:

Topikal olarak uygulanan eritromisin veya tretinoinin ölçülebilir miktarlarda sistemik dolaşıma erişmesi olası değildir. Çok küçük miktarlarda eritromisin veya tretinoin emilirse, bunlar sırasıyla safra veya idrarda oksitlenecek ve atılacaktır.

### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Topikal yolla uygulandığından bu bilgi mevcut değildir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

### Eritromisin:

Farelerde ve sıçanlarda gıdalarda uygulanan eritromisin ile yapılan subakut, subkronik ve kronik toksisite çalışmalarında, karaciğerde ve daha düşük insidansla olmak üzere dalakta granülomlar ve kemik iliğinde retiküler hücre hiperplazisi sıçanlarda yüksek dozlarda gözlenmiştir. Mesanede lenfoid hiperplazi insidansında dişi farelerde daha yüksek dozlarla artış gözlenmiştir.

İn vitro testlerde eritromisin genotoksisite potansiyeline sahip değildir. Farelerde ve sıçanlarda gıdalarla uygulanan eritromisin ile yürütülen uzun dönemli karsinojenite çalışmalarında karsinojen aktiviteye dair hiçbir bulgu gözlenmemiştir.

Diyetin %0,25'ine kadar olan düzeyde eritromisin (baz) alan sıçanlarda, çiftleşme öncesi ve çiftleşme sırasında, gebelik döneminde ve art arda iki yavrunun süttten kesilmesine kadar olan dönemde erkek ve dişi fertilitesi üzerine görünür herhangi bir etkiye rastlanmamıştır.

Ek olarak, eritromisin sıçanlarda ve farelerde teratojenik bulunmamıştır, çok yüksek dozlarda yalnızca embriyo-fötal gelişim üzerinde fötüs ağırlığında hafif azalma gibi minimal advers etkilere neden olmuştur.

Eritromisin stearat, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda bakteriyel mutajenisite analizinde (*Salmonella typhimurium*) mutajenik değildir ve Çin hamster over hücrelerinde metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda bir kromozom anomalisi analizinde ve kardeş kromatid değişim analizinde genotoksik bulunmamıştır. Metabolik aktivasyon yokluğunda fare L5178Y lenfoma hücresi analizinde mutasyon sıklığında biyolojik ilgisi şüpheli küçük bir artış gözlenmiştir.

Eritromisin deriye lokal olarak uygulandığında genel olarak iyi tolere edilir. Eritromisin fotosensibiliteye yol açmaz ve temas yoluyla duyarlılaştırma gücü çok zayıftır.

### Tretinoin:

Hayvanlarda tretinoin oral yolla, lokal yolla ve yüksek dozlarda teratojenik bulunmuştur, minör iskelet malformasyonlarını uyarmaktadır.

Tekrarlı dozlarla esas olarak oral yolla ve bazı durumlarda parenteral veya deri yoluyla sıçanlarda ve farelerde yapılan toksisite çalışmalarında ve tavşanlar ve köpeklerde yürütülen az sayıda çalışmada, tretinoin yüksek dozlarda uygulandığında kemik mineralizasyonunda bozulmanın bir işareti olarak uzun kemiklerde kırıklar ve sperm oluşumunda azalmayla birlikte testiküler atrofiye yol açarak belirgin toksisite sergilemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda vücut ağırlığının kilogramı başına yaklaşık 0,5 mg dozun cilt yoluyla %1 formülasyon şeklinde uygulanması sistemik toksisite bulgularına neden olmamış ancak geçici lokal eriteme yol açmıştır.

Tretinoin bakterilerde *in vitro* Ames testinde mutajenisite göstermemiş, ancak insan fibroblastlarında *in vitro* koşullarda kardeş kromatidler arasında değişimlere neden olmuştur. Spesifik fotokarsinogenezite çalışması tretinoin tedavisi sırasında ultraviyole ışıktan kaynaklı deri tümörlerinde artış olduğunu göstermiştir.

Tretinoinin dişi hayvanların fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi bildirilmemiş ancak toksik dozlar erkek hayvanlarda spermatogenezde değişikliklere neden olmuştur. Tretinoin fareler, sıçanlar ve maymunlarda yüksek düzeyde embriyotoksik ve teratojenik etkilere (yarık damak ve diğer malformasyonlar dahil) yol açmıştır.

NOAEL (hiç advers etki gözlenmeyen düzey) oral uygulama için sıçanda vücut ağırlığının kilogramı başına 0,5-1 mg/kg ve subkütan uygulama için tavşanlarda vücut ağırlığının kilogramı başına 1 mg/kg olarak belirlenmiştir. Dermal uygulama sırasında embriyo-fötal gelişim üzerindeki etkilerin incelendiği çalışmalarda, sıçanlarda lokal uygulamadan sonra sistemik tretinoin düzeyi tespit edilmemişse de, iskelet veya kalp anormallikleri tarif edilmiştir. Bu anormallikler retinoidlerin etkileriyle uyumludur ve vücut yüzey alanı temelinde %100 emilim varsayılarak, önerilen klinik dozdan 16 kat yüksek dozda ortaya çıkar.

Sıçanlarda yapılan bir perinatal ve postnatal toksisite çalışmasında tretinoin oral uygulamada vücut ağırlığının kilogramı başına 2 mg'dan yüksek dozlarda toksik etkiler göstermiştir.

Tretinoinin deriye lokal uygulanması eritem, ödem, epitel proliferasyonu, akantoz, hiperkeratoz ve yüzeydeki tabakanın soyulmasıyla birlikte deride geri dönüşlü tahrişe yol açabilir.

### Eritromisin ve tretinoin kombinasyonu:

Kobaylarda yürütülen bir maksimizasyon çalışmasında kombine preparat aşırı duyarlılığa yol açmamış ancak bazı duyarlılaşma ve lokal irritasyon vakaları raporlanmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Bütil hidroksitoluen (E321)  
Hidroksipropilselüloz  
%96 Etanol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

21 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, polipropilen kapaklı ve iç yüzü epoksifenolik reçineden oluşan lak ile kaplı 30 gram'lık alüminyum tüplerde sunulmuştur.

### **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**

LABORATOIRES BAILLEUL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.  
İzzet Paşa Mah. Yeni Yol Cad.  
Nurol Tower Apt. No: 3/81  
Şişli-İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/464

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi: 13.09.2019

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

23.01.2020