

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g-geeli

2. Laadullinen ja määrällinen koostumus

Yksi gramma geeliä sisältää 10 mg (1 %) klindamysiiniä (klindamysiini-2-dihydrogenfosfaattina) ja 0,25 mg (0,025 %) tretinoiinia.

Muut tunnetut vaikuttavat aineet:

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

Propyyli-4-hydroksibentsoaatti (E216): 0,3 mg/g (0,03 %).

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

Täydellinen luettelo muista aineosista, katso kohta 6.1.

3. Lääkemuoto

Geeli.

Läpinäkyvä keltainen geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acnatacia käytetään akne vulgariksen paikallishoitoon, kun komedoja, papuloita ja pustuloita esiintyy yli 12-vuotiailla potilailla (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä ja aknen hoidosta on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja nuoret (≥ 12 vuotta)

Kerran päivässä ennen nukkumaanmenoa koko kasvot pestään miedolla saippualla ja kuivataan. Herneen kokoinen määrä lääkettä laitetaan sormenpäähän, taputellaan leualle, poskille, nenälle ja otsalle ja hierotaan sitten varovasti koko kasvoille.

Acnatac-hoidon kesto ei saa ylittää 12 viikkoa ilman huolellista arviointia. On huomattava, että terapeutinen parannus voi ilmetä vasta useita viikkoja hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos Acnatac-annos jää väliin, potilaan tulee odottaa seuraavaan annokseen tavanomaiseen aikaan. Potilaiden ei tule käyttää kaksinkertaista annosta, jos edellinen annos unohtui.

Käyttö alle 12-vuotiailla lapsilla

Acnatacia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska Acnatacin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

Käyttö iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) Munuaisten tai

Maksatoiminta

Acnatacin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu.

Koska Acnatacin paikallisen käytön jälkeen systeeminen altistus klindamysiinille ja tretinoiinille on vähäistä, ei ole odotettavissa, että kohtalainen munuaisten tai maksan toimintahäiriö johtaisi kliinisesti merkittävään systeemiseen altistukseen. Klindamysiinin ja tretinoiinin seerumipitoisuuksia ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla on munuais- tai maksasairaus paikallisen käytön jälkeen. Vakavissa tapauksissa tulee tehdä yksilöllinen päätös.

Käyttötapa

Acnatac on tarkoitettu ainoastaan ulkoiseen (dermatologiseen) käyttöön. Acnatacin käyttöä silmissä, silmäluomilla, huulilla ja sieraimissa tulee välttää. Levittämisen jälkeen potilaan tulee pestä kätensä.

4.3 Vasta-aiheet

Acnatacia ei saa käyttää:

- Potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttaville aineille klindamysiinille ja/tai tretinoiinille tai jollekin kohdassa 6 mainitulle muulle aineelle tai linkomysiinille.
- Potilailla, joilla on alueellinen enteriitti, haavainen paksusuolitulehdus tai tunnettu antibioottien aiheuttama koliitti.
- Potilailla, joilla on ihosyöpä omassa tai perheen anamneesissa.
- Potilailla, joilla on akuutteja ekseemoja, ruusufinniä ja perioraalista dermatiittia anamneesissa
- Potilailla, joilla on pustulaarisia ja syviä kystisiä nodulaarisia aknemuotoja (Acne conglobata ja Acne fulminans)

4.4 Erityiset varoitukset ja varotoimenpiteet käytössä

Acnatac ei ole tarkoitettu suun kautta, silmään, nenään tai emättimeen annettavaksi.

Acnatacia ei suositella lievän akne vulgariksen hoitoon.

Acnatacia ei tule käyttää raskauden aikana, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jos ehkäisytoimenpiteitä ei ole toteutettu (katso kohta 4.6).

Suun, silmien, limakalvojen sekä avoimen tai ekseemaisen ihon kosketusta tulee välttää. Käyttö herkille ihoalueille tulee tehdä varoen. Jos ainetta joutuu vahingossa silmiin, ne tulee huuhdella runsaalla vedellä.

Joidenkin muiden paikallisten klindamysiini-valmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu antibiootteihin liittyvästä koliitista (tunnetaan myös nimellä Clostridium difficile -koliitti tai CDAD). On epätodennäköistä, että tämä esiintyisi Acnatacin kanssa, koska plasmapitoisuudet on määritetty ja klindamysiinin perkutaaninen imeytyminen on kliinisesti vähäistä.

Jos esiintyy pitkäkestoista tai voimakasta ripulia tai vatsakrampeja, Acnatac-hoito tulee lopettaa välittömästi, koska nämä oireet voivat viitata antibiootteihin liittyvään koliittiin.

Sopivia diagnostisia menetelmiä, kuten Clostridium difficile -bakteerin ja toksinin määrittäminen ja tarvittaessa kolonoskopia, tulee suorittaa, ja koliitin hoitovaihtoehtoja harkita.

Suosittelua suuremman määrän käyttö tai liian tiheä käyttö voi aiheuttaa punoitusta, polttelua ja muita epä mukavuuksia. Jos esiintyy voimakasta ärsytystä, erityisesti hoidon alkuvaiheessa, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti tai käyttötiheyttä vähentää.

Acnatacia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on atooppinen taipumus.

Acnatacia ei tule käyttää samanaikaisesti muiden paikallisten valmisteiden (mukaan lukien kosmetiikka) kanssa, koska se voi aiheuttaa yhteensopimattomuutta ja yhteisvaikutuksia tretinoiinin kanssa. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä keratolyttisiä aineita, kuten rikkiä, salisyylihappoa, bentsoyyliperoksidia tai resorsiinia ja kemiallisia kuorinta-aineita. Jos potilas on saanut hoitoa tällaisilla valmisteilla, näiden aineiden kuorintavaikutuksen on annettava hävitä ennen Acnatac-hoidon aloittamista.

Jotkut lääketieteelliset puhdistusaineet ja pesuliuokset voivat olla voimakkaasti kuivattavia. Niitä ei tule käyttää potilailla, jotka saavat paikallista hoitoa tretinoiinilla. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä kuorivia saippuota, saippuota ja kosmetiikkaa sekä hajusteita tai sitrusuutteita.

Koska herkkyys UV-säteilylle on lisääntynyt, Acnatac-geelin käytön aikana voi esiintyä valoherkkyttä. Altistuminen auringonvalolle tulee siksi rajoittaa minimiin ja käyttää sopivia aurinkosuoja-aineita, joiden suojakerroin (SPF) on vähintään 30, yhdessä sopivan suojaavan vaatetuksen (esim. hatun) kanssa. Solariumit (UV-lamput) tai aurinkotuolit tulee välttää hoidon aikana, ja auringonpolttaman sattuessa tätä valmistetta tulee käyttää vasta, kun oireet ovat hävinneet. Potilaiden, joilla on ammatillisesti voimakas altistus auringonvalolle ja potilaiden, joilla on synnynnäinen auringonvalon herkkyys, tulee olla erityisen varovaisia. Jos auringonpolttama ilmenee, Acnatac-hoito tulee keskeyttää, kunnes vakavat eryteemat ja ihon kuoriutumisen ovat hävinneet.

On raportoitu satunnaisesta gramnegatiivisesta follaikuliitista paikallisten klindamysiini 1%-valmisteiden käytön aikana. Jos tämä ilmenee, Acnatac-hoito tulee lopettaa ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito.

Klindamysiinin pitkäaikainen käyttö voi johtaa resistenssiin ja/tai ei-herkkien ihobakteerien tai -sienten liialliseen kasvuun; tämä on kuitenkin harvinaista. Voi esiintyä ristiresistenssiä muiden antibioottien, kuten linkomysiinin tai erytromysiinin, kanssa (katso kohta 4.5).

Suun kautta otettavien ja paikallisten antibioottien samanaikaista käyttöä tulee välttää, erityisesti jos niiden kemiallinen rakenne on erilainen.

Muut ainesosat metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218) ja propyyliiparahydroksibentsoaatti (E216) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä reaktioita). Muu ainesosa butyylihydroksitolueeni (E321) voi aiheuttaa paikallisia ihon ärsytyksiä (esim. kosketushottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden ja muiden yhteisvaikutusten kanssa

Samanaikaisesti käytettävät paikalliset lääkkeet, lääkinnälliset saippuat ja ihonpuhdistusaineet, joilla on voimakas kuivattava vaikutus, sekä valmisteet, joissa on korkea alkoholipitoisuus ja adstringentit, tulisi käyttää varoen. Samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla tulisi välttää.

In vitro on havaittu antagonismia erytromysiinin ja klindamysiinin välillä ja synergiaa metronidatsolin kanssa; antagonisia ja synergistisiä vaikutuksia on kuvattu aminoglykosideilla ja agonistisia vaikutuksia neuromuskulaarisilla salpaajilla.

Tretinoiini aiheuttaa lisääntynyttä läpäisevyyttä muille paikallisesti käytettäville lääkkeille.

K-vitamiiniantagonistit

Potilailla, jotka saivat klindamysiiniä yhdessä K-vitamiiniantagonistien (esim. varfariini, asenokumaroli, fluindioni) kanssa, on raportoitu kohonneita veren hyytymisarvoja (PT/INR) ja/tai verenvuotoja. Veren hyytymisarvoja tulisi siksi seurata tarkasti potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Acnatacia tulisi käyttää hedelmällisessä iässä olevilla naisilla vain, jos hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan sen päättymisen jälkeen käytetään tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoa Acnatacin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Acnatac ei aiheuttanut mitään lisääntymistoksisia vaikutuksia kaniineilla tehdyssä paikallisessa kehitystoksisuustutkimuksessa (katso kohta 5.3).

Klindamysiini

Rajoitetussa määrässä raskauksia, joissa klindamysiiniä on käytetty ensimmäisen kolmanneksen aikana, ei ole havaittu klindamysiinin haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Klindamysiini ei ollut teratogeeninen rottien ja hiirien lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin subkutaanisia ja oraalisia klindamysiiniannoksia (katso kohta 5.3).

Tretinoiini

Tretinoiini on systeemisesti annettuna yleisesti tunnettu ihmisen teratogeeni; saatavilla olevat tiedot paikallisesta käytöstä raskaana olevilla naisilla ovat kuitenkin rajalliset. Suun kautta annetut tretinoiiniannokset ovat eläimillä teratogeenisia, ja on olemassa todisteita embryotoksisuudesta tutkimuksista, joissa tretinoiinia on levitetty iholle (katso kohta 5.3). Acnatacia ei tule käyttää raskauden aikana, erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana, eikä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tretinoiini ja klindamysiini rintamaitoon Acnatacin käytön jälkeen. On raportoitu, että klindamysiinin suun kautta ja parenteraalinen anto johtaa klindamysiinin erittymiseen rintamaitoon. On tiedossa, että suun kautta annetut retinoidit ja niiden metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Acnatacia ei tule käyttää imettävillä naisilla.

Hedelmällisyys Klindamysiini

Ei ole tietoa Acnatacin vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Rottien ja hiirien lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin subkutaanisia ja oraalisia klindamysiiniannoksia, ei havaittu viitteitä heikentyneestä hedelmällisyydestä.

Tretinoiini

Systeemisesti annettu tretinoiini heikentää merkittävästi hedelmällisyyttä. Paikallisen käytön vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen on vain rajallisesti tietoa.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole tehty tutkimuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista. On epätodennäköistä, että Acnatac-hoidolla olisi vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu niiden yleisyyden mukaan (potilaiden määrä, joilla haittavaikutusten esiintyminen on odotettavissa). Seuraavia luokkia käytetään:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1.000 - < 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10.000$),

Tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Kliinisten tutkimusten yleisyydet ovat:

Immuunijärjestelmän häiriöt:

Harvinainen: Yliherkkyys

Endokriiniset sairaudet:

Harvinainen: Kilpirauhasen vajaatoiminta

Hermoston häiriöt:

Harvinainen: Päänsärky Silmätaudit:

Harvinainen: Silmien ärsytys

Ruoansulatuskanavan häiriöt:

Harvinainen: Gastroenteriitti, pahoinvointi

Ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet:

Joskus: Akne, kuiva iho, eryteema, seborrea, valoherkkyysreaktiot, kutina, ihottuma, eksfoliatiivinen ihottuma,

Ihon eksfoliaatio, auringonpolttama

Harvoin: Dermatiitti, herpes simplex, makulaarinen ihottuma, ihon verenvuodot, polttava tunne iholla, ihon depigmentaatio, ihoärsytys.

Yleiset sairaudet ja antopaikan häiriöt:

Joskus: Paikalliset reaktiot antopaikassa kuten: Polttaminen, dermatiitti, kuivuus ja eryteema

Harvoin: Paikalliset reaktiot antopaikassa kuten: Ärsytys, turvotus, eroosio, värimuutokset, kutina, hilseily, kuumuuden tunne, kipu

Lapset ja nuoret

Lasten ja nuorten (12–17 vuotta) osuus lääkkeelle spesifisissä haittavaikutuksissa vastasi koko väestön osuutta. Kuivan ihon esiintyvyys nuorilla (12–17 vuotta) oli hieman korkeampi kuin koko väestössä.

Haittavaikutusepäilyjen ilmoittaminen

Haittavaikutusepäilyjen ilmoittaminen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on erittäin tärkeää.

Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisia kehoitetaan ilmoittamaan jokainen haittavaikutusepäily kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Itävalta

Liittovaltion terveys- ja turvallisuusvirasto

Traisengasse 5

1200 Wien

Itävalta

Faksi. +43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Yliannostus

Acnatac-geeli on tarkoitettu ainoastaan paikalliseen käyttöön. Liiallinen Acnatac-geelin käyttö voi aiheuttaa voimakasta punoitusta, hilseilyä tai muita oireita. Jos geeliä levitetään liikaa

vahingossa tai liian innokkaasti, kasvot tulee pestä varovasti miedolla saippualla ja haalealla vedellä. Acnatac tulee keskeyttää useiksi päiviksi ennen hoidon jatkamista. Yliannostustapauksessa paikallisesti levitetty klindamysiinifosfaatti Acnatacista voi imeytyä määrässä, joka riittää aiheuttamaan systeemisiä vaikutuksia. Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, voi esiintyä (katso kohta 4.4).

Jos geeliä niellään vahingossa, hoidon tulee olla oireenmukaista. Samoja haittavaikutuksia voidaan odottaa kuin klindamysiinin (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) ja tretinoiinin (kuten teratogeenisuus hedelmällisessä iässä olevilla naisilla) yhteydessä. Tällaisissa tapauksissa Acnatac-geeli tulee lopettaa ja hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee tehdä raskaustesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aknevalmisteet paikalliseen käyttöön; Klindamysiini, yhdistelmät
ATC-koodi: D10AF51

Acnatac yhdistää kaksi vaikuttavaa ainetta, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit (katso alla).

Klindamysiini:

Klindamysiini on puolisynteettinen johdannainen emoaineesta linkomysiini, jota tuottaa *Streptomyces lincolnensis* ja joka vaikuttaa pääasiassa bakteriostaattisesti. Klindamysiini sitoutuu herkkien bakteerien 50S ribosomaalisiin alayksiköihin ja estää peptidiketjujen pidentymistä häiritsemällä peptidylitransferaasia, mikä estää bakteerien proteiinisynteesiä. Klindamysiinifosfaatti on in vitro inaktiivinen, mutta nopean in vivo -hydrolyysin kautta aine muuttuu antibakteerisesti vaikuttavaksi klindamysiiniksi.

On osoitettu, että klindamysiinilla on in vitro -aktiivisuutta *Propionibacterium acnes* -bakteeria vastaan, joka on patofysiologinen tekijä, joka vaikuttaa akne vulgariksen kehittymiseen.

Klindamysiinilla on myös tulehdusta ehkäisevä vaikutus akneleesioihin.

Klindamysiinin herkkyuden tutkimuksen raja-arvo *P. acnes*ille, joka on grampositiivisten anaerobien edustaja, on 4 mg/ml (Euroopan antimikrobisen herkkyuden testauskomitean - EUCAST - suosittelema raja-arvo).

Tretinoiini:

Paikallisella tretinoiinilla on sekä komedolyyttisiä että tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia.

Tretinoiini vähentää follikulaaristen epiteelisolujen koheesiota, mikä vähentää mikrokomedonien muodostumista. Lisäksi tretinoiini stimuloi mitotista aktiivisuutta ja lisää follikkelepiteelin solujen vaihtuvuutta, mikä johtaa komedonien poistumiseen.

Komedolyyttinen aktiivisuus liittyy follikkelepiteelin deskvamaation normalisoitumiseen.

Tretinoiini vaikuttaa tulehdusta ehkäisevästi Toll-Like-reseptorien (TLR) kautta.

Acnatac-geelissä olevan klindamysiinin ja tretinoiinin yhdistelmähoito ei ainoastaan yhdistä molempien vaikuttavien aineiden yksittäisiä vaikutuksia, vaan täydentää niitä myös.

Kirjallisuudessa on myös todisteita siitä, että tretinoiini lisää klindamysiinin läpäisevyyttä yhteiskäytössä. Näin ollen tämä yhdistelmähoito kohdistuu useisiin patogeenisiin tekijöihin: häiriintynyt follikulaarinen keratinisaatio, *P. acnes* -bakteerin lisääntyminen, tulehdus ja lisääntynyt talintuotanto.

Acnatacin kliininen teho

On tehty kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 4 550 potilasta, joilla oli akne vulgaris sekä tulehduksellisia että ei-tulehduksellisia leesioita. Näistä 1 853 potilasta hoidettiin Acnatac-geelillä, 846 tretinoiinilla, 1 428 klindamysiinifosfaatilla ja 423 Acnatac-geelin ajoneuvolla.

Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli 20–50 tulehduksellista akneleesiota (papuloita ja pustuloita) kasvoissa, 20–100 ei-tulehduksellista akneleesiota (avoimia ja suljettuja komedoja) kasvoissa, kaksi tai vähemmän kyhmyä (määritelty tulehdukselliseksi leesioksi, jonka halkaisija on vähintään 5 mm) ja ilman kystia. Leesioita laskettiin lähtötilanteessa ja viikoilla 2, 4, 8 ja 12. Ensisijaiset tehon mittarit tutkimuksissa 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 olivat: (1) keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna tulehduksellisten leesioiden määrässä viikolla 12, (2) keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä viikolla 12, (3) keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna leesioiden kokonaismäärässä viikolla 12 ja (4) potilaiden prosenttiosuus, jotka olivat viikolla 12 vapaita tai lähes vapaita leesioista, mikä arvioitiin Evaluator's Global Severity Score (EGSS) -pisteytyksellä. Ylivoimaisuus monoterapioihin verrattuna pääteltiin, jos kaksi kolmesta leesioiden määrän muuttujasta ja dikotomisoidut EGSS olivat merkittäviä.

Hoito suoritettiin kerran päivässä 12 viikon ajan, viikolla 12 potilaat arvioitiin ja leesioiden määrä laskettiin.

Tutkimuksissa 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 verrattiin Acnatacia molempiin monoterapioihin (klindamysiinifosfaatti 1,2% geeli ja tretinoiini 0,025% geeli) ja ajoneuvoon käyttäen kaksoissokkoutettua hoitoasetelmaa. Kolmas kliininen tutkimus (MP1501-02) vertasi Acnatacia pelkkään klindamysiiniin.

Vinon jakauman vuoksi leesioiden määrän prosentuaalinen muutos esitetään seuraavissa taulukoissa mediaaniprosentuaalisena muutoksena.

Leesioiden määrän mediaaniprosentuaalinen muutos (vähennys) viikolla 12					
Leesion tyyppi	Hoito	Tutkimus			Meta-analyysi
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Kaikki tutkimukset ¹ (n=4.550)
Tulehduksellinen	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamysiini	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoiini	42,9*	50,0*	ei saatavilla	46,4*
	Ajoneuvo	25,0*	38,9*	ei saatavilla	32,3*
Ei-tulehduksellinen	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamysiini	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoiini	36,2*	40,0	ei saatavilla	37,3*
	Ajoneuvo	23,0*	24,2*	ei saatavilla	23,9*
Yhteensä	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamysiini	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoiini	39,6*	39,7*	ei	39,6*

				saatavilla	
	Ajoneuvo	22,2*	25,0*	ei saatavilla	22,8*

p-arvot ANOVA:sta järjestetyillä muuttujilla
¹parivertailua varten vs. tretinoiini ja ajoneuvo otettiin huomioon tutkimusten 7001-G2HP06-02 ja 7001-G2HP-07-02 tiedot.
 *p ≤ 0,05

Globaali vakavuusaste viikolla 12 - esitetty dikotomisoituina arvoina

	Acnatac	Klindamysiini	Tretinoiini	Ajoneuvo
ITT - puhdas tai melkein puhdas*				
Onnistuminen	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Epäonnistuminen	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Yhteensä	420	208	417	207
p-arvo		0,147	0,037	<0,001
ITT - puhdas tai melkein puhdas**				
Onnistuminen	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Epäonnistuminen	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Yhteensä	425	218	429	216
p-arvo		0,122	0,001	<0,001
ITT- puhdas, melkein puhdas tai parannus vähintään 2 astetta***				
Onnistuminen	381 (38%)	318 (32%)		
Epäonnistuminen	627 (62%)	684 (68%)		
Yhteensä	1008	1002		
p-arvo		0,002		

1 puuttuva arvo laskettiin hoidon epäonnistumiseksi

* Tutkimus 7001-G2HP-06-02

** Tutkimus 7001-G2HP-07-02

*** Tutkimus MP-1501-02

Lapset ja nuoret

Prosentuaalinen muutos leesioden määrässä viikolla 12 nuorilla, jotka ovat 12–17-vuotiaita, yksittäisissä tutkimuksissa ja näiden tutkimusten meta-analysissä on esitetty alla.

Mediaani prosentuaalinen muutos (väheneminen) leesioden määrässä viikolla 12: Nuoret					
Leesion tyyppi	Hoito	Tutkimus			Meta-analyysi
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Kaikki tutkimukset ¹ (n = 2.915)
Tulehduksellinen	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamysiini	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoiini	38,5*	47,3*	ei saatavilla	40,7*
	Ajoneuvo	16,7*	25,4*	ei saatavilla	21,4*
Ei-	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0

tulehduksellinen	Klindamysiini	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoiini	30,2*	36,9	ei saatavilla	32,8*
	Ajoneuvo	13,5*	13,7*	ei saatavilla	13,5*
Yhteensä	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamysiini	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoiini	31,9*	38,1*	ei saatavilla	35,6*
	Ajoneuvo	14,6*	14,6*	ei saatavilla	14,6*
<p>p-arvot ANOVA:sta järjestettyjen muuttujien kanssa 1 parivertailua varten vs. Tretinoiini ja ajoneuvo otettiin huomioon tutkimusten 7001-G2HP06-02 ja 7001-G2HP-07-02 tiedot. * $p \leq 0,05$</p>					

Vaikka tutkimuksilla ei ollut riittävästi voimaa alaryhmille ja tulokset eivät ole yhtä yhtenäisiä kuin leesioiden lukumäärän muutoksissa, ne osoittavat myös yhdistelmävalmisteen paremmuuden.

5.2 Farmakokineettiset ominaisuudet

Avoimessa moninkertaisannostutkimuksessa, jossa hoidettiin 12 potilasta keskivaikealla tai vaikealla aknella, tretinoiinin perkutaaninen imeytyminen oli vähäistä noin 4 g Acnatac:in päivittäisen levityksen jälkeen 14 peräkkäisenä päivänä. Tretinoiinin plasmapitoisuudet olivat 50–92 %:lla potilaista milloin tahansa annostelun jälkeen alle kvantifiointirajan (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) ja muilla potilailla pitoisuudet olivat 1,0–1,6 ng/ml LLOQ:n lähellä. Tretinoiinin päämetaboliittien, 13-cis-retinoiinihapon ja 4-oxo-13-cis-retinoiinihapon, plasmapitoisuudet olivat 1,0–1,4 ng/ml ja 1,6–6,5 ng/ml. Klindamysiinin plasmapitoisuudet eivät yleensä ylittäneet 3,5 ng/ml, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka plasmapitoisuus saavutti 13,1 ng/ml.

Tretinoiini

Tretinoiini esiintyy elimistössä retinolin metaboliittina ja osoittaa jossain määrin kasvua edistävää A-vitamiinin vaikutusta. Edustavat, hyvin kontrolloidut kliiniset tutkimukset osoittivat, että paikallisesti annettu tretinoiini ei nosta all-trans-retinoiinihapon (tretinoiini) plasmapitoisuutta. Yhden radioaktiivisesti merkityn tretinoiinin paikallisen annostelun jälkeen retinoiinihapon verenpitoisuus pysyi muuttumattomana 2–48 tunnin ajan. Kumpikaan yksittäinen annos tai pitkäaikainen hoito paikallisilla tretinoiinivalmisteilla ei muuta systeemisiä retinoidipitoisuuksia, jotka pysyvät kehon luonnollisten endogeenisten tasojen alueella.

Klindamysiini

Klindamysiinifosfaatti muuttuu ihossa fosfataasien avulla tehokkaammaksi klindamysiinin muodoksi. Muuntuminen klindamysiiniksi on siten ratkaiseva tekijä klindamysiinifosfaatin paikallisen käytön jälkeen ihokerroksissa tapahtuvassa mikrobilääkkeellisessä vaikutuksessa.

5.3 Prekliiniset turvallisuustiedot

Seuraavat prekliiniset tutkimukset Acnatacilla, klindamysiinillä ja tretinoiinilla tukevat Acnatac:in turvallisuutta. Acnatac 13 viikon toistuvan annostelun ihotoksisuustutkimus minisioilla osoitti, että lukuun ottamatta lievää paikallista ärsytystä (eryteema), ei havaittu toksisia vaikutuksia. Kahdessa paikallisessa

siedettävyytutkimuksessa kaneilla Acnatac-geeli ei osoittautunut ensisijaisesti iho- tai silmä-ärsyttäväksi, eikä marsuilla havaittu kontaktisensibilisoivaa vaikutusta. Dermatoksisuustutkimuksessa kaneilla ei havaittu lisääntymistoksisuutta.

Klindamysiini

Systeemisesti annettu klindamysiini ei vaikuta hedelmällisyyteen, parittelukykyyn, alkion kehitykseen tai postnataaliseen kehitykseen. In vitro- ja in vivo -tutkimukset eivät osoittaneet klindamysiinin mutageenista potentiaalia. Klindamysiini ei ollut karsinogeeninen hiirillä 2-vuotisessa ihotutkimuksessa 1,2 % klindamysiinifosfaatilla eikä 2-vuotisessa suun kautta annetussa tutkimuksessa rotilla.

Tretinoiini

In vitro- ja in vivo -tutkimukset eivät osoittaneet tretinoiinin mutageenista potentiaalia. Tretinoiini ei ollut karsinogeeninen hiirillä 2-vuotisessa ihotutkimuksessa 0,1 % tretinoiinilla (vahvemmassa kuin Acnatac). Systeemistä karsinogeenista potentiaalia ei tutkittu. Suun kautta annettu tretinoiini oli teratogeeninen rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, apinoilla ja ihmisillä. Se vaikuttaa merkittävästi hedelmällisyyteen ja peri-/postnataaliseen kehitykseen. Eläimillä iholle levitetty tretinoiini ei ollut teratogeeninen päivittäisillä annoksilla, jotka olivat moninkertaisesti suurempia kuin ihmiselle suositeltu päivittäinen annos kehon pinta-alaan suhteutettuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Muut aineosat puhdistettu vesi,

Glyseroli,
Karbomeeri 981,
Metyyli-4-hydroksibentsoaatti (E218),
Propyyli-4-hydroksibentsoaatti (E216),
Polysorbaatti 80,
Natriumedetaatti,
Sitruunahappo,
Butyylihydroksitolueeni (E321), trometamoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet Ei sovellettavissa.

6.3 Kesto aika 18 kuukautta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Erytiset varotoimet säilytyksessä

Älä säilytä yli 25 °C. Ei saa jäätyä. Pidä tuubi tiiviisti suljettuna.

6.5 Säiliön tyyppi ja sisältö

Pakkauskoost ovat 30 g ja 60 g.

Molemmat pakkaukset sisältävät alumiiniputken, jossa on epoksifenolisisälakka ja polyeteenistä valmistettu sulkekorkki.

Kaikkia pakkauskoost ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja käsittelyä koskevat ohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. Myyntiluvan haltija Meda Pharma GmbH, Wien.

8. Myyntiluvan numero 1–31861

9. Myyntiluvan myöntämis-/uusimispäivä
26. maaliskuuta 2013.

10. Tiedon ajankohta

Lokakuu 2014

Resepti-/apteekkivelvollisuus

Resepti- ja apteekkivelvollinen, toistuva luovutus kielletty.

Transtoyou