

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUNDERM Jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g jelde

Etkin madde:

İsotretinoin 0.5 mg

Eritromisin 20 mg

Yardımcı maddeler:

Butil hidroksitoluen 5 mg

Alkol (%96)..... 944,5 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Etanol kokulu açık sarı renkli yumuşak jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MUNDERM hafif-orta şiddetli akne vulgarisin topikal tedavisinde endikedir ve hem inflamasyonlu, hem de inflamasyonsuz lezyonların tedavisinde etkilidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

MUNDERM cildin temizlenmesinin ardından hastalıklı bölgeye ince bir tabaka halinde ve yaygın

bir biçimde günde 1 veya 2 defa uygulanır. Hastalara, bazı vakalarda tam terapötik etki görülebilmesi için 6-8 haftalık tedavinin gerekli olabileceği belirtilmelidir.

Akne vulgaris üzerinde yapılan klinik çalışmalarda eritromisin ve isotretinoin kombinasyonun etkililik ve güvenliliği 12 hafta ötesinde araştırılmamıştır. 12 haftalık kesintisiz kullanım ötesinde devam etmesinin faydası, artmış antimikrobiyal direnç riski dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

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

Uygulama şekli:

Haricen uygulanır. Uygulama sonrasında eller yıkanmalıdır.

Aşırı irritasyon görülürse nemlendirici kullanabilir; bu durumda uygulama sıklığı azaltılmalı veya tedavi geçici olarak kesilmelidir. İritasyon düzeldikten sonra normal uygulama sıklığına dönülebilir. İritasyon devam ederse tedavi bırakılmalıdır. Günde bir kereden az doz uygulama sıklığı için etkililik belirlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Topikal eritromisin ve isotretinoin güvenlilik ve etkililiği 12 yaşından küçük çocuklarda tespit edilmediğinden, 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda akne vulgaris görülmediğinden özel öneriler yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Topikal uygulamayı takiben eritromisin ve isotretinoinin sistemik emilimi düşük olduğundan, renal bozukluğun klinik öneme sahip bir sistemik maruziyetle sonuçlanması beklenmemektedir. Bu sebeple dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Topikal uygulamayı takiben eritromisin ve isotretinoinin sistemik Emilimi düşük olduğundan hepatik bozukluğun klinik öneme sahip bir sistemik maruziyetle sonuçlanması beklenmemektedir. Bu sebeple dozaj ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MUNDERM, içeriğindeki maddelere karşı bilinen duyarlılığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. MUNDERM akut egzama, rosacea ve perioral dermatiti olan hastalarda kullanılmamalıdır. MUNDERM gebelikte, laktasyonda ve gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ağız, göz, dudak, mukoz membranlar ve kesik cilt bölgeleri veya egzamalı cilt ile temas ettirilmemelidir. Kazara temas durumunda, bu bölge su ile iyice yıkanmalıdır. İlacın cilt kıvrımlarında birikmemesine dikkat edilmelidir. İzotretinoinin iritan yapısından dolayı, boyun gibi cildin hassas bölgelerine uygulama yaparken dikkatli olunmalıdır.

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) MUNDERM ile tedavi bırakılmalıdır.

MUNDERM güneş ışığına duyarlılıkta artışa sebep olabileceğinden, güneş ışığı ya da güneş lambalarına kasti veya uzun süreli maruz kalma önlenmeli veya en aza indirilmelidir. Güneş yanığı durumunda tedavi geçici olarak durdurulmalıdır.

Güneş ışığına maruziyet engellenemiyorsa, yeterli UVB ve UVA koruması sağlayan güneş koruyucu ürünlerin ve tedavi edilen bölgeler için koruyucu giysilerin kullanılması önerilmektedir. Bir hasta güneş yanığı olursa, bu eritromisin ve isotretinoin kombinasyonu kullanımından önce tedavi edilmelidir. Rüzgar veya soğuk gibi şiddetli hava şartları isotretinoin içeren ürünleri kullanan hastalar için daha irrite edici olabilir.

MUNDERM herhangi bir yardımcı maddeye bilinen duyarlılığı veya alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

Lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebebiyet verebilir.

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

MUNDERM 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 olarak uygulanan MUNDERM ile 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.

MUNDERM'in yanıcı yapısından ötürü, hastalar uygulama sırasında veya kullanımdan hemen sonra sigara içmemeli veya açık alev yaklaşmamalıdır.

MUNDERM butilhidroksitoluen içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebebiyet verebilir.

MUNDERM alkol içermektedir. Ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Eşzamanlı topikal antibiyotikler, ilaçlı ya da güçlü kurutma etkisi olan yıpratıcı sabun ya da temizleyiciler, yüksek konsantrasyonda alkol ve/veya sıkılaştırıcı içeren maddeler dikkatli kullanılmalıdır; kümülatif iritan etki ortaya çıkabilir. Soyucu bir madde (örneğin benzoil peroksid) içeren preparatlar kullanılırken özel dikkat gereklidir. Kombinasyon tedavisi gerekirse, ürünler günün farklı zamanlarında uygulanmalıdır (örn., biri sabah ve diğeri akşam).

Makrolid grubu antibiyotikler ve klindamisin ile çapraz direnç meydana gelebilir. MUNDERM 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/kontrasepsiyon

Eritromisin ve isotretinoinin topikal kullanımının insan fertilitesi üzerinde etkileri üzerine veri bulunmamaktadır. Ancak izotretinoinin oral kullanımı insanlarda teratojenik etkiye sahiptir.

Topikal izotretinoin güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanılmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmez.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavi ardından bir periyod süresince (yaklaşık 4 hafta) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır.

Topikal isotretinoin kullanan erkekler için özel bir kontrasepsiyon önerisi gerekli değildir.

Gebelik dönemi:

MUNDERM hamile veya hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Eritromisin

Gebe kadınlarda topikal eritromisinin kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Gebelik sırasında eritromisine sistemik maruziyet çok düşük olduğundan herhangi bir etki beklenmemektedir.

İsotretinoin

Yeni Zelanda tavşanlarına insanlardaki terapötik dozun 60 kat fazlası isotretinoin topikal olarak uygulandığı bir teratoloji çalışmasında embriyotoksisite veya teratojenisite kanıtı görülmemiştir.

Gebeliğin erken dönemlerinde topikal tretinoin (izotretinoinin bir izomeri) uygulanan toplamda 1535 kadınla gerçekleştirilen bir dizi gözlemsel çalışmada, konjenital anomaliler açısından artmış bir risk kanıtı göstermemiştir.

Topikal tretinoinin klinik kullanımı sırasında zamansal olarak ilişkili az sayıda konjenital anomali vakası bildirilmiştir. Bu vakalarda kesin bir teratojenisite paterni ve nedensellik ilişkisi tanımlanamamakla birlikte, seyrek bir doğum kusuru olan holoprosensefali (ön beynin tamamlanmamış orta hat gelişiminden kaynaklanan defektler) raporları mevcuttur. Bu etkiler tekrarlı şekilde gözlenmediğinden bu vakaların fetusa yönelik risk açısından önemi bilinmemektedir.

Oral yolla uygulanan retinoidler konjenital anomalilerle ilişkilendirilmiştir. Prospektüs bilgilerine uygun şekilde kullanıldığında, topikal yolla uygulanan izotretinoinin sistemik emilimi çok düşük düzeydedir. Bununla birlikte, aşağıda örneklendiği gibi artan sistemik maruziyete neden olabilecek faktörler mevcut olabileceğinden risk göz ardı edilemez:

- kullanılan miktar
- cilt bariyerinin bütünlüğü
- diğer ürünlerle eş zamanlı kullanım
- A vitamini içeren besin takviyelerinin alınması veya tüketilmesi

Bu nedenle topikal eritromisin ve izotretinoin kombinasyonu gebelik sırasında veya etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez. Topikal eritromisin ve izotretinoin kombinasyonu kullanan erkekler için özel bir doğum kontrol önlemi gerekli değildir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde topikal eritromisin ve isotretinoin kombinasyonu araştırılmamıştır.

Eritromisinin perkütanöz emilimi düşüktür; ancak eritromisinin topikal uygulama sonrasında anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Eritromisin oral ve parenteral uygulamayı takiben anne sütüne geçer.

MUNDERM'deki isotretinoinin perkütan absorpsiyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Fakat isotretinoinin süte geçip geçmediği bilinmediğinden emzirme döneminde MUNDERM kullanılmamalıdır.

Emzirmeyi ya da MUNDERM tedavisini bırakma kararı, çocuk için emzirmenin ve anne için tedavinin faydası dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Eritromisin ve isotretinoin kombinasyonunun araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmamıştır. MUNDERM'in advers reaksiyon profiline göre bu tip aktiviteler üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan (≥ 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).

Klinik çalışma verileri

Eritromisin ve isotretinoinin kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği hafif ila orta şiddette akne vulgaris görülen 161 hastada yapılan (40'ı eritromisin ve isotretinoinin kombinasyonu kullanmıştır)

çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu ve tek merkezli bir faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. 16-32 yaşındaki hastalar 12 hafta boyunca günde iki kez tedavi edilmiştir. Eritromisin %2 ve isotretinoin %0.05 kombinasyonu için istenmeyen etkiler aşağıda sunulmaktadır.

Deri ve deri altı dokularda görülen rahatsızlıklar

Çok yaygın: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı

Yaygın: Egzama, ekfoliyatif dermatit ve cilt kuruluğu dahil uygulama bölgesi reaksiyonları

Yukarıda bildirilen istenmeyen etkilere ilaveten, tolerabilite değerlendirmelerinde şu istenmeyen etkiler çok yaygın olarak bildirilmiştir: kuruma, eritem, pullanma, yanma ve kaşıntı (bkz. bölgesel tolerabilite bölümü). Ayrıca topikal isotretinoin ve topikal eritromisin ile yürütülen klinik çalışmalarda cilt irritasyonu çok yaygın olarak bildirilmiştir.

Bölgesel Tolerabilite

Eritromisin ve isotretinoinin kombinasyonu ile yürütülen klinik çalışma sırasında, araştırmacının çalışma ürünü uygulama bölgelerinde kuruma, eritem ve pullanma ve hastanın yanma ve kaşıntı değerlendirmeleri, 12 haftalık çalışma süresi boyunca incelenmiştir. Bölgesel deri reaksiyonları veya toleransı başlangıçta ve 4,8 ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir.

Başlangıçta, 4. haftada, 8. haftada ve tedavinin sonunda (12. haftada) bölgesel tolerans değerlendirmeleri (çalışma no. 166-GB-01, 1995).

| Semptom görülen hasta yüzdesi % | Eritromisin%2/ İsotretinoin %0.05 (N=40) | Eritromisin (%2) (N=41) | İsotretinoin (%0.05) (N=40) | Jel Bazı (Plasebo) (N=40) |
|---------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Eritem | | | | |
| Hafta 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hafta 4 | 78 | 41 | 70 | 50 |
| Hafta 8 | 53 | 37 | 68 | 43 |
| Hafta 12 | 50 | 20 | 60 | 37 |
| Pullanma | | | | |
| Hafta 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Hafta 4 | 81 | 32 | 75 | 35 |
| Hafta 8 | 47 | 43 | 65 | 37 |
| Hafta 12 | 39 | 9 | 34 | 23 |
| Kuruma | | | | |
| Hafta 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Hafta 4 | 72 | 46 | 85 | 48 |
| Hafta 8 | 64 | 57 | 73 | 46 |
| Hafta 12 | 64 | 29 | 60 | 34 |
| Yanma | | | | |
| Hafta 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hafta 4 | 66 | 28 | 69 | 28 |
| Hafta 8 | 33 | 11 | 32 | 6 |
| Hafta 12 | 28 | 14 | 23 | 14 |
| Kaşıntı | | | | |
| Hafta 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hafta 4 | 56 | 19 | 59 | 19 |
| Hafta 8 | 28 | 6 | 24 | 0 |
| Hafta 12 | 17 | 6 | 11 | 9 |

Genel olarak eritromisin ve plasebo formülasyonları, eritromisin ve isotretinoin kombinasyonları ve isotretinoinden daha iyi tolere edilmiştir. Ancak bu farklar çalışmanın seyri sırasında geri çekilme paternlerini etkilememiştir. Eritromisin ve isotretinoin kombinasyonu ve isotretinoin arasında tolerans değerlendirmeleri için herhangi bir zaman noktasında anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Eritromisin ve isotretinoin kombinasyonu formülasyonu için değerlendirilen her bir parametreye dair semptom görülen hasta insidansı genellikle zaman içerisinde azalmıştır.

Pazarlama sonrası veriler

Klinik çalışmalarda bildirilene ilaveten aşağıdaki pazarlama sonrası advers olaylar bildirilmiştir.

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

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Abdominal rahatsızlık, üst abdomen ağrısı, diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Fotosensitivite reaksiyonu, cilt renginde bozulma, ciltte hiperpigmentasyon, ciltte hipopigmentasyon, ürtiker, yüz ödemi

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

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

Şüpheli advers reaksiyonlarının 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 ; ve e-posta : tufam@titck.gov.tr; tel:0800 314 00 08 faks:0312 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).

50 g'lık topikal eritromisin ve isotretinoinin kombinasyonunun oral olarak alınması, oral isotretinoin 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik Grup: Akne için kullanılan retinoidler

ATC Kodu: D10AD54

Etki mekanizması

Eritromisin

Eritromisin, gram-negatif bakteriler için daha düşük bir boyutta olmak üzere birçok gram pozitif bakteriye karşı kapsamlı ve temelde bakteriyostatik etkiye sahip bir makrolid antibiyotiktir. Eritromisin bakteriyel ribozomun 50S alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak, aminoasitler arasında peptid bağlarının oluşmasını önler ve böylece duyarlı organizmalarda protein sentezini ve hücre üremesini inhibe eder. Organizmaya ve uygulanan doza bağlı olarak, eritromisin ya bakteriyostatik ya da bakterisidal aktivite gösterir.

Topikal olarak uygulanan eritromisin yağ foliküllerindeki yerleşik bakteri olan *Propionibacterium acnes*'i baskılar ve böylece trigliseridlerin yağ asitlerine *P. acnes* aracılı hidrolizini ve sonuçta yağ asidi oluşumunu azaltır. Eritromisin aynı zamanda *P. acnes* ilişkili enflamatuar araçların üretimi

üzerinde inhibe edici etkiler göstermiştir. Bu nedenle, doğrudan antibakteriyel etkiler ve dolaylı antienflamatuar etkilerle akne lezyonu sayısını azaltacak şekilde iş görür.

İsotretinoin

İsotretinoin all-trans-retinoik asidin 13-cis izomeridir. Yapısal ve farmakolojik olarak, epitel hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen vitamin A ile ilişkilidir. Topikal olarak uygulanan isotretinoinin:

- epidermiste mitozu uyarak
- stratum korneumda intraselüler kohezyonu azaltıp, olgun komedonları uzaklaştırarak (kapalı ve açık)
- yeni mikromedo oluşumunun baskılanması ile akne vulgarisin hiperkeratoz özelliğine karşı koyarak
- enflamatuar proses inhibisyonu ile lezyon oluşumunu önleyerek
- daha az koheziv yağ hücreleri için artmış üretime aracılık ederek - bu komedonların çıkarılmasını ve sonrasında önlenmesini teşvik eder görünmektedir.
- diğer topikal ilaçlarla eşzamanlı olarak uygulandığında perkütanöz emilimi kolaylaştırarak stereoizomeri tretionin ile benzer şekilde iş gördüğü düşünülmektedir.

İsotretinoin polimorfonükleer lökositlerin lökotrien-B4 (LTB4) ile indüklenen göçünde inhibisyonun aracılık ettiği topikal antienflamatuar etkilere sahiptir. LTB4'ün insan cildine göçü, topikal olarak uygulanan isotretinoin ile önemli ölçüde inhibe olurken, topikal tretinoin ile sadece zayıf inhibisyon görülmüştür. Bu durum, topikal tretinoin ile kıyaslandığından topikal isotretinoin ile görülen azalmış geri tepme etkisini açıklamaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Eritromisin

Eritromisinin akne vulgaris lezyonlarını azalttığı kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak, etki kısmen ilacın antibakteriyel aktivitesi ve eritromisinin antienflamatuar aktivitesinden kaynaklanıyor görünmektedir.

İsotretinoin

İsotretinoin 3 retinoik asit nükleer reseptör (RAR) alfa, beta ve gamma ve daha düşük afinite ile retinoid X reseptörleri (RXR) ve selüler retinoik asit bağlanma reseptörüne (CRABP) bağlanır.

Direnç ve çapraz direnç

Klindamisin ve eritromisin gibi monoterapi olarak kullanılan topikal antibiyotiklerle akne tedavisi, *Propionibacterium acnes*'in yanı sıra kommensal florada (örn., *S. aureus*, *S. pyogenes*) antimikrobiyal direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Eritromisin kullanımı bu organizmalarda indüklenebilir veya yapısal direnç gelişimine yol açabilir.

23S ribozomal RNA'yı kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlarının bir sonucu olarak çapraz direnç gelişebilir. Bu nokta mutasyonlarının sonucunda, eritromisine dirençli çoğu *P. acnes* suşu klindamisine çapraz dirençli hale gelebilir.

Edinilmiş direncin prevalansı, seçili organizmalar için coğrafik olarak ve zaman içerisinde değişebilir. Dirence ilişkin bölgesel bilgiler tercih edilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Çalışmalar, topikal eritromisin ve isotretinoin kombinasyon uygulamasından sistemik eritromisin ve isotretinoin emiliminin düşük olduğunu ve bu etkin maddeleri ayrı ayrı içeren bitmiş ürünlerden farklı olmadığını desteklemektedir.

Topikal olarak uygulanan jelden eritromisin, isotretinoin ve metabolitlerinin plazma düzeyleri (isotretinoin (%0.05), eritromisin (%2.0), kombinasyonda) akne hastalarında yürütülen 2 çalışmada ölçülmüştür. 12 haftalık pivotal bir çalışmanın açık, takip çalışması olan ilk çalışmada, hafif ila orta şiddette aknesi olan 24 gönüllüde 4 haftaya kadar etkin maddelerin plazma düzeyleri ölçülmüştür. Gönüllüler jelden her seferinde ortalama 0.652 ± 0.871 g uygulamıştır. İkinci çalışmaya orta şiddette ila şiddetli aknesi olan 51 gönüllü kaydedilmiş ve 4 hafta boyunca günde iki kez akne vulgaris bölgesine maksimum jel uygulamasından sonra (ortalama değer 2.087 g/ uygulama) emilim ölçülmüştür.

Her iki çalışma da, isotretinoin ve eritromisin emiliminin düşük olduğunu göstermiştir.

Topikal isotretinoin uygulamasından sistemik konsantrasyonlar 2 ng/mL'den düşüktür veya 0.5 ila 5 ng/mL'lik doğal endojen isotretinoin düzeyleri içindedir. Benzer şekilde, topikal olarak uygulanan eritromisin ciltten emilir görünmemektedir (analiz edilen hiçbir örnekten ölçülebilir düzeylerde eritromisin elde edilmemiştir). İsoetretinoin ve eritromisinin bir jel formülasyonunda birleştirilmesi, ayrı ayrı etkin maddelerin emilim özelliklerini etkilememektedir.

Dağılım:

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

Eritromisin başlıca alfa 1 asit glikoprotein olmak üzere (yaklaşık %55) plazma proteinlerine yaklaşık %65 oranında bağlıdır.

İsoetretinoin başlıca albümin olmak üzere plazma proteinlerine %99.9 oranında bağlıdır.

Metabolizma:

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 isotretinoinin metabolizmasını tarif eden çok az veri mevcuttur. İsoetretinoin sitokrom P450 enzimleri veya ciltteki diğer endojen oksidatif ajanlar ve radikaller ile metabolize edilebilir.

İnsanlarda yapılan *in vivo* çalışmalar, oral isotretinoin uygulamasını takiben insan plazmasında tanımlanan üç majör metabolitin 4-okso-isotretinoin, retinoik asit (tretinoin) ve 4-okso-retinoik asit (4-okso-tretinoin) olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar bu metabolitlerin tümünün retinoid aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar, isotretinoin metabolizmasından sorumlu majör enzimlerin P450 izoenzimleri 2C8 ve 3A4 olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Eritromisin

Eritromisin bazı ile karsinogenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Farelerde ve sıçanlarda diyetle uygulanan eritromisin stearata ilişkin karsinogenisite çalışmaları tümörjenisite kanıtı göstermemiştir.

Eritromisin bazı ile genotoksisite çalışmaları yürütülmemiştir.

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.

İsotretinoin

Tüysüz farelerde yapılan çalışmalar, 500 mg/kg'a varan doz düzeylerinde isotretionine eşzamanlı dermal maruziyetin UV ışınının tümörjenik potansiyelini artırabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmaların insanlar için anlamlı net değildir.

İsotretinoin *in vitro* Ames, kromozomal anomali ve planlanmamış DNA sentezi analizleri ve *in vivo* fare mikronükleus analizinde mutajenisite açısından negatif bulunmuştur.

Eritromisin ve isotretinoin kombinasyonu ile karsinogenisite veya genotoksisite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz

Butil hidroksitoluen (E321)

Alkol % 96

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PP kapaklı içi laklı lamine tüpte, 30 g

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

HELBA İLAÇ İÇ ve DIŞ SAN. TİC. LTD.ŞTİ.

Yenibosna Merkez Mah. 29 Ekim Cad.

İstanbul Vizyon Park A1 Plaza No:17/1

Bahçelievler/İSTANBUL

Telefon: (0 212) 465 09 46

Faks : (0 212) 465 09 47

e-mail : helba@helba.com.tr

8. **RUHSAT NUMARASI:**

2014/812

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

14.11.2014

10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**