

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g geel

2. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks gramm geeli sisaldab 10 mg (1%) klindamütsiini (klindamütsiini-2-dihüdrogeenfosfaadina) ja 0,25 mg (0,025%) tretinoiini.

Muud teadaoleva toimega koostisosad:

Metüül-4-hüdroksübensoaat (E218): 1,5 mg/g (0,15%).

Propüül-4-hüdroksübensoaat (E216): 0,3 mg/g (0,03%).

Butüülhüdroksütolueen (E321): 0,2 mg/g (0,02%).

Täielik loetelu muudest koostisosadest, vt lõik 6.1.

3. Annustamisvorm

Geel.

Läbipaistev kollane geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Acnatac on näidustatud akne vulgarise paikseks raviks, kui esinevad komedoonid, papulid ja pustulid patsientidel alates 12. eluaastast (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tuleb järgida ametlikke juhiseid antibakteriaalsete ainete ja akne ravi kohta.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (≥ 12 aastat)

Kord päevas enne magamaminekut pestakse kogu nägu leebe seebiga ja kuivatatakse. Herne suurune kogus ravimit kantakse sõrmeotsale, tupsutatakse lõuale, põskedele, ninale ja otsaesisele ning hõõrutakse seejärel ettevaatlikult kogu näole.

Ravi Acnataciga ei tohiks ilma hoolika hindamiseta ületada 12 nädalat. Tuleb arvestada, et terapeutiline paranemine võib ilmneda alles mitu nädalat pärast ravi algust.

Kui Acnataci annus jääb vahele, peaks patsient ootama järgmise annuseni tavapärasel ajal.

Patsientidel ei tohiks kasutada kahekordset annust, kui eelmine annus ununes.

Kasutamine alla 12-aastastel lastel

Acnataci ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna Acnataci ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Kasutamine eakatel patsientidel (üle 65-aastased) Neerude või

Maksafunktsioon

Acnataci ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel patsientidel ei ole tõestatud.

Arvestades Clindamütsiini ja Tretinoiini madalat süsteemset ekspositsiooni pärast Acnataci paikset manustamist, ei ole oodata, et mõõdukas neeru- või maksafunktsiooni häire viiks kliiniliselt olulise süsteemse ekspositsioonini. Clindamütsiini ja Tretinoiini seerumikontsentratsioone ei ole uuritud neeru- või maksahaigusega patsientidel pärast paikset manustamist. Rasketel juhtudel tuleks otsustada individuaalselt.

Kasutusviis

Acnatac on mõeldud ainult välispidiseks (dermatoloogiliseks) kasutamiseks. Acnataci kasutamist silmadel, silmalaugudel, huultel ja ninasõõrmetes tuleks vältida. Pärast pealekandmist peaks patsient käsi pesema.

4.3 Vastunäidustused

Acnataci ei tohi kasutada:

Patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeainete Clindamütsiini ja/või Tretinoiini või mõne lõigus 6 nimetatud muu koostisosa või Linkomütsiini suhtes.

Patsientidel, kellel on piirkondlik enteriit, haavandiline koliit või teadaolev antibiootikumidega seotud koliit.

Patsientidel, kellel on isiklik või perekondlik anamnees nahavähist.

Patsientidel, kellel on anamneesis äge ekseem, rosaatsea ja perioraalne dermatiit

Patsientidel, kellel on pustuloosne ja sügav tsüstiline nodulaarne akne (Acne conglobata ja Acne fulminans)

4.4 Erilised hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Acnatac ei ole mõeldud suukaudseks, oftalmiliseks, intranasaalseks ega intravaginaalseks kasutamiseks.

Acnatac ei ole soovitatav kerge akne vulgarise raviks.

Acnataci ei tohi kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, ega fertiilses eas naistel, kui ei ole rakendatud rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.6).

Vältida tuleb kontakti suu, silmade, limaskestade ja avatud või ekseemse nahaga. Tundlikel nahapiirkondadel kasutamine peaks toimuma ettevaatlikult. Silma sattumisel loputada rohke veega.

Mõnede teiste paiksete klindamütsiini preparaatide kasutamisega on seostatud antibiootikumidega seotud koliiti (tuntud ka kui Clostridium difficile'iga seotud koliit või CDAD). On ebatõenäoline, et see esineks Acnataci puhul, kuna plasmakontsentratsioonid on määratud ja klindamütsiini perkutaanne imendumine on kliiniliselt tühine.

Pikaajalise või tugeva kõhulahtisuse või kõhukrampide korral tuleb Acnataci ravi kohe katkestada, kuna need sümptomid võivad viidata antibiootikumidega seotud koliidile. Tuleks läbi viia sobivad diagnostilised protseduurid, nagu Clostridium difficile ja toksiini määramine ning vajadusel koloskoopia, samuti kaaluda koliidi ravivõimalusi.

Soovitatust suurema koguse kasutamine või liiga sagedane kasutamine võib põhjustada punetust, põletust ja muid ebamugavusi. Tugeva ärrituse korral, eriti ravi algstaadiumis, tuleks ravi ajutiselt katkestada või vähendada kasutamise sagedust.

Acnataci tuleks atoopiaga patsientidele määrata ettevaatlikult.

Acnataci ei tohiks kasutada samaaegselt teiste paiksete preparaatidega (sealhulgas kosmeetika), kuna see võib põhjustada talumatust ja koostoimeid tretinoiiniga. Eriti ettevaatlik tuleb olla keratolüütiliste ainete, nagu väävel, salitsüülhape, bensoüülperoksiid või resortsiin ja keemilised abrasiivid, kasutamisel. Kui patsienti on ravitud selliste preparaatidega, peab nende kooriv toime olema kadunud enne Acnataci ravi alustamist.

Mõned meditsiinilised puhastusvahendid ja pesulahused on tugevalt kuivatava toimega. Neid ei tohiks kasutada patsientidel, kes saavad paikset ravi tretinoiiniga. Ettevaatlik tuleb olla

kooriva toimega seebide, seepide ja kosmeetika ning lõhnaainete või tsitrusse ekstraktide kasutamisel.

UV-kiirguse suurenenud tundlikkuse tõttu võib Acnatac geeli kasutamise ajal tekkida valgustundlikkus. Päikesevalguse käes viibimist tuleks seetõttu minimeerida ja kasutada sobivaid päikesekaitsevahendeid, mille SPF (päikesekaitsefaktor) on vähemalt 30, koos sobiva kaitseriietusega (nt müts). Päikeselambid (UV-lambid) või solaariumid tuleks ravi ajal vältida ning päikese põletuse korral tuleks seda preparaati kasutada alles pärast põletuse taandumist. Tööalaselt tugeva päikesevalguse käes viibivad ja kaasasündinud päikesevalguse tundlikkusega patsiendid peaksid olema eriti ettevaatlikud. Päikese põletuse korral tuleb Acnataci ravi katkestada, kuni rasked erüteemid ja naha koorumine on taandunud.

On teatatud juhuslikust gramnegatiivsest follikuliidist paiksete klindamütsiin 1% preparaatide kasutamise ajal. Kui see esineb, tuleks Acnataci ravi katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Klindamütsiini pikaajaline kasutamine võib viia resistentsuse ja/või mitte-tundlike nahabakterite või -seente ülemäärase kasvuni; see esineb siiski harva. Võib esineda ristresistentsus teiste antibiootikumidega, nagu linkomütsiin või erütromütsiin (vt lõik 4.5). Suukaudsete ja paiksete antibiootikumide samaaegset kasutamist tuleks vältida, eriti kui neil on erinev keemiline struktuur.

Muud koostisosad, nagu metüül-4-hüdroksübensoaat (E218) ja propüül-4-hüdroksübensoaat (E216), võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalikud hilised reaktsioonid). Muud koostisosad, nagu butüülhüdroksütolueen (E321), võivad põhjustada lokaalseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit) või ärritust silmades ja limaskestades.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatavad paiksed ravimid, meditsiinilised seebid ja nahapuhastusvahendid, millel on tugev kuivatav toime, samuti kõrge alkoholisisaldusega preparaadid ja adstringendid tuleks kasutada ettevaatlikult. Samaaegset ravi kortikosteroididega tuleks vältida.

In vitro on tõestatud antagonism erütromütsiini ja klindamütsiini vahel ning sünergism metronidasooliga; antagonismi ja sünergismi efekte on kirjeldatud aminoglükosiidide puhul ning agonistlike toimeid neuromuskulaarsete blokaatorite puhul.

Tretinoiin põhjustab suurenenud läbilaskvust teistele paiksetele ravimitele.

K-vitamiini antagonistid

Patsientidel, kes said klindamütsiini koos K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin, atsenokumarool, fluindioon), on teatatud suurenenud verehüübimisnäitajatest (PT/INR) ja/või veritsustest. Seetõttu tuleks K-vitamiini antagonistidega ravitaval patsientidel verehüübimisnäitajaid hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiliiteet, rasedus ja imetamine

Acnatac'i tohib fertiilses eas naised kasutada ainult siis, kui ravi ajal ja kuni 1 kuu pärast selle lõppu kasutatakse tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed Acnatac'i kasutamise kohta rasedatel naistel. Acnatac ei põhjustanud küülikutel reproduktiivtoksilisi toimeid paikse arengu toksilisuse uuringus (vt lõik 5.3).

Klindamütsiin

Piiratud arvu raseduste puhul, kus esines klindamütsiini kokkupuude esimesel trimestril, ei täheldatud klindamütsiini kahjulikku mõju rasedusele ega loote/vastsündinu tervisele. Klindamütsiin ei olnud teratogeenne rottide ja hiirte reproduktsiooniuuringutes, kus manustati subkutaanseid ja suukaudseid klindamütsiini annuseid (vt lõik 5.3).

Tretinoiin

Tretinoiin on süsteemselt manustatuna üldtuntud inimese teratogeen; kuid paikse manustamise andmed rasedatel on piiratud. Suukaudsed tretinoiini annused on loomadel teratogeensed ning on tõendeid embrüotoksilisuse kohta uuringutest, kus tretinoiini manustati dermaalselt (vt lõik 5.3). Acnatac'i ei tohi kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, ega naistel, kes võivad rasestuda.

Imetamine

Ei ole teada, kas tretinoiin ja klindamütsiin erituvad rinnapiima pärast Acnatac'i kasutamist. On teatatud, et klindamütsiini suukaudne ja parenteraalne manustamine viib klindamütsiini ülekandumiseni rinnapiima. On teada, et suukaudselt manustatud retinoidid ja nende metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi Acnatac'i kasutada imetavatel naistel.

Fertiilsus Klindamütsiin

Acnatac'i mõju fertiilsusele andmed puuduvad.

Reproduktsiooniuuringud rottidel ja hiirtel, kus kasutati subkutaanseid ja suukaudseid klindamütsiini annuseid, ei näidanud mingeid viiteid fertiilsuse kahjustumisele.

Tretinoiin

Süsteemselt manustatud tretinoiin kahjustab fertiilsust oluliselt. Paikse manustamise mõju inimese fertiilsusele on piiratud andmetega.

4.7 Mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele

Uuringuid autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele avalduva mõju kohta ei ole läbi viidud. On ebatõenäoline, et Acnatac-ravi mõjutaks autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa nende esinemissageduse järgi (patsientide arv, kellel on oodata kõrvaltoimete ilmnemist). Kasutatakse järgmisi kategooriaid:

Väga sage ($\geq 1/10$),

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

Aeg-ajalt ($\geq 1/1.000$ kuni $< 1/100$),

Harv ($\geq 1/10.000$ kuni $< 1/1.000$),

Väga harv ($< 1/10.000$),

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

Kliinilistes uuringutes esinevad sagedused on:

Immuunsüsteemi häired:

Harv: Ülitundlikkus

Endokriinsüsteemi häired:

Harv: Hüpotüreoidism

Närvisüsteemi häired:

Harv: Peavalu Silmahaigused:

Harv: Silmade ärritus

Seedetrakti häired:

Harv: Gastroenteriit, iiveldus

Naha ja nahaaluskoe haigused:

Aeg-ajalt: Akne, kuiv nahk, erüteem, seborröa, valgustundlikkusreaktsioonid, pruritus, nahalööve, eksfoliativne nahalööve,

Naha eksfoliatsioon, päikesepõletus

Harva: Dermatiit, herpes simplex, makulaarne lööve, nahaverejooksud, põletustunne nahal, naha depigmentatsioon, nahaärritus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: Kohalikud reaktsioonid manustamiskohas nagu: põletus, dermatiit, kuivus ja erüteem

Harva: Kohalikud reaktsioonid manustamiskohas nagu: ärritus, turse, erosioon, värvimuutus, pruritus, ketendus, kuumatunne, valu

Lapsed ja noorukid

Laste ja noorukite (12–17 aastat) osakaal ravimispetsiifiliste kõrvaltoimetega vastas kogu populatsiooni vastavale osakaalule. Kuiva naha esinemissagedus noorukitel (12–17 aastat) oli veidi kõrgem kui kogu populatsioonis.

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine

Kahtlustatavate kõrvaltoimete teatamine pärast müügiloa andmist on väga oluline. See võimaldab ravimi kasu-riski suhte pidevat jälgimist. Tervishoiutöötajaid kutsutakse üles teatama igast kahtlustatavast kõrvaltoimest riikliku teavitussüsteemi kaudu.

Austria

Terviseohutuse föderaalamet

Traisengasse 5

1200 Viin

Austria

Faks. +43 (0) 50 555 36207

Veebisait: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Üleannustamine

Acnatac geel on ette nähtud ainult paikseks kasutamiseks. Acnatac geeli liigne kasutamine võib põhjustada tugevat punetust, ketendust või muid kaebusi. Kui juhusliku või ülemäärase kasutamise tõttu on geeli liiga palju peale kantud, tuleks nägu ettevaatlikult pesta leebe seebi ja leige veega. Enne ravi jätkamist tuleks Acnatac mitmeks päevaks katkestada.

Üleannustamise korral võib Acnatac'ist paikseks manustamiseks mõeldud klindamütsiinifosfaat imenduda sellises koguses, mis on piisav süsteemsete toimete esilekutsumiseks. Võivad esineda seedetrakti kõrvaltoimed nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (vt lõik 4.4).

Juhusliku allaneelamise korral tuleb ravi läbi viia sümptomite leevendamisele suunatult. Oodata on samu kõrvaltoimeid nagu klindamütsiinil (nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja

kõhulahtisus) ja tretinoiinil (nagu teratogenees fertiilses eas naistel). Sellistel juhtudel tuleb Acnatac geel katkestada ja fertiilses eas naistel teha rasedustest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Akneravimid paikseks kasutamiseks; Klindamütsiin, kombinatsioonid ATC-kood: D10AF51
Acnatac ühendab kaks toimeainet, millel on erinevad toimemehhanismid (vt allpool).

Klindamütsiin:

Klindamütsiin on poolsünteetiline derivaat emasaine lincomütsiinist, mida toodab *Streptomyces lincolnensis* ja mis toimib peamiselt bakteriostaatilisel. Klindamütsiin seondub tundlike bakterite 50S ribosoomi alaühikutega ja takistab peptiidiketide pikenemist, häirides peptidüültransferaasi, mille tulemusena bakteriaalne valgusüntees surutakse maha.

Klindamütsiinfosfaat on in vitro inaktiivne, kuid kiire in vivo hüdrolyüsi käigus muudetakse see antibakteriaalselt aktiivseks klindamütsiiniks.

On näidatud, et klindamütsiinil on in vitro aktiivsus *Propionibacterium acnes*'e vastu, mis on patofüsioloogiline tegur, mis mõjutab *acne vulgaris*'e arengut. Klindamütsiinil on ka põletikuvastane toime akne kahjustustele.

Klindamütsiini tundlikkuse uurimise piirväärtus *P. acnes*'e jaoks, mis on grampositiivsete anaeroobide esindaja, on 4 mg/ml (Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee - EUCAST soovitatud piirväärtused).

Tretinoiin:

Paiksel tretinoiinil on nii komedolüütilised kui ka põletikuvastased omadused. Tretinoiin vähendab follikulaarsete epiteelirakkude kohesiivsust, vähendades seeläbi mikrokomedoonide teket. Lisaks stimuleerib tretinoiin folliikuli epiteeli mitoosi aktiivsust ja suurendab rakkude uuenemist, mis viib komedoonide väljutamiseni. Komedolüütiline aktiivsus on seotud folliikuli epiteeli desquamatsiooni normaliseerimisega. Tretinoiin avaldab põletikuvastast toimet Toll-Like retseptorite (TLR) kaudu.

Acnatac geelis sisalduva klindamütsiini ja tretinoiini kombinatsioonravi ei ühenda mitte ainult mõlema toimeaine individuaalseid toimeid, vaid täiendab neid ka. Kirjanduses on ka tõendeid, mis näitavad, et tretinoiin suurendab klindamütsiini penetratsiooni, kui neid kasutatakse koos. Seega on see kombinatsioonravi suunatud mitmele patogeensele tegurile: häiritud follikulaarne keratinisatsioon, *P. acnes*'e proliferatsioon, põletik ja suurenenud rasutootmine.

Acnatac'i kliiniline efektiivsus

Viidi läbi kolm randomiseeritud, topeltpimedat kliinilist uuringut, milles osales kokku 4 550 patsienti *acne vulgaris*'ega, kellel olid nii põletikulised kui ka mittepõletikulised kahjustused. Neist raviti 1 853 patsienti Acnatac geeliga, 846 tretinoiiniga, 1 428 klindamütsiinfosfaadiga ja 423 Acnatac geeli kandjaga.

Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli 20–50 põletikulist aknekahjustust (papulid ja pustulid) näol, 20–100 mittepõletikulist aknekahjustust (avatud ja suletud komedoonid) näol, kaks või vähem sõlmekest (määratletud kui põletikuline kahjustus, mille läbimõõt on 5 mm või suurem) ja ilma tsüstideta. Kahjustused loendati algtasemel ja 2., 4., 8. ja 12. nädalal.

Uuringute 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 peamised efektiivsuse mõõdikud olid: (1) põletikuliste kahjustuste arvu keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algtasemega 12. nädalal, (2) mittepõletikuliste kahjustuste arvu keskmine protsentuaalne muutus võrreldes

algtaasemega 12. nädalal, (3) kahjustuste koguarvu keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algtaasemega 12. nädalal ja (4) patsientide protsent, kes olid 12. nädalal kahjustustest vabad või peaaegu vabad, mida hinnati hindaja üldise raskusastme skoori (EGSS) alusel. Ülekaalu monoravi ees järeldati, kui kaks kolmest kahjustuste arvu muutujast ja dikotomiseeritud EGSS olid märkimisväärsed.

Ravi viidi läbi üks kord päevas 12 nädala jooksul, 12. nädalal hinnati patsiente ja loendati kahjustused.

Uuringud 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 võrdlesid Acnataci mõlema monoraviga (klindamütsiinfosfaat 1,2% geel ja tretinoiin 0,025% geel) ja platseeboga, kasutades topeltpimedat raviskeemi. Kolmas kliiniline uuring (MP1501-02) oli mõeldud Acnataci võrdlemiseks ainult klindamütsiiniga.

Tulenevalt ebaühtlasest jaotusest on kahjustuste arvu protsentuaalne muutus esitatud järgnevatel tabelitel mediaanina.

Kahjustuste arvu mediaanne protsentuaalne muutus (vähenemine) 12. nädalal					
Kahjustuse tüüp	Ravi	Uuring			Meta-analüüs
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Kõik uuringud ¹ (n=4.550)
Põletikuline	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamütsiin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoiin	42,9*	50,0*	p.t.	46,4*
	Kandjaaine	25,0*	38,9*	p.t.	32,3*
Mittepõletikuline	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamütsiin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoiin	36,2*	40,0	p.t.	37,3*
	Kandjaaine	23,0*	24,2*	p.t.	23,9*
Kokku	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamütsiin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoiin	39,6*	39,7*	p.t.	39,6*
	Vehikulaator	22,2*	25,0*	p.t.	22,8*

p-väärtused ANOVA-st järjestatud muutujatega
¹paarivõrdluse jaoks vs. tretinoiin ja vehikkel võeti arvesse andmed uuringutest 7001-G2HP06-02 ja 7001-G2HP-07-02.
 *p ≤ 0,05

Globaalne raskusaste 12. nädalal - esitatud dikotomiseeritud väärtustena

	Acnatac	Klindamütsiin	Tretinoiin	Vehikkel
ITT - puhas või peaaegu puhas*				
Edu	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Ebaõnnestumised	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Kokku	420	208	417	207
p-väärtus		0,147	0,037	<0,001
ITT - puhas või peaaegu puhas**				

Edu	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Ebaõnnestumised	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Kokku	425	218	429	216
p-väärtus		0,122	0,001	<0,001
ITT- puhas, peaaegu puhas või paranemine vähemalt 2 kraadi võrra***				
Edu	381 (38%)	318 (32%)		
Ebaõnnestumised	627 (62%)	684 (68%)		
Kokku	1008	1002		
p-väärtus		0,002		

1 puuduv väärtus arvati ravikahjustuseks

* Uuring 7001-G2HP-06-02

** Uuring 7001-G2HP-07-02

*** Uuring MP-1501-02

Lapsed ja noorukid

Protsentuaalne muutus kahjustuste arvus 12. nädalal noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat üksikutes uuringutes ja nende uuringute metaanalüüsis on toodud allpool.

Mediaanne protsentuaalne muutus (vähenemine) kahjustuste arvus 12. nädalal: noorukid					
Kahjustuse tüüp	Ravi	Uuring			Metaanalüüs
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Kõik uuringud ¹ (n = 2.915)
Põletikuline	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamütsiin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoiin	38,5*	47,3*	p.u.	40,7*
	Vehikulaator	16,7*	25,4*	p.t.	21,4*
Mittepõletikuline	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamütsiin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoiin	30,2*	36,9	p.t.	32,8*
	Vehikulaator	13,5*	13,7*	p.t.	13,5*
Kokku	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamütsiin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoiin	31,9*	38,1*	p.t.	35,6*
	Vehikel	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*

p-väärtused ANOVA-st järjestatud muutujatega
1 paarisvõrdluse jaoks vs. tretinoiin ja vehikel võeti arvesse andmeid uuringutest 7001-G2HP06-02 ja 7001-G2HP-07-02.
* p ≤ 0,05

Kuigi uuringutel ei olnud piisavalt võimsust alarühmade jaoks ja tulemused ei olnud nii ühtsed kui kahjustuste arvu muutuste puhul, tõendavad need samuti kombinatsioonipreparaadi paremust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avatud mitmekordse annustamise uuringus, kus raviti 12 patsienti mõõduka kuni raske aknega, oli tretinoiini perkutaansed imendumised pärast umbes 4 g Acnataci 14 järjestikust igapäevast manustamist minimaalsed. Tretinoiini plasmakontsentratsioonid olid 50 kuni 92% patsientidest igal ajahetkel pärast manustamist alla kvantifitseerimispiiri (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) ja ülejäänud patsientidel väärtustega vahemikus 1,0 kuni 1,6 ng/ml LLOQ lähedal. Tretinoiini peamiste metaboliitide, 13-cis-retinoehappe ja 4-oxo-13-cis-retinoehappe, plasmakontsentratsioonid olid vastavalt 1,0 kuni 1,4 ng/ml ja 1,6 kuni 6,5 ng/ml. Klindamütsiini plasmakontsentratsioonid ei ületanud üldiselt 3,5 ng/ml, välja arvatud ühel patsiendil, kelle plasmakontsentratsioon ulatus 13,1 ng/ml.

Tretinoiin

Tretinoiin esineb kehas retinooli metaboliidina ja näitab teatud määral kasvustimuleerivat A-vitamiini toimet. Esinduslikud, hästi kontrollitud kliinilised uuringud on näidanud, et paikset manustatud tretinoiin ei suurenda all-trans-retinoehappe (tretinoiini) plasmataaset. Pärast radioaktiivselt märgistatud tretinoiini ühekordset paikset manustamist jäi retinoehappe kontsentratsioon veres 2–48 tunni jooksul muutumatuks. Ei ühekordne manustamine ega pikaajaline ravi paiksete tretinoiinipreparaatidega ei muuda süsteemseid retinoiditasemeid, mis jäävad keha loomulike endogeensete tasemete vahemikku.

Klindamütsiin

Klindamütsiinfosfaat muundatakse nahas fosfataasensüümide abil tugevamaks klindamütsiini vormiks. Muundumine klindamütsiiniks on seega otsustav tegur klindamütsiinfosfaadi paikse manustamise järgses antimikroobses toimes nahakihtides.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevad prekliinilised uuringud Acnataci, klindamütsiini ja tretinoiiniga toetavad Acnataci ohutust. Acnatac

13-nädalane korduva manustamisega dermato-toksilisuse uuring miniseaga näitas, et peale kerge lokaalse ärrituse (erüteem) ei esinenud toksilisi toimeid. Kahe lokaalse talutavuse uuringu käigus küülikutel ei osutunud Acnatac geel esmaselt naha- ega silmärritavaks ning merisigadel ei ilmnenud kontaktisensibiliseerivat toimet.

Dermatoloogilises arengutoksilisuse uuringus küülikutel ei täheldatud reproduktsioonitoksilisust.

Klindamütsiin

Süsteemselt manustatud klindamütsiin ei mõjuta viljakust, paaritumisvõimet, embrüonaalset arengut ega postnataalset arengut. In vitro ja in vivo uuringud ei näidanud klindamütsiini mutageenset potentsiaali. Klindamütsiin ei olnud kantserogeenne hiirtel 2-aastases nahauuringus 1,2% klindamütsiinfosfaadiga ja 2-aastases suukaudses uuringus rottidel.

Tretinoiin

In vitro ja in vivo uuringud ei näidanud tretinoiini mutageenset potentsiaali. Tretinoiin ei olnud kantserogeenne hiirtel 2-aastases nahauuringus 0,1% tretinoiiniga (suurema tugevusega kui

Acnatac). Süsteemset kantserogeenset potentsiaali ei uuritud. Suukaudne tretinoiin oli teratogeenne rottidel, hiirtel, hamstritel, küülikutel, ahvidel ja inimestel. See mõjutab oluliselt viljakust ja peri-/postnataalset arengut. Loomadel ei olnud nahale kantud tretinoiin teratogeenne päevadoosides, mis olid mitu korda suuremad kui inimesele soovitatav päevane annus kehapiinna kohta.

6. FARMAKSEUTILISED ANDMED

6.1 Muude koostisosade loetelu puhastatud vesi,

Glütserool,
Karbomeer 981,
Metüül-4-hüdroksübensoaat (E218),
Propüül-4-hüdroksübensoaat (E216),
Polüsorbaat 80,
Naatriumedetaat,
Sidrunhape,
Butüülhüdroksütolueen (E321), trometamool.

6.2 Sobimatus Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg 18 kuud.

Pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Erilised säilitamise ettevaatusabinõud

Hoida temperatuuril mitte üle 25° C. Mitte külmutada. Hoida tuub hästi suletuna.

6.5 Mahuti tüüp ja sisu

Pakendi suurused on 30 g ja 60 g.
Mõlemad pakendid sisaldavad epoksüfenool-sisepinnaga alumiiniumtuubi ja polüetüleenist korgiga.
Võib juhtuda, et kõiki pakendi suurusi ei turustata.

6.6 Erilised ettevaatusabinõud hävitamiseks ja muud käsitlemise juhised

Erinõuded puuduvad.

7. Litsentsi omanik Meda Pharma GmbH, Viin.

8. Litsentsi number 1–31861

9. Litsentsi andmise/pikendamise kuupäev 26. märts 2013.

10. Teabe seis Oktoober 2014 Retsepti-/apteegikohustus

Retsepti- ja apteegikohustuslik, korduv väljastamine keelatud.

Transtoyou