

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tactuo 0,1 % / 2,5 % geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää:

Adapaleenia 1 mg (0,1 %)

Bentsoyyliperoksidia 25 mg (2,5 %)

Apuaine: Propyleeniglykoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai hyvin haalean keltainen läpinäkymätön geeli.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Acne vulgariksen* paikallishoitoon, silloin kun siihen liittyy komedoita, papuloita ja pustuloita (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tactuoa levitetään puhtaalle ja kuivalle iholle koko aknealueelle kerran päivässä illalla. Geeliä levitetään sormenpäillä ohueksi kalvoksi välttämällä silmiä ja huulia (ks. kohta 4.4)

Jos ärsytystä ilmenee, potilasta tulee neuvoa käyttämään ei-komedogeenisiä kosteusvoiteita, käyttämään lääkettä harvemmin (esim. joka toinen päivä), keskeyttämään hoito väliaikaisesti tai lopettamaan hoito kokonaan.

Lääkärin tulee päättää hoidon kesto kliinisen tilan perusteella. Kliinisen paranemisen ensimmäiset merkit ilmaantuvat yleensä 1-4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tactuon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tactuo-geeliä ei tule levittää vaurioituneelle, joko rikkoutuneelle (haavat tai hiertymät) tai ihottumaiselle, iholle.

Tactuoa ei saa joutua silmiin, suuhun, sieraimiin tai limakalvoille. Jos valmistetta joutuu silmään, silmä on pestävä välittömästi lämpimällä vedellä.

Tämä valmiste sisältää propyleeniglykolia (E1520), joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

Jos ilmenee reaktio, joka viittaa herkkyyteen mille tahansa valmisteeseen aineelle, Tactuon käyttö tulee lopettaa.

Liiallista altistumista auringonvalolle tai UV-säteilylle tulee välttää.

Tactuo ei saa joutua kosketuksiin värillisten materiaalien kanssa, kuten esimerkiksi hiusten tai värjättyjen kankaiden kanssa, koska se saattaa vaalentaa niitä tai poistaa niistä värejä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aikaisemman kokemuksen mukaan adapaleenilla tai bentsoyyliperoksidilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden, mahdollisesti iholle annettavien ja samanaikaisesti Tactuon kanssa käytettävien lääkevalmisteiden kanssa. Kuitenkaan muita retinoideja tai bentsoyyliperoksidia tai näiden kanssa samalla tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos käytetään deskvamatiivisia, ärsyttäviä tai kuivattavia kosmeettisia aineita, sillä ne voivat lisätä ärsytystä Tactuon kanssa samanaikaisesti käytettynä.

Adapaleenin imeytyminen ihmisen ihon läpi on vähäistä (ks. kohta 5.2), minkä takia yhteisvaikutukset systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä ja lääkeaine metaboloituu kokonaan bentsoehapoksi, joka eliminoituu nopeasti. Tämän vuoksi bentsoehapon yhteisvaikutukset systeemisten lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla suun kautta annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Kliiniset kokemukset adapaleenin ja bentsoyyliperoksidin paikallisesta annosta raskauden aikana ovat rajalliset, mutta saatavilla olevat muutamat tiedot eivät viittaa haitallisiin vaikutuksiin potilaille, jotka ovat altistuneet raskauden varhaisessa vaiheessa.

Koska tietoa on saatavilla vain rajallisesti ja koska adapaleenin ihonläpäisy hyvin vähäisessä määrin on mahdollista, Tactuoa ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos odottamaton raskaus ilmenee, hoito tulee lopettaa.

##### Imetys:

Tutkimuksia Tactuo-geelin (adapaleeni/bentsoyyliperoksidi) kulkeutumisesta eläimen tai ihmisen maitoon iholle annon jälkeen ei ole tehty.

Vaikutuksia rintalapseen ei odoteta esiintyvän, koska imettävän naisen systeeminen altistus Tactuolle on mitätön. Tactuoa voidaan käyttää imetyksen aikana.

Jotta lapsi ei joutuisi kosketuksiin Tactuo-geelin kanssa, Tactuon levittämistä rintakehän alueelle tulee välttää.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tactuo voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia antopaikassa:

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): kuiva iho, kosketusihottuma (ärsytys), polttelu ja ihoärsytys.

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): kutina ja auringonpolttama.

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): allerginen kosketusihottuma, kasvojen turvotus.

Jos ihoärsytystä ilmenee Tactuon levittämisen jälkeen, se on yleensä lievää tai kohtalaista, ja paikalliset merkit ja oireet (punoitus, kuivuus, hilseily, polttelu ja ihon kipu (ihon pistely)) ovat pahimmillaan ensimmäisen viikon aikana ja sitten lievenevät itsestään.

## 4.9 Yliannostus

Tactuo on tarkoitettu käytettäväksi vain kerran päivässä iholle.

Jos valmistetta niellään vahingossa, asianmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D10A Ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet  
ATC-koodi: D10AD53.

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset:

Tactuossa on kaksi vaikuttavaa ainetta, joilla on erilaiset, mutta toisiaan täydentävät, vaikutusmekanismit.

*Adapaleeni:* Adapaleeni on kemiallisesti stabiili naftoehapon johdannainen, jolla on retinoidien kaltainen vaikutus. Biokemialliset ja farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni vaikuttaa *acne vulgariksen* patogeneesiin: se moduloi voimakkaasti solujen erilaistumista ja keratinisaatiota, ja sillä on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Adapaleeni sitoutuu spesifisiin retinoiinihappotumareseptoreihin. Tämänhetkiset tiedot viittaavat siihen, että iholle käytetty adapaleeni normalisoi follikkeliepiteelisolujen erilaistumista, mikä vähentää mikrokomedoiden muodostumista. Adapaleeni estää ihmisen liuskatumaisten leukosyyttien kemotaktisia ja kemokineettisiä vasteita *in vitro* -tutkimusmalleissa. Se estää myös arakidonihapon metaboloitumista tulehduksen välittäjäaineiksi. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että adapaleeni estää AP-1-transkriptiotekijöitä ja Tollin kaltaisten reseptoreiden (TLR) 2 ilmentymistä. Tämä viittaa siihen, että adapaleeni vähentää aknen soluvälitteistä tulehduksellista komponenttia.

*Bentsoyyliperoksidi:* bentsoyyliperoksidin on osoitettu olevan antimikrobinen, ja akneihon hiusfollikkeleissa epätavallisen runsaasti esiintyvä *Propionibacterium acnes* on sille erityisen herkkä. Lisäksi bentsoyyliperoksidilla on havaittu eksfoliativisia ja keratolyttisiä ominaisuuksia. Bentsoyyliperoksidi on myös sebostaattinen; se ehkäisee akneen liittyvää liiallista talin eritystä.

#### Tactuon kliininen tehokkuus:

Tactuon turvallisuus ja tehokkuus *acne vulgariksen* hoidossa kerran päivässä annostelulla arvioitiin kahdessa samantyyppisessä kliinisessä 12 viikon kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa Tactuoa verrattiin sen yksittäisiin aktiivisiin komponentteihin, adapaleeniin ja bentsoyyliperoksidiin, sekä vehikkeliin aknepotilailla. Tutkimuksiin 1 ja 2 osallistui yhteensä 2185 potilasta. Miesten osuus näissä kahdessa tutkimuksessa oli noin 49 % ja naisten osuus 51 %. Potilaat olivat iältään vähintään 12

vuotta (keskimääräinen ikä: 18,3 vuotta; vaihteluväli 12-50) ja lähtötasolla heillä esiintyi 20-50 tulehduksellista leesiota ja 30-100 ei-tulehduksellista leesiota. Potilaat käsitelivät kasvot ja muut aknealueet kerran päivässä iltaisin.

Tehokkuuskriteerit olivat:

- 1) Onnistumisprosentti, niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka luokiteltiin 'Parantuneiksi' tai 'Lähes parantuneiksi' viikolla 12 yleisarvioinnin (Investigators's Global Assessmentin) perusteella;
- 2) Muutos ja prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolla 12
  - tulehduksellisten leesioiden määrässä
  - ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä
  - leesioiden kokonaismäärässä

Kummankin tutkimuksen tehokkuustulokset on esitetty Taulukossa 1 ja yhdistetyt tulokset Taulukossa 2. Tactuo osoittautui molemmissa tutkimuksissa tehokkaammaksi kuin sen yksittäiset aktiiviset komponentit ja vehikkeli. Tactuosta saatu nettohyöty (aktiivinen komponentti miinus vehikkeli) oli suurempi kuin yksittäisten komponenttien yhteenlaskettu hyöty, mikä osoittaa, että näiden aineiden vaikutukset potentioituvat käytettäessä niitä sopivana yhdistelmänä. Tactuon varhainen teho tulehduksellisiin leesioihin viikolla 1 havaittiin yhdenmukaisesti tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2. Ei-tulehdukselliset leesiot (avoimet ja sulkeutuneet komedot) reagoivat hoitoon ensimmäisen ja neljännen hoitoviikon välillä. Hyötyä näppylöihin aknessa ei ole osoitettu.

Taulukko 1: Kliininen tehokkuus kahdessa vertailevassa tutkimuksessa

<b>Tutkimus 1</b>				
<b>Tutkimus 1 Viikko 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapaleeni+BPO N=149</b>	<b>Adapaleeni N=148</b>	<b>BPO N=149</b>	<b>Vehikkeli N=71</b>
<b>Hoidon onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)</b>	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p=0.008	23 (15,4 %) p=0.003	7 (9,9 %) p=0.002
<b>Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa</b>				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0.001	13 (43,6 %) p<0.001	11 (37,8 %) p<0.001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0.001	16 (36,4 %) p<0.001	14 (37,5 %) p<0.001
Leesioiden kokonaismäärä	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0.001	27 (35,6 %) p<0.001	26 (31,0 %) p<0.001
<b>Tutkimus 2</b>				
<b>Tutkimus 2 Viikko 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapaleeni+BPO N=415</b>	<b>Adapaleeni N=420</b>	<b>BPO N=415</b>	<b>Vehikkeli N=418</b>
<b>Hoidon onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)</b>	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
<b>Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa</b>				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0.001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0.001
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0.001
Leesioiden kokonaismäärä	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

Taulukko 2 Kliininen tehokkuus yhdistetyissä vertailevissa tutkimuksissa

	<b>Adapaleeni+BPO N=564</b>	<b>Adapaleeni N=568</b>	<b>BPO N=564</b>	<b>Vehikkeli N=489</b>
--	---------------------------------	-----------------------------	----------------------	----------------------------

<b>Onnistuminen (Parantunut, Lähes parantunut)</b>	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
<b>Vähentymisen mediaani (% vähentymisen) seuraavissa</b>				
Tulehduksellisten leesioiden määrä	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0(54,0)	10,0 (35,0)
Ei-tulehduksellisten leesioiden määrä	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Leesioiden kokonaismäärä	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tactuolla on samankaltaiset farmakokineettiset ominaisuudet kuin yksinään annetulla 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä.

30 päivän kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa aknepotilaat saivat joko yhdistelmägeeliä tai 0,1-prosenttista adapaleenigeeliä maksimiosuhteissa (2 g geeliä päivässä), adapaleeni ei ollut kvantifioitavissa suurimmasta osasta plasmanäytteistä (kvantifiointiraja 0,1 ng/ml). Pienet adapaleenipitoisuudet ( $C_{max}$  0,1-0,2 ng/ml) mitattiin kahdesta verinäytteestä, jotka otettiin Tactuolla hoidetuilta potilailta, ja kolmesta verinäytteestä, jotka otettiin 0,1-prosenttisella adapaleenigeelillä hoidetuilta potilailta. Suurin yhdistelmägeeliryhmässä saatu adapaleenin  $AUC_{0-24h}$  oli 1,99 ng·h/ml.

Nämä tulokset ovat verrattavissa tuloksiin, jotka saatiin aiemmista useilla eri 0,1-prosenttisillä adapaleeniformulaatioilla tehdyistä kliinisistä farmakokineettisistä tutkimuksista, joissa systeeminen adapaleenialtistus oli yhdenmukaisesti alhainen.

Bentsoyyliperoksidin penetraatio ihon läpi on vähäistä. Kun sitä levitetään iholle, se muuttuu kokonaan nopeasti eliminoituvaksi bentsoehapoksi.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, fototoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Adapaleenin reproduktiotoksisuutta koskevat tutkimukset on tehty rotalla ja kanilla suun ja ihon kautta. Teratogeenisuus on osoitettu suurilla systeemisillä altistuksilla (vähintään 25 mg/kg/vrk:n peroraaliset annokset). Pienemmillä altistuksilla (dermaalinen annos 6 mg/kg/vrk) ilmeni muutoksia kylkiluiden ja nikamien määrässä.

Korkeintaan 13 viikkoa kestäneet Tactuon paikallista sietokykyä koskevat tutkimukset ja toistuvan iholle annon toksisuustutkimukset tehtiin rotalla, koiralla ja minisiialla, ja ne osoittivat paikallista ärsytystä ja herkistymismahdollisuutta, kuten bentsoyyliperoksidia sisältävältä yhdistelmävalmisteelta voidaan odottaa. Systeeminen altistus adapaleenille yhdistelmävalmisteen toistuvan iholle annon jälkeen on eläimillä hyvin pieni ja yhdenmukainen kliinisen farmakokineettisen tiedon kanssa. Bentsoyyliperoksidi muuttuu iholle nopeasti ja kokonaan bentsoehapoksi ja imeytymisen jälkeen se eliminoituu virtsaan ja aiheuttaa vain vähäisen systeemisen altistuksen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti

Dokusaattinatrium  
Glyseroli  
Poloksameeri  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Simulgel 600PHA (akryyliamidin ja natriumakryloylidimetyylitauraatin kopolymeeri,  
isoheksadekaani, polysorbaatti 80, sorbitaani-oleaatti)  
Puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto-aika**

2 vuotta.

Tactuon säilyvyys käyttöönoton jälkeen on vähintään 6 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

2 g:n, 15 g:n, 30 g:n, 45 g:n, 60 g:n ja 90 g:n valkoiset muoviputket, joilla on laminaatti- tai HD-polyeteenirakenne ja HD-polyeteenistä valmistettu pää, joka on suljettu valkoisella polypropeenillä kierrekorkilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Galderma Nordic AB  
Box 15028  
SE-167 15 Bromma  
Ruotsi  
tel: +46 8 564 355 40  
fax: +46 8 564 355 49  
e-mail: nordic@galderma.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27741

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.11.2010