

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

2. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename grame gelio yra 10 mg (1%) klindamicino (kaip klindamicino-2-dihidrogenfosfato) ir 0,25 mg (0,025%) tretinoino.

Kita(s) žinoma(s) poveikį turinti(s) sudedamoji(s) dalis(-ys):

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

Propil-4-hidroksibenzoatas (E216): 0,3 mg/g (0,03%).

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

Visą kitų sudedamųjų dalių sąrašą žr. 6.1 skyriuje.

3. Farmacinė forma

Gelis.

Skaidrus geltonas gelis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Acnatac naudojamas vietiniam acne vulgaris gydymui, kai yra komedonų, papulių ir pustulių pacientams nuo 12 metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias antibakterinių medžiagų ir aknės gydymo naudojimo gaires.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji ir paaugliai (≥ 12 metų)

Kartą per dieną prieš miegą visas veidas nuplaunamas švelniu muilu ir nusausinamas. Žirnio dydžio vaisto kiekis uždedamas ant piršto galiuko, užtepamas ant smakro, skruostų, nosies ir kaktos, o tada švelniai įtrinamas į visą veidą.

Gydymas Acnatac neturėtų trukti ilgiau nei 12 savaičių be kruopštaus įvertinimo. Reikia atkreipti dėmesį, kad terapinis pagerėjimas gali būti pastebimas tik po kelių savaičių nuo gydymo pradžios.

Jei praleidžiama Acnatac dozė, pacientas turėtų laukti iki kitos dozės įprastu laiku. Pacientai neturėtų vartoti dvigubos dozės, jei pamiršo ankstesnę dozę.

Vartojimas vaikams iki 12 metų

Acnatac nerekomenduojama vartoti vaikams iki 12 metų, nes Acnatac saugumas ir veiksmingumas vaikams nėra įrodytas.

Vartojimas vyresniems pacientams (virš 65 metų) Inkstų ar

Kepenų funkcija

Acnatac saugumas ir veiksmingumas pacientams virš 65 metų nėra įrodytas.

Atsižvelgiant į mažą sistemine klindamicino ir tretinoino ekspoziciją po vietinio Acnatac vartojimo, nesitikima, kad vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas sukeltų kliniškai reikšmingą sistemine ekspoziciją. Tačiau klindamicino ir tretinoino serumo koncentracijos pacientams su inkstų ar kepenų liga po vietinio vartojimo nebuvo tirtos. Sunkiais atvejais sprendimas turėtų būti priimtas individualiai.

Vartojimo būdas

Acnatac skirtas tik išoriniam (dermatologiniam) vartojimui. Reikėtų vengti Acnatac vartojimo ant akių, vokų, lūpų ir nosies šnervių. Po užtepimo pacientas turėtų nusiplauti rankas.

4.3 Kontraindikacijos

Acnatac negalima vartoti:

Pacientams, kuriems yra žinoma padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms klindamicinui ir/arba tretinoinui arba bet kuriai iš 6 skyriuje nurodytų pagalbinių medžiagų ar linkomicinui.

Pacientams, sergantiems regioniniu enteritu, opinio kolito ar žinoma antibiotikų sukeltu kolitu.

Pacientams, kuriems yra odos vėžys asmeninėje ar šeimos istorijoje.

Pacientams, kuriems yra ūminis egzema, rožinė ir perioralinė dermatitas istorijoje

Pacientams, kuriems yra pustulinės ir gilios cistinės mazginės aknės formos (Acne conglobata ir Acne fulminans)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės vartojimui

Acnatac nėra skirtas vartoti per burną, akims, nosiai ar makščiai.

Acnatac nerekomenduojamas lengvos Acne vulgaris gydymui.

Acnatac negalima vartoti nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, taip pat vaisingo amžiaus moterims, jei nenaudojamos kontraceptinės priemonės (žr. 4.6 skyrių).

Reikia vengti kontakto su burna, akimis, gleivinėmis ir atvira ar egzemos pažeista oda.

Naudojimas jautriose odos vietose turi būti atliekamas atsargiai. Atsitiktinio kontakto su akimis atveju reikia praplauti dideliu kiekiu vandens.

Naudojant kai kuriuos kitus vietinius klindamicino preparatus, buvo pranešta apie antibiotikų sukeltą kolitą (dar vadinamą Clostridium difficile sukeltu kolitu arba CDAD). Mažai tikėtina, kad tai pasireišk vartojant Acnatac, nes buvo nustatyti plazmos lygiai ir klindamicino perkutani absorbcija kliniškai yra nereikšminga.

Jei pasireiškia ilgalaikis ar stiprus viduriavimas arba pilvo spazmai, gydymą Acnatac reikia nedelsiant nutraukti, nes šie simptomai gali rodyti antibiotikų sukeltą kolitą. Reikia atlikti tinkamus diagnostinius tyrimus, tokius kaip Clostridium difficile ir toksino nustatymas, o prireikus atlikti kolonoskopiją, taip pat apsvarstyti kolito gydymo galimybes.

Naudojant daugiau nei rekomenduojama arba per dažnai, gali atsirasti paraudimas, deginimas ir kiti nemalonūs pojūčiai. Esant stipriam dirginimui, ypač gydymo pradžioje, gydymą reikia laikinai nutraukti arba sumažinti naudojimo dažnumą.

Acnatac reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems atopija.

Acnatac neturėtų būti naudojamas kartu su kitais vietiniais preparatais (įskaitant kosmetiką), nes gali atsirasti nesuderinamumas ir sąveika su tretinoinu. Ypatingas atsargumas reikalingas naudojant keratolitines medžiagas, tokias kaip siera, salicilo rūgštis, benzoilo peroksidas ar rezorcinas, ir cheminius abrazyvus. Jei pacientas buvo gydomas tokiais preparatais, reikia palaukti, kol šių priemonių šveitimo poveikis išnyks, prieš pradėdant gydymą Acnatac.

Kai kurie medicininiai valikliai ir plovimo tirpalai turi stiprų džiovinantį poveikį. Jie neturėtų būti naudojami pacientams, kurie gauna vietinį gydymą tretinoinu. Reikia būti atsargiems naudojant muilus su šveitimo poveikiu, muilus ir kosmetiką, taip pat kvapiklius ar citrusinių vaisių ekstraktus.

Dėl padidėjusio jautrumo UV spinduliuotei, gydymo Acnatac geliu metu gali pasireikšti fotosensibilizacija. Todėl saulės šviesos poveikis turėtų būti sumažintas iki minimumo ir naudojami tinkami apsauginiai kremi nuo saulės su SPF (apsaugos nuo saulės faktorius) ne mažesniu kaip 30, kartu su tinkamais apsauginiais drabužiais (pvz., skrybėlė). Gydymo metu reikėtų vengti soliariumų (UV lempų) ar saulės vonių, o esant saulės nudegimui, šį preparatą reikėtų naudoti tik po to, kai nudegimas praeis. Pacientai, kurių profesija reikalauja didelio saulės šviesos poveikio, ir pacientai, turintys įgimtą jautrumą saulės šviesai, turėtų būti ypač atsargūs. Jei atsiranda saulės nudegimas, gydymą Acnatac reikia nutraukti, kol praeis stiprūs eritemai ir odos lupimasis.

Buvo pranešta apie retkarčiais pasitaikančią gramneigiamą folikulitą gydant vietiniais klindamicino 1% preparatais. Jei tai pasireiškia, gydymą Acnatac reikia nutraukti ir pradėti alternatyvų gydymą.

Ilgalaikis klindamicino vartojimas gali sukelti atsparumą ir/arba pernelyg didelį nejautrių odos bakterijų ar grybelių augimą; tačiau tai pasitaiko retai. Gali atsirasti kryžminis atsparumas su kitais antibiotikais, tokiais kaip linkomicinas ar eritromicinas (žr. 4.5 skyrių).

Reikėtų vengti vienu metu vartoti geriamuosius ir vietinius antibiotikus, ypač jei jie turi skirtingą cheminę struktūrą.

Kiti komponentai, tokie kaip metil-4-hidroksibenzoatas (E218) ir propil-4-hidroksibenzoatas (E216), gali sukelti alergines reakcijas (galimai uždelstas reakcijas). Kitas komponentas butilhidroksitoluenas (E321) gali sukelti vietines odos dirginimo reakcijas (pvz., kontaktinį dermatitą) arba akių ir gleivinių dirginimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos

Vienu metu naudojami vietiniai vaistai, medicininiai muilai ir odos valikliai, kurie turi stiprų džiovinantį poveikį, taip pat preparatai su dideliu alkoholio kiekiu ir sutraukikliai turėtų būti naudojami atsargiai. Vienu metu gydymo kortikosteroidais reikėtų vengti.

In vitro buvo nustatytas antagonizmas tarp eritromicino ir klindamicino bei sinergizmas su metronidazolu; antagonistiniai ir sinergistiniai efektai buvo aprašyti aminoglikozidams, o agonistiniai poveikiai - neuromuskuliniams blokatoriams.

Tretinoinas sukelia padidintą pralaidumą kitiems vietiškai naudojamiems vaistams.

Vitaminas K antagonistai

Pacientams, kurie vartoja klindamiciną kartu su vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu, acenokumaroliu, fluindionu), buvo pranešta apie padidėjusius kraujo krešėjimo rodiklius (PT/INR) ir/arba kraujavimą. Todėl pacientams, gydomiems vitamino K antagonistais, kraujo krešėjimo rodikliai turėtų būti atidžiai stebimi.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymas

Acnatac turėtų būti naudojamas vaisingo amžiaus moterims tik tuo atveju, jei gydymo metu ir iki 1 mėnesio po jo pabaigos naudojamas veiksmingas nėštumo prevencijos metodas.

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie Acnatac vartojimą nėščioms moterims. Acnatac neturėjo jokio reprodukcinio toksiškumo poveikio triušiams atliktoje vietinėje vystymosi toksiškumo studijoje (žr. 5.3 skyrių).

Klindamicinas

Ribotam skaičiui nėštumų, kai buvo ekspozicija klindamicinui pirmame trimestre, nebuvo pastebėta nepageidaujamų klindamicino poveikių nėštumui ar vaisiaus/naujagimio sveikatai. Klindamicinas nebuvo teratogeninis reprodukcijos studijose su žiurkėmis ir pelėmis, kai buvo skiriamos poodinės ir oralinės klindamicino dozės (žr. 5.3 skyrių).

Tretinoinas

Tretinoinas po sisteminio vartojimo yra gerai žinomas žmogaus teratogenas; tačiau duomenys apie vietinį vartojimą nėščioms moterims yra riboti. Oralios tretinoino dozės yra teratogeninės gyvūnams, ir yra įrodymų apie embriotoksiškumą iš studijų, kuriose tretinoinas buvo taikomas dermaliniu būdu (žr. 5.3 skyrių). Acnatac neturėtų būti naudojamas nėštumo metu, ypač pirmame trimestre, ir moterims, kurios gali pastoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tretinoinas ir klindamicinas po Acnatac vartojimo išsiskiria į motinos pieną. Pranešta, kad oralinis ir parenteralinis klindamicino vartojimas lemia klindamicino perėjimą į motinos pieną. Žinoma, kad oraliniai retinoidai ir jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Todėl Acnatac neturėtų būti naudojamas žindančioms moterims.

Vaisingumas Klindamicinas

Nėra duomenų apie vaisingumą vartojant Acnatac.

Reprodukcijos studijos su žiurkėmis ir pelėmis, naudojant poodines ir oralines klindamicino dozes, neparodė jokių vaisingumo sutrikimų.

Tretinoinas

Sisteminis tretinoino vartojimas žymiai sutrikdo vaisingumą. Duomenys apie vaisingumą po vietinio vartojimo žmonėms yra riboti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nebuvo atlikta jokių tyrimų dėl poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Mažai tikėtina, kad gydymas Acnatac turėtų kokį nors poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Šalutinis poveikis

Organų sistemų klasėse šalutinis poveikis išvardytas pagal jų dažnumą (pacientų skaičius, kuriems tikėtinas šalutinio poveikio pasireiškimas). Naudojamos šios kategorijos:

Labai dažnai ($\geq 1/10$),

Dažnai ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$),

Kartais ($\geq 1/1.000$ iki $< 1/100$),

Retai ($\geq 1/10.000$ iki $< 1/1.000$),

Labai retai ($< 1/10.000$),

Nežinomas (dažnumas negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Klinikinių tyrimų dažnumo duomenys yra:

Imuninės sistemos sutrikimai:

Retai: Padidėjęs jautrumas

Endokrininės sistemos sutrikimai:

Retai: Hipotireozė

Nervų sistemos sutrikimai:

Retai: Galvos skausmas Akių ligos:

Retai: Akių dirginimas

Virškinimo trakto sutrikimai:

Retai: Gastroenteritas, pykinimas

Odos ir poodinio audinio ligos:

Kartais: Spuogai, sausa oda, eritema, seborėja, jautrumo šviesai reakcijos, niežulys, bėrimas, eksfoliacinis bėrimas,

Odos eksfoliacija, saulės nudegimas

Retai: Dermatitas, herpes simplex, makulinis bėrimas, odos kraujavimas, deginimo pojūtis odoje, odos depigmentacija, odos dirginimas.

Bendrosios ligos ir sutrikimai vartojimo vietoje:

Kartais: Vietinės reakcijos vartojimo vietoje, tokios kaip: deginimas, dermatitas, sausumas ir eritema

Retai: Vietinės reakcijos vartojimo vietoje, tokios kaip: dirginimas, patinimas, erozija, spalvos pakitimas, niežulys, pleiskanojimas, karščio pojūtis, skausmas

Vaikai ir paaugliai

Vaikų ir paauglių (12 – 17 metų) dalis su vaistui būdingomis šalutinėmis reakcijomis atitiko atitinkamą dalį bendroje populiacijoje. Sausos odos dažnis paaugliams (12 – 17 metų) buvo šiek tiek didesnis nei bendroje populiacijoje.

Įtariamų šalutinių poveikių pranešimas

Įtariamų šalutinių poveikių pranešimas po registracijos yra labai svarbus. Tai leidžia nuolat stebėti vaisto naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai raginami pranešti apie kiekvieną įtariamą šalutinį poveikį per nacionalinę pranešimų sistemą.

Austrija

Federalinė sveikatos priežiūros saugumo tarnyba

Traisengasse 5

1200 Viena

Austrija

Faks. +43 (0) 50 555 36207

Svetainė: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Perdozavimas

Acnatac gelis skirtas tik vietiniam naudojimui. Per didelis Acnatac gelio naudojimas gali sukelti ryškų paraudimą, lupimąsi ar kitus negalavimus. Jei dėl atsitiktinio ar pernelyg uolios naudojimo gelis buvo užteptas per daug, veidą reikia atsargiai nuplauti švelniu muilu ir drungnu vandeniu. Prieš atnaujinant gydymą, Acnatac reikia nutraukti kelioms dienoms.

Perdozavimo atveju vietiškai taikomas klindamicino fosfatas iš Acnatac gali būti absorbuojamas tokiu kiekiu, kuris pakankamas sisteminiam poveikiui sukelti. Gali pasireikšti virškinimo trakto šalutiniai poveikiai, tokie kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinio nurijimo atveju gydymas turi būti simptominis. Tikėtini tokie patys šalutiniai poveikiai kaip ir vartojant klindamiciną (pvz., pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) ir tretinoiną (pvz., teratogenezė vaisingo amžiaus moterims). Tokiais atvejais Acnatac gelis turi būti nutrauktas, o vaisingo amžiaus moterims atliktas nėštumo testas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Vaistai nuo aknės vietiniam naudojimui; Klindamicinas, deriniai ATC kodas: D10AF51

Acnatac sujungia dvi veikliąsias medžiagas, kurios turi skirtingus veikimo mechanizmus (žr. žemiau).

Klindamicinas:

Klindamicinas yra pusiau sintetinis lincomicino darinys, kurį gamina *Streptomyces lincolnsis* ir kuris daugiausia veikia bakteriostatiškai. Klindamicinas jungiasi prie jautrių bakterijų 50S ribosominių subvienetų ir trukdo peptidų grandinių pailgėjimui, sutrikdydamas peptidiltransferą, taip slopindamas bakterijų baltymų sintezę. Klindamicino fosfatas in vitro yra neaktyvus, tačiau greitai in vivo hidrolizuojamas į antibakteriškai veiksmingą klindamiciną. Įrodyta, kad klindamicinas turi in vitro aktyvumą prieš *Propionibacterium acnes*, patofiziologinį veiksnį, kuris veikia *Acne vulgaris* vystymąsi. Klindamicinas taip pat turi priešūždegiminį poveikį aknės pažeidimams.

Klindamicino jautrumo *P. acnes*, kaip gramteigiamų anaerobų atstovui, tyrimo ribinė vertė yra 4 mg/ml (Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto - EUCAST rekomenduojamos ribinės vertės).

Tretinoinas:

Vietinis tretinoinas turi tiek komedolitinių, tiek priešūždegiminių savybių. Tretinoinas mažina folikulinį epitelio ląstelių sanglaudą, taip sumažindamas mikrokomedonų susidarymą. Be to, tretinoinas stimuliuoja mitotinį aktyvumą ir padidina folikulinio epitelio ląstelių apykaitą, taip skatindamas komedonų pašalinimą. Komedolitinis aktyvumas susijęs su folikulinio epitelio desquamacijos normalizavimu. Tretinoinas turi priešūždegiminį poveikį per Toll-Like receptorius (TLR).

Kombinuota terapija su Acnatac gelyje esančiu klindamicinu ir tretinoinu ne tik sujungia abiejų veikliųjų medžiagų poveikį, bet ir papildo jį. Taip pat yra literatūros įrodymų, kad tretinoinas, vartojamas kartu, padidina klindamicino prasiskverbimą. Taigi ši kombinuota terapija nukreipta į kelis patogeninius veiksnius: sutrikusią folikulinę keratinizaciją, *P. acnes* proliferaciją, uždegimą ir padidėjusią riebalų gamybą.

Klinikinis Acnatac veiksmingumas

Buvo atlikti trys atsitiktinių imčių, dvigubai akli klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo iš viso 4 550 pacientų, sergančių *Acne vulgaris* su tiek uždegiminiais, tiek neuždegiminiais pažeidimais. Iš jų 1 853 pacientai buvo gydomi Acnatac geliu, 846 tretinoinu, 1 428 klindamicino fosfatu ir 423 Acnatac gelio nešikliu.

Buvo įtraukti pacientai, turintys 20 – 50 uždegiminių aknės pažeidimų (papulės ir pustulės) veide, 20 – 100 neuždegiminių aknės pažeidimų (atviri ir uždari komedonai) veide, du ar mažiau mazgelių (apibrėžti kaip uždegiminiai pažeidimai, kurių skersmuo yra 5 mm ar didesnis) ir be cistų. Pažeidimai buvo skaičiuojami kaip pradinė būklė ir 2, 4, 8 ir 12 savaitėmis.

Pagrindiniai 7001.G2HP-06-02 ir 7001.G2HP-07-02 tyrimų veiksmingumo matavimai buvo: (1) vidutinis procentinis pokytis, palyginti su pradiniu, uždegiminių pažeidimų skaičiumi 12 savaitę, (2) vidutinis procentinis pokytis, palyginti su pradiniu, neuždegiminių pažeidimų skaičiumi 12 savaitę, (3) vidutinis procentinis pokytis, palyginti su pradiniu, bendru pažeidimų skaičiumi 12 savaitę ir (4) pacientų procentas, kurie 12 savaitę buvo be pažeidimų arba beveik be jų, vertinant pagal vertintojo bendro sunkumo skalę (EGSS). Buvo daroma išvada apie pranašumą prieš monoterapijas, jei dvi iš trijų pažeidimų skaičiaus kintamųjų ir dichotomizuoti EGSS buvo reikšmingi.

Gydymas buvo atliekamas kartą per dieną 12 savaičių, 12 savaitę pacientai buvo įvertinti ir pažeidimai suskaičiuoti.

7001.G2HP-06-02 ir 7001.G2HP-07-02 tyrimai lygino Acnatac su abiem monoterapijomis (klindamicino fosfatas 1,2% gelis ir tretinoinas 0,025% gelis) ir transportine medžiaga, naudojant dvigubai aklą gydymo schemą. Trečiasis klinikinis tyrimas (MP1501-02) buvo skirtas Acnatac palyginimui su vien klindamicinu.

Dėl asimetrinio pasiskirstymo pažeidimų skaičiaus procentinis pokytis pateikiamas kaip medianinis procentinis pokytis toliau pateiktose lentelėse.

Medianinis procentinis pažeidimų skaičiaus pokytis (sumažėjimas) 12 savaitę					
Pažeidimų tipas	Gydymas	Tyrimas			Metaanalizė
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Visi tyrimai ¹ (n=4.550)
Uždegiminis	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamicinas	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoinas	42,9*	50,0*	n.d.	46,4*
	Transporto priemonė	25,0*	38,9*	n.d.	32,3*
Neuždegiminis	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamicinas	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoinas	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Transporto priemonė	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Iš viso	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamicinas	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoinas	39,6*	39,7*	n.d.	39,6*
	Transporto priemonė	22,2*	25,0*	n.d.	22,8*

p-reikšmės iš ANOVA su ranginiais kintamaisiais
¹poriniam palyginimui su tretinoinu ir nešikliu buvo atsižvelgta į duomenis iš tyrimų 7001-G2HP06-02 ir 7001-G2HP-07-02.
 *p ≤ 0,05

Bendras sunkumo laipsnis 12 savaitę - pateiktas kaip dichotominės vertės

	Acnatac	Klindamicinas	Tretinoinas	Nešiklis
ITT - švarus arba beveik švarus*				
Sėkmė	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Nesėkmė	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)

Bendrai	420	208	417	207
p-vertė		0,147	0,037	<0,001
ITT - grynas arba beveik grynas**				
Sėkmė	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Nesėkmė	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Bendrai	425	218	429	216
p-vertė		0,122	0,001	<0,001
ITT - grynas, beveik grynas arba pagerėjimas bent 2 laipsniais***				
Sėkmė	381 (38%)	318 (32%)		
Nesėkmė	627 (62%)	684 (68%)		
Bendrai	1008	1002		
p-vertė		0,002		

1 trūkstama vertė buvo laikoma terapijos nesėkmė

* Tyrimas 7001-G2HP-06-02

** Tyrimas 7001-G2HP-07-02

*** Tyrimas MP-1501-02

Vaikai ir paaugliai

Procentinis pažeidimų skaičiaus pokytis 12 savaitę paaugliams nuo 12 iki 17 metų atskirose studijose ir šių studijų metaanalizėje pateikiamas toliau.

Mediana procentinio pokyčio (sumažėjimo) pažeidimų skaičiaus 12 savaitę: paaugliai					
Pažeidimų tipas	Gydymas	Tyrimas			Metaanalizė
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Visi tyrimai ¹ (n = 2.915)
Uždegiminis	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamicinas	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoinas	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Nešiklis	16,7*	25,4*	n.d.	21,4*
Nesužalojantis	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamicinas	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoinas	30,2*	36,9	n.d.	32,8*
	Nešiklis	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Bendra	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamicinas	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoinas	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Transporto priemonė	14,6*	14,6*	n.d.	14,6*

p reikšmės iš ANOVA su ranginiais kintamaisiais
 1 poriniam palyginimui su tretinoinu ir transporto priemone buvo atsižvelgta į duomenis iš tyrimų 7001-G2HP06-02 ir 7001-G2HP-07-02.
 * p ≤ 0,05

Nors tyrimai neturėjo pakankamos galios pogrupių analizei ir rezultatai nėra tokie vienodi kaip pažeidimų skaičiaus pokyčiai, jie taip pat įrodo kombinuoto preparato pranašumą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atvirojo tipo daugiadoziniame tyrime, kuriame dalyvavo 12 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia akne, perkutaniška tretinoino absorbcija po 14 iš eilės kasdieninių maždaug 4 g Acnatac aplikacijų buvo minimali. Tretinoino koncentracijos plazmoje buvo 50–92% pacientų bet kurio metu po vartojimo žemiau apatinės kiekybinės ribos (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml), o likusių pacientų koncentracijos buvo tarp 1,0 ir 1,6 ng/ml, arti LLOQ. Pagrindinių tretinoino metabolitų, 13-cis-retinoinės rūgšties ir 4-oxo-13-cis-retinoinės rūgšties, koncentracijos plazmoje buvo 1,0–1,4 ng/ml ir 1,6–6,5 ng/ml. Klindamicino koncentracijos plazmoje paprastai neviršijo 3,5 ng/ml, išskyrus vieną pacientą, kurio koncentracija pasiekė 13,1 ng/ml.

Tretinoinas

Tretinoinas organizme atsiranda kaip retinolio metabolitas ir tam tikru laipsniu rodo augimą skatinantį vitamino A poveikį. Reprezentatyvūs, gerai kontroliuojami klinikiniai tyrimai parodė, kad lokaliai vartojamas tretinoinas nepadidina plazmos all-trans-retinoinės rūgšties (tretinoino) lygio. Po vienkartinės lokalinės radioaktyviai pažymėto tretinoino aplikacijos retinoinės rūgšties koncentracija kraujyje per 2–48 valandas nepakito. Nei vienkartinis, nei ilgalaikis gydymas lokalinėmis tretinoino formomis nekeičia sisteminių retinoidų lygių, kurie išlieka natūralių endogeninių organizmo lygių ribose.

Klindamicinas

Klindamicino fosfatas odoje fosfatazių pagalba paverčiamas į stipresnę klindamicino formą. Todėl klindamicino pavertimas yra lemiamas veiksnys antimikrobinio poveikio odos sluoksniuose po lokalinio klindamicino fosfato naudojimo.

5.3 Iki klinikiniai saugumo duomenys

Šie ikiklinikiniai tyrimai su Acnatac, klindamicinu ir tretinoinu patvirtina Acnatac saugumą.

Acnatac

13 savaičių derminis toksiškumo tyrimas su pakartotiniu vartojimu miniatiūrinuose kiauliuose parodė, kad, išskyrus lengvą vietinį dirginimą (eritemą), toksinio poveikio nebuvo. Dviejuose vietinio toleravimo tyrimuose su triušiais Acnatac gelis nebuvo pirminis odos ar akių dirgiklis, ir jokių kontaktinio jautrumo požymių jūrų kiaulytėse nebuvo pastebėta.

Dermalinio vystymosi toksiškumo tyrime su triušiais reprodukcinis toksiškumas nenustatytas.

Klindamicinas

Sistemiškai vartojamas klindamicinas neturi įtakos vaisingumui, poravimosi gebėjimui, embriono vystymuisi ar postnataliniam vystymuisi. In vitro ir in vivo tyrimai neparodė klindamicino mutageninio potencialo. Klindamicinas nebuvo kancerogeniškas pelėms 2 metų odos tyrime su 1,2% klindamicino fosfatu ir 2 metų oraliniame tyrime su žiurkėmis.

Tretinoinas

In vitro ir in vivo tyrimai neparodė tretinoino mutageninio potencialo. Tretinoinas nebuvo kancerogeniškas pelėms 2 metų odos tyrime su 0,1% tretinoinu (didesnė koncentracija nei Acnatac). Sisteminio kancerogeninio potencialo nebuvo tirta. Oralinis tretinoinas buvo teratogeniškas žiurkėms, pelėms, žiurkėnams, triušiams, beždžionėms ir žmonėms. Jis žymiai veikia vaisingumą ir peri/postnatalinį vystymąsi. Gyvūnams dermaliai taikytas tretinoinas

nebuvo teratogeniškas dienos dozėmis, kurios buvo daug kartų didesnės nei rekomenduojama žmogui, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Kitų sudedamųjų dalių sąrašas išgrynintas vanduo,

Glicerolis,
Karbomeras 981,
Metil-4-hidroksibenzoatas (E218),
Propil-4-hidroksibenzoatas (E216),
Polisorbatas 80,
Natrio edetatas,
Citrinų rūgštis,
Butilhidroksitoluenas (E321), trometamolis.

6.2 Nesuderinamumai Netinka.

6.3 Tinkamumo laikas 18 mėnesių.

Po pirmojo atidarymo: 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo atsargumo priemonės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje. Neužšaldyti. Tubele laikyti gerai uždarytą.

6.5 Talpyklės tipas ir turinys

Pakuotės dydžiai yra 30 g ir 60 g.
Abi pakuotės turi aliuminio tūbelę su epoksifenolio vidiniu laku ir polietileno užsukamu dangteliu.

Gali būti, kad ne visos pakuotės bus pateiktos į rinką.

6.6 Specialios atsargumo priemonės šalinimui ir kiti naudojimo nurodymai

Jokių ypatingų reikalavimų.

7. Leidimo turėtojas Meda Pharma GmbH, Viena.

8. Leidimo numeris 1–31861

9. Leidimo suteikimo/pratęsimo data
2013 m. kovo 26 d.

10. Informacijos atnaujinimo data
2014 m. spalio
Recepto ir vaistinės prievolė
Receptinis ir vaistinės prievolė, pakartotinis išdavimas draudžiamas.