

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KUTLU 250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 155 mg Klorokin baza eşdeğer 250 mg Klorokin fosfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Tabletler beyaz renkli olup bir yüzü çentikli ve yuvarlaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

P. vivax, *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. falciparum*'un duyarlı suşları tarafından oluşturulan sıtmanın baskı altına alınarak tedavisi ve akut nöbetlerin önlenmesinde kullanılır. Ayrıca barsak dışı amebiasis, romatoid artrit ve Sjögren sendromunda da endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Malarya: Baskılama tedavisi: Yetişkinlerde, her haftanın daima aynı gününde olmak üzere 500 mg'dır.

Şartlar izin verdiği takdirde baskılama tedavisi enfeksiyona maruz kalmadan 2 hafta önce başlamalıdır. Ancak bu yapılamazsa, yetişkinlerde 1 g'lık çift katı başlangıç dozu (yükleme) veya çocuklarda 10 mg baz/kg'lık doz 6 saatlik ara ile ikiye bölünerek verilebilir. Baskılama tedavisi endemik alandan çıktıktan sonra 8 hafta sürdürülmelidir.

Akut nöbetlerin tedavisi:

Yetişkinlerde 1 g'lık başlangıç dozunu takiben, 6-8 saat sonra ilave bir 500 mg'lık ek doz ve takip eden 2 ardışık gün boyunca günde tek doz 500 mg verilir. Bu, toplamda üç günde 2,5 g klorokin fosfat dozuna karşılık gelir.

Vivax ve *malariae* tipi sıtmanın radikal tedavisi için, 8-aminokinolin bileşiği ile kombine tedavi gerekir.

Barsak dışı amebiasis: Yetişkinlerde 2 gün süreyle günde 1 g ve bunu takiben en az 2-3 hafta süreyle günde 500 mg. Tedavi genellikle etkin bir barsak amebisidi ile birlikte uygulanır.

Romatoid artrit: Yetişkinlerde günde 250 mg (1 tablet) kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

KUTLU, böbrek yetmezliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. İlaç büyük oranda böbrekler aracılığıyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda toksik reaksiyon gösterme riski yüksektir.

Karaciğer yetmezliği:

İlacın karaciğerde biriktiği bilindiğinden hepatik hastalığı olan hastalarda, alkolizmde veya hepatotoksik ilaç kullandığı bilinen kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda dozaj tercihen vücut ağırlığına göre hesaplanır. **Malarya** tedavisinde pediyatrik hastalarda haftalık baskılama dozu baz olarak 5 mg/kg'dır ancak ağırlığa bakılmaksızın yetişkin dozu aşılmamalıdır. Şartlar izin verdiği takdirde baskılama tedavisi enfeksiyona maruz kalmadan 2 hafta önce başlamalıdır. Ancak bu yapılamazsa çocuklarda 10 mg baz/kg'lık doz 6 saatlik ara ile ikiye bölünerek verilebilir. Baskılama tedavisi endemik alandan çıktıktan sonra 8 hafta sürdürülmelidir.

Akut nöbetlerin tedavisi:

Düşük ağırlıktaki erişkinlerde ve bebekler ve çocuklardaki dozaj aşağıdaki gibi belirlenmelidir:

İlk doz: 10 mg/kg baz (ancak 600 mg baz'lık tek doz aşılmaz)

İkinci doz: İlk dozdan 6 saat sonra 5 mg/kg baz (ancak 300 mg baz'lık tek doz aşılmaz)

Üçüncü doz: İlk dozdan 24 saat sonra 5 mg/kg baz

Dördüncü doz: İlk dozdan 36 saat sonra 5 mg/kg baz

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerinde ilaç kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak ilacın büyük oranda böbreklerden atıldığı bilindiğinden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaca karşı toksik reaksiyon riski fazladır. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının azalmasından dolayı doz seçiminde dikkatli olunmalı ve renal fonksiyonlar izlenmelidir.

Romatoid artrit: Özel doz uygulama önerisi bulunmamakla birlikte optimum dozajın kişisel olarak ayarlanabilmesi için hastanın izlenmesi uygun olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

4-aminokinolin bileşiklerine ya da başka bir etiyolojiye bağlı retina veya görme alanı değişiklikleri olanlarda ve 4-aminokinolin bileşiklerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Ancak duyarlı plasmodium suşlarının neden olduğu akut nöbetlerin tedavisinde, doktor risk/yarar oranını dikkatlice değerlendirerek ilacı kullanmayı tercih edebilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Son yıllarda belirli *P. falciparum* suşlarının 4-aminokinolin bileşiklerine (klorokin ve hidrosiklorokin dahil) karşı direnç kazandığı görülmüştür. Klorokin direnci yaygındır ve şu anda Sahraaltı Afrika, Güneydoğu Asya, Hint yarımadası, Amazon havzası dahil Güney Amerika'nın çok geniş bir bölümü gibi dünyanın çeşitli yerlerinde belirgindir.

Profilaksi için klorokin kullanmadan önce yolcunun seyahat edeceği bölgede klorokin kullanım için uygun olup olmadığı belirlenmelidir. Klorokin profilaksisinin başarısız olduğu sıtma olan hastalarda ve klorokin direncine sahip olan bölgelerde *P. falciparum* tedavisinde klorokin kullanılmamalıdır.

Dirençli plasmodium türleri ile enfekte olan, normalde yeterli doz verildiğinde klinik sıtma veya parasitemiyi tedavi etme veya önlemenin başarısız olduğu hastalara, diğer anti-malaryal tedavi biçimleri önerilmektedir.

Uzun süreli veya yüksek dozda 4-aminokinolin tedavisi uygulanan hastalarda irreversibl retina hasarları görülmüştür. Retinopatinin doz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Herhangi bir anti-malaryal bileşik ile uzun süreli tedavi planlandığında, başlangıçta ve periyodik olarak oftalmolojik muayeneler (görme keskinliği, yarık lamba, fundus ve görme alanı testleri) yapılmalıdır.

Görme keskinliği, görme alanı veya retina makula alanlarında (pigment değişiklikleri, foveal refleks kaybı gibi) herhangi bir anomali işareti veya herhangi bir görme ile ilgili semptom (ışık parlamaları, çizgi oluşumu gibi) varsa (geçmişte veya o anda) ve bunlar akomodasyon bozuklukları veya korneadaki opasiteler ile tam olarak açıklanamıyorsa ilaç derhal kesilmeli ve hasta olası gelişmelere karşı yakın takibe alınmalıdır. Retinal değişiklikler (ve görme bozuklukları) tedavi kesildikten sonra bile ilerleyebilir.

Uzun süreli tedavi görmekte olan hastalar, diz ve ayakbileği reflekslerinin testi dahil herhangi bir kas zayıflığı varlığını saptamak için periyodik olarak sorgulanmalı ve incelenmelidir. Zayıflık mevcutsa ilacın kullanımını durdurulmalıdır.

Bazen çok düşük dozlarda (3 yaşında bir çocuğa 0.75 g veya 1 g klorokin fosfat) kazara olan klorokin uygulanmasını takiben birkaç ölüm vakası rapor edilmiştir. Hastalar, ilacı çocukların göremeyeceği erişemeyeceği yerlerde saklamaları için şiddetle uyarılmalıdır çünkü özellikle çocuklar 4-aminokinolin türevlerine duyarlıdır.

Psöriasisli hastalarda klorokin kullanımını şiddetli psöriasis nöbetlerini tetikleyebilir. Porfirialı hastalarda kullanıldığında hastalık alevlenebilir. Hekim sağlanacak faydanın olası zararlardan daha fazla olacağına karar vermedikçe, bu durumlarda ilaç kullanılmamalıdır.

Hastalara uzun süreli tedavi uygulanıyorsa tam kan sayımı periyodik olarak yapılmalıdır. Tedavi altındaki hastalık ile açıklanamayan herhangi bir ciddi kan bozukluğu ortaya çıkarsa ilacın kesilmesi düşünülmelidir. İlaç, G-6-PD (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) eksikliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Daha önceden işitmeyle ilgili rahatsızlığı olan hastalarda klorokin dikkatli kullanılmalıdır. Herhangi bir işitme bozukluğu durumunda klorokin derhal kesilmeli ve hasta yakından izlenmelidir.

Epilepsi hikayesi olan hastalara klorokin nöbetleri uyarma riski bildirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klorokin, plazma prazikuantel miktarını azaltır. Bu iki ilacın birlikte kullanılmasında dikkatli olunmalıdır.

Oral klorokin alınmasını takiben serum siklosporin düzeyinde ani bir artış bildirilmiştir. Bu nedenle siklosporin serum düzeyinin yakından takibi ve gerekirse klorokinin kesilmesi önerilmektedir.

Klorokin ve hidroksiklorokin, miyastenia gravis semptomlarını artırma potansiyeli bulunmaktadır, bu nedenle neostigmin ve pridostigminin etkilerini azaltabilir.

Klorokin ve hidroksiklorokin, digoksin plazma konsantrasyonunu artırır.

Klorokinin meflokin ile birlikte kullanılması konvülsiyon riskini artırabilir.

Simetidin, klorokinin metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeyini artırır. Dolayısıyla simetidin ile klorokinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Klorokin ve hidroksiklorokin amiodaron ile birlikte kullanımı ventriküler aritmi, bradikardi ve kalp iletimi defekti gibi kalp aritmi riskini artırabilir. Birlikte kullanımları kontrendikedir.

Anti-asitler ve kaolin, klorokinin emilimini azaltabilir; bu ajanlar ile klorokin alımı arasında en az 4 saat süreli bir ara olmalıdır.

Sağlıklı kişilerde klorokin, ampisilinin biyoyararlanımını anlamlı şekilde azalttığından, bu iki ilacın uygulanması arasında en az 2 saat olmalıdır.

Klorokin ve klorokinin ana metaboliti olan desetilklorokin kan konsantrasyonları antikor titreleri ile negatif olarak ilişkilidir. Malarya profilaksisi için tavsiye edilen dozda alınan klorokin, diploid hücreli kuduz aşısı ile yapılan primer immünizasyona karşı olan antikor cevabını azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hormonal kontraseptif kullanımının KUTLU'nun etkinliğini değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt yoktur.

Gebelik dönemi

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.

KUTLU, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hekim tarafından malaryanın baskılanması veya tedavisi amacı ile, sağlanacak faydanın olası zararlardan daha fazla olacağına karar verilmesi haricinde, hamilelik sırasında bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klorokin anne sütünde KUTLU'nun terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki beklenmemektedir. Bununla birlikte KUTLU'yu almaya başladıktan sonra bulanık görme veya odaklanamama gibi sorunlar olursa bu etkiler geçene kadar araç veya makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler esnasında gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre 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 $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Oküler sistem bozuklukları

Yaygın: Uzun süre veya yüksek dozda 4-aminokinolin alan hastalarda irreversibl retina hasarı; görme bozuklukları (bulanık görme, odaklanma veya akomodasyon bozukluğu); gece körlüğü; parasentral, perisentral halka tipi görme alanı defektleri olan skotomlu görme ve tipik temporal skotomlar, örn; okuma güçlüğü, yarım görme, sisli görme.

Duyu organlarına ait bozukluklar

Yaygın olmayan: Sinirsel tipte sağırılık; önceden işitme hasarı olan hastalarda işitme azlığı, kulak çınlaması.

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Seyrek: Hafif duysal değişiklikler, tendon reflekslerinde azalma ve sinir iletiminde anomali ile ilişkili olabilen ve proksimal kas gruplarında ilerleyici zayıflık ve atrofiye yol açabilen iskelet kası miyopatisi veya nöropatisi.

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Seyrek: Hepatit, karaciğer enzimlerinde artış, anoreksi, bulantı, kusma, diyare, karın krampları.

Deri ve doku bozuklukları

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit ve benzer deskuamasyon tarzı olaylar. Pleomorfik deri erüpsiyonları, çeşitli şekillerde kızarıklık ve kabarıklıklar, pigment değişiklikleri, liken planus benzeri

erüpsiyonlar, kaşıntı, ürtiker, anjioödem-ışığa duyarlılık ve saç dökülmesi gibi anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ve saçlarda beyazlaşma.

Hematolojik sistem bozuklukları

Seyrek: Pansitopeni, aplastik anemi, reversibl agranülositoz, trombositopeni ve nötropeni.

Santral sinir sistemi bozuklukları

Seyrek: Konvülsif nöbetler, hafif ve geçici başağrısı, polinevrit; psikoz, delirium, anksiyete, ajitasyon, insomni, konfüzyon, halusinasyonlar, kişilik bozuklukları ve depresyon dahil nöropsikiyatrik değişiklikler.

Kardiyovasküler bozukluklar

Seyrek: Hipotansiyon, elektrokardiyografik değişiklikler (özellikle QRS dalgası genişlemesiyle birlikte, T dalgasının ters dönmesi veya baskılanması), kardiyomiyopati.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klorokin çok hızlı ve tam olarak emildiğinden toksik dozları fatal olabilir. Çocuklarda 1 g gibi düşük dozlar bile fatal olabilir. Toksik semptomlar dakikalar içinde ortaya çıkar. Başağrısı, sersemlik, görme bozuklukları, bulantı, kusma, kardiyovasküler kollaps, şok ve konvülsiyonları takiben erken ve ani kardiyopulmoner arrest görülebilir. Elektrokardiyografide nodal ritm, uzamış intraventriküler ileti zamanı, progresif bradikardi, ventriküler fibrilasyon ve/veya arrest olabilir.

Tedavi semptomatiktir ve derhal mide yıkanmasıyla ya da kusturarak mide boşaltılmalıdır. Bunu takiben aktif kömür uygulanır ve aktif kömürün etkili olması için alındığı tahmin edilen klorokin dozunun en az 5 katı dozunda verilmesi gerekir. Konvülsiyonlar var ise mide yıkanmasından önce kontrol edilmelidirler. Konvülsiyonlar serebral uyarıya bağlı ise çok kısa etkili barbitürat denenebilir, ancak anoksiye bağlı ise oksijen verilmeli ve suni solunumla düzeltilmelidir. EKG takibi, sıvı-elektrolit replasmanı ve genel şok tedavisi uygulanır. Peritoneal diyaliz ve transfüzyonlar da ilacın kandaki düzeyini azaltabilir. Akut fazda ve asemptomatik olan hastalar en az 6 saat gözlem altında tutulmalıdır. İdrarın asitleştirilmesi için amonyum klorür (erişkinlerde bölünmüş dozlar halinde, 8 g/gün) verilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antimalaryal

ATC kodu: P01BA01

Klorokin, antimalaryal bir ajandır. İlaç belirli enzimleri inhibe edebilirken, etkisinin en azından kısmen DNA ile etkileşime girmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak plazmodisid etki mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Klorokin *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium malariae*'nin eşeysiz (aseksüel) eritrositik biçimlerine ve *Plasmodium falciparum*'un duyarlı suşlarına (ancak *Plasmodium falciparum*'un gametositlerine değil) karşı etkilidir. Parazitin ekzoeritrositik (eritrosit dışındaki) formlarına karşı etkili değildir.

Klorokin enfeksiyonu önlemez ancak etkisini parazitlerin eritrositik biçimleri üzerinde göstererek kırmızı kan hücrelerinde parazit gelişimini engeller ve böylece klinik semptomları önler veya baskı altına alır. Hastalığın ekzoeritrositik biçimlerine etkili olmadığı için klorokin,

vivax veya *ovale malaria*'sı olan hastalardaki nüksleri önlemez. *Vivax* veya *ovale malaria*'sı olan hastalarda akut nöbetleri sonlandırmada ve tedavi ile nüks arasındaki süreyi anlamlı şekilde uzatmada, hastalığı baskı altına alıcı bir ilaç olarak oldukça etkilidir. *Falciparum malaria* olan hastalarda akut nöbetleri ortadan kaldırır ve hastalık dirençli *P. falciparum* suşlarına bağlı değil ise enfeksiyonu tamamen tedavi eder.

Klorokin *Entamoeba histolytica* trofozitlerine karşı amebisid etkisi de mevcuttur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klorokin, hızla ve hemen hemen tamamen gastrointestinal kanaldan emilir ve verilen dozun az bir kısmı feçeste bulunur. İlacın yaklaşık %55'i plazmada bağlı olarak bulunur. Klorokin dokularda önemli miktarlarda birikir. Hayvanlarda karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde plazma konsantrasyonunun 200-700 katı kadar bulunabilir, ilaç lökositlerde de birikebilir. Buna karşın, beyin ve omurilikte plazmadaki miktarının sadece 10-30 katı miktarda bulunabilir.

Klorokin vücutta önemli derecede yıkıma uğrar. Ana metabolit idrarda görülen toplam madde miktarının dörtte birini oluşturan disetilklorokindir, karboksilik asit türevi olan bisdisetilklorokin ve diğer tanımlanmamış metabolitleri az miktarlarda bulunur. İdrarda bulunan ilacın yarısından biraz fazlası değişmemiş klorokin olabilir. Vücuttan atılım oldukça yavaştır ancak idrarın asitleştirilmesiyle artırılabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite çalışmalarında farelerde oral LD₅₀ değeri 500 mg/kg olarak saptanmıştır. Karsinojenisite, mutajenisite ve üreme toksisitesi üzerinde herhangi bir veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Povidon
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit
Opadry II85F18422 beyaz
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında kuru ve ışıktan uzak yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Al blister ambalajlarda.

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

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.

Şehit Gaffar Okkan Cad. No: 40

Gölbaşı 06830 Ankara

Tel : 0312 485 37 60

Faks : 0312 485 37 61

e-posta: keymen@keymen.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

222/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

20.05.2010