

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERİTRETİN jel

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 g jel;

Eritromisin 40 mg (%4 a/a)

Tretinoin 0.25 mg (%0.025 a/a) içerir.

Yardımcı maddeler:

Bütildidroksitoluen 0.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Saydam açık sarı renkte, çok hafif viskoz, alkol kokulu jeldir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ERİTRETİN hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde endikedir.

İnflamasyonlu ve inflamasyonsuz lezyonların tedavisinde etkilidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ERİTRETİN'in başlangıç dozu akşamları bir defa uygulama şeklindedir. Uygulama sıklığı, hastanın gösterdiği reaksiyona bağlı olarak ayarlanır. Majör primer irritasyon durumunda, ürünün gün aşırı uygulamasına geçilir.

Herhangi bir topikal reaksiyonun olmadığı durumlarda, uygulama sıklığı günde 2 defaya çıkarılabilir. İkinci haftanın sonundan itibaren, yüksek doz başlangıç tedavisinin sonuna kadar (6 ila 12 haftalar), uygulama sıklığı ortalama günde bir defa veya inatçı irritasyon durumunda daha seyrek olur.

ERİTRETİN uygulama sıklığı, rahatsız edici irritasyon 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 irritasyon, geçici efloresans. Hastalar doz ayarlaması yapılması ve primer irritasyonun asgari düzeye indirgenmesi 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 yıkandıktan ve iyice kurutulduktan sonra, lezyonlar üzerine hafif masaj uygulayarak; gözlere, göz kapaklarına, dudaklara ve burun deliklerine temastan kaçınarak jel ince bir tabaka halinde uygulanır. Aşırı irritasyon görülürse nemlendirici kullanılabilir, bu durumda uygulama sıklığı azaltılmalı veya tedavi geçici olarak kesilmelidir. İritasyon düzeldikten sonra normal uygulama sıklığına dönülebilir. İritasyon devam ederse tedavi bırakılmalıdır.

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.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda akne vulgaris görülmediğinden özel öneriler yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

İçeriğindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

Akut egzema, rozasea, perioral dermatitis olan hastalarda, gebelerde, gebe kalmayı planlayanlarda ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.

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) ERİTRETİN 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 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 müköz membranlarda irritasyona sebebiyet verebilir.

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.

ERİTRETİN 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 ERİTRETİN 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.

ERİTRETİN yanıcı yapısından ötürü, hastalar uygulama sırasında veya kullanımdan hemen sonra sigara içmemeli veya açık aleve yaklaştırmamalıdır.

ERİTRETİN butilhidroksitoluen içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve müköz 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 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 diğ er antibiyotikler ve klindamisin ile çapraz direnç meydana gelebilir. ERİTRETİN klindamisin bileşeni ile olası antagonizmden ötürü klindamisin içeren ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

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

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

Eritromisin ve tretinoinin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

ERİTRETİN gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

ERİTRETİN hamile ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Eritromisinin emziren annelerde topikal uygulamayı takiben anne sütüne geçişi araştırılmamıştır. Emziren annelerde herhangi bir bildirim olmamıştır. Süte geçip geçmediği bilinmediğinden emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Emzirmeyi yada ERİTRETİN tedavisini bırakma kararı, çocuk için emzirmenin ve anne için tedavinin faydası dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneğ i/Fertilite

Tretinoin sistemik olarak uygulandığı zaman insanlarda teratojenite riskini artırdığı bildirilmiştir. Fakat tavşanlarda insanlardaki terapötik dozundan 60 kat fazla topikal tretinoin uygulamasının yapıldığı üreme çalış malarında 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

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ile $\leq 1/10$

Yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ile $\leq 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ile $\leq 1/1.000$

Çok seyrek $\geq 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin ediliyor).

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 deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü

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

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.

Bütildihidroksitoluen içermesi nedeniyle, kontakt egzama ve deride, gözlerde ve mukozada irritasyon riski söz konusudur.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı

Yaygın: Egzama, eksofoliyatif 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 gastric lavaj yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik 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 oluşturmazlar, böylelikle yeni akne unsurlarının oluşumu engellenmiş olur.

Tretinoin, retansiyona neden olan unsurların (açık komedonlar, mikrokistler) atılmasına yardımcı olur. Epiderminin 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 iritan 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 iritant 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 ≤ 1 mg/L ve Dirençli suşlar > 8 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)
<u>DUYARLI TÜRLER</u>	
Gram pozitif aerobik bakteriler	
<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
<i>Streptococcus B</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Streptococcus</i>	% 30 - 40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	% 35 - 70
<i>Streptococcus pyogenes</i>	% 16 - 31
Gram negatif aerobik bakteriler	
<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
Anaerobik bakteriler	
<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
<i>Diğerleri</i>	
<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
<u>ORTA DERECEDE DUYARLI TÜRLER</u>	
Gram negatif aerobik bakteriler	
<i>Haemophilus</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Neisseria gonorrhoeae.</i>	Direnç gelişmemiştir
Anaerobik bakteriler	
<i>Clostridium perfringens</i>	Direnç gelişmemiştir
<i>Diğerleri</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Direnç gelişmemiştir

DİRENÇLİ TÜRLER

Gram pozitif aerobik bakteriler

Corynebacterium jeikeium

Nocardia asteroides

Gram negatif aerobik bakteriler

Acinetobacter

Enterobacteria

Pseudomonas

Anaerobik bakteriler

Fusobacterium

Diğerleri

Mycoplasma hominis

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Çalışmalar, topikal eritromisin ve tretinoin kombinasyon uygulamasından sistemik 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 eritromisinin 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Eritromisin:

Eritromisin bazı ile karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Farelerde ve sıçanlarda diyetle uygulanan eritromisin stearata ilişkin karsinojenisite 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.

Tretinoin:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bütildidroksitoluen
Hidroksipropilselüloz
%96 Etanol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, plastik kapaklı 30 g'lık alüminyum tüplerde.

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.
Fulya Mah. Ortaklar Cad. Yonca Apt.
No: 54 Daire Kat: 1
Şişli, İstanbul, TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI

2014/429

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ