KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACNELYSE %0.025 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 g kremde;
Retinoik asit (Tretinoin) 0,25 mg

Yardımcı maddeler:

Butilhidroksitoluen (E321)	1 mg
Setil alkol	45 mg
Metil parahidroksibenzoat (E218)	1,5 mg
Propil parahidroksibenzoat (E216)	0,5 mg
Propilen glikol	200 mg
Stearil alkol	45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem
Açık sarı renkte, homojen krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ACNELYSE, komedon, papül ve püstüllerle birlikte görülen akne vulgaris tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ACNELYSE günde bir kez geceleri deri üzerine uygulanır.

Uygulama ile ciltte geçici bir sıcaklık ve batma hissi olabilir. Gerekirse, tedaviye ara verilerek veya uygulama sıklığı azaltılarak, hastanın tolere edeceği doz ayarlanabilir.

Tedavinin ilk haftalarında enflamatuar lezyonlarda artış olabilir. Bunun nedeni, ilacın lezyonlar üzerindeki etkisidir ve tolere edilebildiğinde ilacın kesilmesini gerektirmez. Ancak aşırı derecede irritasyon (kızarıklık, soyma veya rahatsızlık) oluşursa, uygulama sıklığı azaltılmalı veya tedavi geçici olarak kesilmelidir. Normal uygulama sıklığı tahriş geçtikten sonra tekrar başlatılmalıdır. Eğer tahriş devam ederse, tedavi kesilmelidir.

Tedavi sonuçları 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır, fakat tam fayda sağlanması için 6 haftadan fazla süre gerekebilir.

Lezyonlar düzelmeye başladıktan sonra ilaç, daha seyrek olarak kullanılabilir.

Uygulama şekli:

ACNELYSE yıkanmış ve iyice kurulanmış problemli cilt bölgesine ince bir tabaka halinde sürülerek parmak uçları ile narince masaj yapılmalıdır.

Hastalar ACNELYSE kremi uyguladıktan sonra ellerini yıkamalıdır.

ACNELYSE kullanan hastalar, kozmetik maddeler kullanabilir; ancak uygulama öncesinde cilt tamamen temizlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik kullanımına ait veri bulunmamaktadır.
12 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde, erişkin dozunun kullanılması önerilir.
12 yaşından küçük çocuklarda ACNELYSE kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Dozaj ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ACNELYSE, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumları
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- Gebelik planı olan kadınlar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Sadece topikal olarak kullanılmalıdır. Oftalmik, oral ve intravajinal olarak kullanılmamalıdır.
- Topikal kullanım, uygulama bölgesine iritasyona bağlı lokal eriteme ve ciltte soyulmaya, ağrı ve kurumaya neden olabilir. Lokal iritasyon aynı şiddetle devam ederse, hastalara ilacı daha seyrek kullanmaları; geçici bir süre için ara vermeleri veya tamamen bırakmaları önerilmelidir.
- Geçici karakterde ödem ve ekzema tipi intoleransa neden olabileceğinden ilk uygulamalar sırasında daha küçük bir cilt yüzeyinde uygulama denemesi yapılmalıdır, eğer bir aşırı duyarlılık reaksiyonu veya şiddetli bir iritasyon meydana gelirse tedavinin durdurulması gerekmektedir.
- Duyarlılık veya kimyasal iritasyon oluşursa, tedavi kesilmelidir.
- ACNELYSE fotoalerji öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
- ACNELYSE kullanımı sırasında, hastanın güneş ışığına maruziyeti en aza indirilmelidir. Güneş yanığı olan hastalar tamamen iyileşinceye kadar ACNELYSE kullanmamalıdır.

Ultraviyole ışığı ile temas engellenemiyorsa, güneş ışığını engelleyici ajanların kullanımı önerilmelidir.

- Fotosensitivite potansiyeli sonucu güneş yanığı için yüksek risk taşıması nedeniyle, ACNELYSE cilt kanseri olan veya aile öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- İstisnai olarak güneşe maruz kalınması halinde (örneğin deniz kenarında geçirilen bir gün) ürün bir gün önce, aynı gün ve ertesi gün kullanılmamalıdır.
- ACNELYSE, gözlere, deri altı tabakasına, burun kenarlarına, ve ağıza temas etmemelidir.
- ACNELYSE tahriş edici özelliği nedeniyle, boyun gibi cildin hassas bölgelerinde ve rosacea veya perioral dermatit bulunan hastalara uygulandığında dikkatli olunmalıdır.
- Ekzematöz deri bölgelerinde iritasyona neden olduğu bildirilmiştir; ACNELYSE'in ekzematöz cilt bölgelerine uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- Aşırı uygulama, etkinliği artırmayacağı gibi cilt tahrişi riskini de artırabilir.
- 12 yaş altındaki çocuklarda ACNELYSE kullanımı önerilmemektedir.

Bu tıbbi ürün setil alkol ve stearil alkol içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün propilen glikol içerdiğinden ciltte irritasyona neden olabilir.

Bu tıbbi ürün metil parahidroksibenzoat (E218) ve propil parahidroksibenzoat (E216) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün bütil hidroksitoluen (E321) içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve mükoz membranlarda irritasyona sebebiyet verebilir.

Cilt tahrişini azaltmaya yardımcı olmak için hastalar;

- Tedavi edilen cildi nazikçe, hafif, ilaçsız bir sabun kullanılarak yıkamalı ve cilt kuru iken kremi uygulamalıdır.
- Muamele edilen cilt çok sık yıkanmamalı veya yıkarken sertçe ovulmaktan kaçınılmalıdır.
- Rahatsız edici bir kuruluk varsa hastalar topikal bir nemlendirici kullanmalıdır.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşlik eden topikal akne tedavisinde dikkatli olunmalıdır; çünkü kümülatif bir tahriş edici etki ortaya çıkabilir. İrritasyon veya deri iltihabı oluşursa, uygulama sıklığı azaltılmalı veya tedavi geçici olarak kesilmelidir. Tahriş geçtikten sonra tedavi tekrar başlatılmalıdır. Eğer tahriş devam ederse, tedavi kesilmelidir.

Bu preparatın tahriş edici özelliği nedeniyle, astrenjan özellikteki kozmetikler gibi lokal iritasyona neden olabilecek tüm ürünlerden (parfümlü ya da alkol içeren ürünler dahil) kaçınılması önerilir.

Kortikosteroidler ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

ACNELYSE, tedavi edici sabunlar ve temizleyicilerle birlikte kullanıldığında, ürünün kurutucu etkisi artabilir.

Kükürt, rezorsin veya salisilik asit gibi maddeler içeren keratolitik ürünlerle kullanılmamalıdır.

Topikal tretinoinin etkisini azaltabileceğinden benzoil peroksit gibi oksidizan ajanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanılması düşünülüyorsa, her 2 ürün günün farklı saatlerinde uygulanmalıdır (benzoil peroksit sabah, tretinoin akşam olacak şekilde).

ACNELYSE sadece progestojen içeren oral kontraseptiflerin (mini haplar) düzeyini/etkilerini azaltabilir.

ACNELYSE topikal yolla uygulanan diğer tıbbi ürünlerin permeabilitesinde artışa neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ait hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonlara ait hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedaviye başlamadan önce gebelik testi yaptırarak gebelik durumlarını öğrenmelidirler. Eğer gebelik mevcut ise gebelik sona erene kadar tedavi ertelenmelidir. Tretinoin kullanılan süre boyunca ve tedavi bitiminden bir ay sonraki güvenilir bir ya da iki kontraseptif yöntem ile korunma önerilir.

ACNELYSE, oral kontraseptiflerin düzeyini/etkilerini azaltabilir.

Gebelik dönemi
ACNELYSE, 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
Oral yolla uygulanan retinoidlerin ve metabolitlerinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir.
Topikal uygulanan tretinoinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak oral yolla uygulanan tretinoinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle ACNELYSE emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:
Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Kaşıntı, döküntü, cilt irritasyonu, batma hissi
Yaygın: Ciltte pigmentasyon değişikliği (hipo-hiperpigmentasyon), ciltte irritasyon, ışığa duyarlılık,
Yaygın olmayan: Cilt kuruluğu, eritem, soyulma,
Seyrek: Kontakt dermatit, yaygın eritem ile birlikte kaşıntılı döküntü
Çok seyrek: Skar oluşumu

Ciltte geri dönüşlü iritasyon ortaya çıkabilir ve tedaviye ara verildiğinde ya da aralıklı uygulama yapılması ile iritasyon ortadan kalkar.

Topikal tretinoin uygulamasına bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilen yan etkiler, tedavi kesildikten 3-5 gün sonra ortadan kalkmaktadır.

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; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İlacın çok fazla sürülmesi, daha iyi ve hızlı düzelmeye neden olmaz; hatta ciltte belirgin kızarıklık ve soyulma ortaya çıkabilir. Bu nedenle önerilen doz aşılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup:
Dermatolojik ilaçlar - Akne Tedavisinde Kullanılan Topikal Retinoidler

ATC Kodu: D10AD01

Tretinoin, gen ekspresyonunu ve sonrasında protein sentezini ve epitelyal hücre büyümesi ve diferansiyasyonunu değiştirmeye neden olabilecek retinoik asit (RAR) nükleer reseptörlerinin

(RAR α,β, δ) üç üyesini aktive etmesine rağmen, tretinoinin bu klinik etkileri retinoik asit reseptörlerinin aktivasyonu ve/veya diğer mekanizmalar sonucu oluştuğu gösterilememiştir.

ACNELYSE'in bileşiminde bulunan retinoik asit (tretinoin), foliküler epitel hücrelerinin birbirine yapışmasını ve mikrokomedon oluşumunu azaltır. Tretinoin ayrıca mitotik aktiviteyi stimüle eder, foliküler epitel hücrelerin devrini artırır.

Cilt tarafından kolaylıkla kabul edilen özel bir jel bazı içinde formüle edilmiş olan ACNELYSE bu özelliklerinden ötürü;

- Ciltteki kan dolaşımını düzenler, gözeneklerin sıkışmasını sağlayarak cilt dokusunu güçlendirir.
- Kolajen üretimini stimüle eder ve cildin en üst tabakasını sıkıştırıp inceltir.
- Melanin üretimini azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Orta-şiddetli aknesi olan 12 gönüllünün tedavi edildiği açık etiketli, çok dozlu bir çalışmada birbirini izleyen 14 gün boyunca yaklaşık 4 g klindamisin (%1) ve tretinoin (%0,025) jel uygulaması sonrasında tretinoinin perkütan emilimi minimum düzeyde bulunmuştur. Tretinoin plazma konsantrasyonları uygulamayı takiben herhangi bir zaman noktasında gönüllülerin %50 ila %92'sinde alt tayin sınırından (LLOQ; 1 ng/mL) düşük ve geriye kalan gönüllülerde 1,0 - 1,6 ng/mL aralığında değişen, alt tayin sınırına yakın değerlerde gözlenmiştir. Tretinoinin 13-cis-retinoik asit ve 4-okso-13-cis-retinoik asit olan ana metabolitlerinin plazma konsantrasyonları sırasıyla 1,0 - 1,4 ng/mL ve 1,6 - 6,5 ng/mL aralığında değişmiştir.

Susuz topikal tretinoin formülasyonlarının 10 gün süre ile uygulanan tekrarlanan dozlarının % 8'inin sistemik olarak emilime uğrayabileceği bildirilmiştir. Bu oran sulu topikal tretinoin formülasyonları için % 1,41 olarak belirlenmiştir. İlaç geniş yüzeylere uygulandığında ya da uzun süre kullanıldığında emilimi artabilir.

Dağılım: Radyo-işaretli tretinoinin tek bir topikal uygulamasını takiben, kandaki retinoik asit konsantrasyonunun 2 ila 48 saat boyunca değişmediği bulunmuştur. Sistemik retinoid seviyeleri, tretinoin içeren topikal formülasyonların tek doz ya da uzun süreli tedavi olarak uygulanması sonrasında vücudun doğal endojen seviyeleri içerisinde ve değişmeden kalmaktadır.

Biyotransformasyon: Bildirilmemiştir.

Eliminasyon: Topikal olarak uygulanan tretinoin dozunun % 4,45'inin renal yol, % 1,58'inin ise safra yolu ile eliminasyona uğradığı bildirilmiştir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum: Topikal yolla uygulandığından bu bilgi mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tretinoinin karsinojenik potansiyelini belirleyen uzun süreli deneysel çalışmalar yapılmamıştır. Hayvanlarda, ultraviyole ışınları ile oluşturulan kutanöz tümör oluşumunu hızlandırdığı gösterilmekle birlikte, bu durum insanlarda gösterilmemiştir.

Karsinojenisite çalışmasında; 344 rat 32 mg/kg/gün oral isotretinoin (tretinoinin izomeri) alımını takiben kontrol grubuna göre her iki cinste 32 mg/kg/gün dozunda ve erkeklerde 8 mg/kg/gün dozunda feokromositoma insidansında artış gözlendi. Ratlarda feokromositomanın spontan oluşum oranındaki artış ile insanlarda bu tümör arasındaki ilişki belirgin değildir.

Araştırmalar, saçsız farelerde ardışık 500 mg/kg/gün dozlarına kadar isotretinoin ile dermal maruziyet ultraviyole ışınının tümör oluşturma potansiyelini artırdığını göstermiştir. İnsanlarda bu durumun ilişkisi belirgin değildir.

Tretinoinin gebelerde kullanımına dair yeterli ve kontrollü klinik araştırma mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, terapötik dozun 500 katı dozda fototoksik etki, 1000 katı dozda teratojenik etki görülmüştür.

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.

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 embriyofetal 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.

Gestasyonel 7,8 ve 9. günlerde olan hamsterlerin intakt derilerine 3 gün boyunca 10,5 mg/kg/gün dozunda uygulanan topikal tretinoin, uygulama yerinde eritem ve/veya epidermal hiperplaziye yol açmakla birlikte belirgin bir teratojenik yanıt oluşturmadı.

Gestasyonel 12. günde olan gebe ratların tıraş edilmiş sırtlarına 5 g %0,05 tretinoin uygulaması (yaklaşık 10 mg/kg dozuna tekabül etmektedir) retinoid spesifik anomalilere neden oldu (kısa humerus %9, radius eğriliği %6, sallanan kaburgalar %80). Bu doz insanlara verilen dozun 100 katı olarak tahmin edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Butilhidroksitoluen (E321)
Parafin (Vazelin Flant)
Polisorbat 60
Setil alkol
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Propil parahidroksibenzoat (E216)
Propilen glikol
Sorbitan stearat (span 60)
Stearil alkol
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^0C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kullanılmadığı zaman kapağı sıkıca kapalı tutulmalıdır. ACNELYSE krem içeriği yanıcıdır. Ateş, alev veya ısıdan uzak tutulmalıdır. ACNELYSE krem doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
0212 366 84 00
0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ