

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää klindamysiinifosfaattia vastaten 10 mg (1 %) klindamysiiniä ja 0,25 mg (0,025 %) tretinoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218): 1,5 mg/g (0,15 %)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216): 0,3 mg/g (0,03 %)

Butyylihydroksitolueeni (E 321): 0,2 mg/g (0,02 %)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpikuultava keltainen geeli

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acnatac on tarkoitettu *acne vulgariksen* paikallishoitoon vähintään 12-vuotiaille potilaille, joilla esiintyy komedoja, näppyliöitä ja märkärakkuloita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset suositukset bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä ja aknen hoidosta on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja (vähintään 12-vuotiaat) nuoret

Kasvot pestään kauttaaltaan kerran vuorokaudessa ennen nukkumaanmenoa miedolla saippualla ja kuivataan lopuksi. Geeliä puristetaan herneen kokoinen määrä sormenpäähän, jolla se taputellaan leukaan, poskiin, nenään ja otsaan, ja sen jälkeen geeli levitetään varovasti koko kasvojen alueelle.

Acnatac-hoitoa ei pidä jatkaa yhtäjaksoisesti pidempään kuin 12 viikkoa ilman tarkkaa harkintaa. On syytä huomata, että paraneminen voi alkaa näkyä vasta useiden viikkojen hoidon aloituksen jälkeen.

Jos Acnatac-annos jää ottamatta, potilaan tulee odottaa ja ottaa seuraava annos normaalin aikataulun mukaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa kerta-annoksen.

Alle 12-vuotiaat lapset

Acnatac ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Acnatacin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Koska Acnatacin paikalliseen käyttöön liittyvä systeeminen klindamysiini- ja tretinoiinialtistus on vähäinen, keskivaikean munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta. Klindamysiinin ja tretinoiinin pitoisuuksia seerumissa lääkkeen paikallisen käytön jälkeen ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla on munuais- tai maksasairaus. Tapauskohtainen harkinta on suositeltavaa, jos sairaus on vaikea.

Antotapa

Acnatac on tarkoitettu ainoastaan ulkoiseen käyttöön (iholle). Acnatacin joutumista silmiin, silmäluomille, huulille ja sieraimiin on vältettävä. Kädet on syytä pestä geelin levittämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Raskautta suunnittelevat naiset

Acnatacia ei myöskään saa käyttää:

- jos potilaalla on aiemmin ilmennyt yliherkkyyttä vaikuttaville aineille, eli klindamysiinille ja/tai tretinoiinille tai apuaineille tai linkomysiinille (ks. myös kohta 6.1)
- jos potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus tai jos hän on aiemmin sairastanut antibioottihoitoon liittyvää paksusuolitulehdusta
- jos potilaalla tai hänen sukulaisellaan on ollut ihosyöpä
- jos potilaalla on ollut akuutti ekseema, ruusufinni tai suunympärysihottuma
- jos potilaalla on laajoja märkärakkuloita ja syviä onteloita muodostava akne (*acne conglobata* tai *acne fulminans*).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Acnatacia ei ole tarkoitettu käytettäväksi suun kautta, silmiin, nenään eikä emättimeen.

Acnatacia ei suositella lievän *acne vulgariksen* hoitoon.

Geelin joutumista suuhun, silmiin ja limakalvoille sekä rikkonaisille tai ihottumaisille ihoalueille on vältettävä. Varovaisuus on tarpeen, jos geeliä levitetään herkille ihoalueille. Jos geeliä joutuu silmiin, se pitää huuhdella pois runsaalla vedellä.

Joidenkin muiden paikallishoitoon tarkoitettujen klindamysiinivalmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen antibioottihoitoon liittyvää paksusuolitulehdusta (antibioottienterokoliitti, jonka voi aiheuttaa esim. *Clostridium difficile*). Tämän sairauden esiintyminen Acnatacin käytön yhteydessä on epätodennäköistä, koska valmisteeseen sisällyttämien klindamysiinin pitoisuudet plasmassa on määritetty ja klindamysiinin imeytyminen ihon läpi on kliiniseltä kannalta hyvin vähäistä.

Jos potilaalla ilmenee pitkäkestoista tai merkittävää ripulia tai jos hänellä on vatsakrampeja, Acnatac-hoito on keskeytettävä heti, sillä nämä oireet voivat olla merkki antibioottihoitoon liittyvästä paksusuolitulehduksesta. Tällöin on ryhdyttävä tarvittaviin diagnostisiin toimiin, joita ovat esim. *Clostridium difficile*- ja toksiinimääritykset, ja tarvittaessa tehtävä kolonoskopia ja harkittava paksusuolitulehduksen eri hoitovaihtoehtoja.

Jos valmistetta käytetään suurempia kuin suositeltuja määriä tai liian usein, seurauksena voi olla punoitusta, pistelyä ja epämiellyttävää tunnetta. Jos ilmenee voimakasta ärsytystä, etenkin hoidon alkuvaiheessa, potilasta tulee kehottaa keskeyttämään valmisteeseen käyttöä tilapäisesti tai harventamaan levityskertoja.

Varovaisuus on tarpeen määrättäessä Acnatacia henkilöille, joiden iho on atooppinen.

Acnatacia ei pidä levittää samaan aikaan muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden, ei myöskään kosmetiikan kanssa, koska tretinoiinilla voi olla yhteensopimattomuuksia ja yhteisvaikutuksia. Eriytynen varovaisuus on tarpeen käytettäessä keratolyttisiä aineita, kuten rikkiä, salisyylihappoa, bentsoyyliperoksidiä tai resorsinolia ja ihon kemiallisen kuorintaan tarkoitettuja aineita. Jos potilaan hoidossa on käytetty tällaisia valmisteita, ennen Acnatac-hoidon aloittamista on odotettava kuorinta-aineiden vaikutuksen päättymistä.

Joillakin lääkeainetta sisältävillä puhdistusaineilla ja kuorintaliuoksilla on voimakkaasti kuivattava vaikutus. Tällaisia aineita ei pidä käyttää, jos potilas saa paikallista tretinoinihoitoa. Hankaavien saippuoiden, saippuoiden ja kosmetiikan sekä mausteiden ja limetin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Koska herkkyys UV-säteilylle lisääntyy, Acnatac-hoidon aikana saattaa esiintyä valoherkkyyttä. Siksi auringonvalolle altistuminen pitää minimoida, ja lisäksi on käytettävä aurinkosuojavoidetta, jonka suojakerroin (SPF) on vähintään 30 sekä suojaavaa vaatekangasta (esim. hattua). Aurinkolamppujen ja solariumin käyttöä hoidon aikana tulee välttää, ja jos iho on palanut, potilaan ei pidä käyttää tätä valmistetta, ennen kuin auringonpolttama on parantunut.

Eriytystä varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilas voi työnsä vuoksi altistua runsaalle auringonvalolle tai jos hän on luonnostaan herkkä auringolle. Jos iho palaa auringossa, Acnatac-hoito on lopetettava, kunnes voimakas punoitus ja kesiminen ovat menneet ohi.

Paikallisesti käytettävien 1-prosenttisten klindamysiinivalmisteiden käytön yhteydessä on joskus ilmoitettu esiintyneen gramnegatiivista karvatupen tulehdusta. Jos tulehdusta esiintyy, Acnatac-hoito on lopetettava ja on siirryttävä johonkin toiseen hoitoon.

Klindamysiinin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa resistenssiä ja/tai sellaisten iholla esiintyvien bakteerien tai sienten kasvua, jotka eivät ole sille herkkiä, vaikka tämä onkin harvinaista.

Ristiresistenssiä muiden antibioottien, kuten linkomysiinin tai erytromysiinin, kanssa saattaa esiintyä (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavien ja paikallisten antibioottien samanaikaista käyttöä tulee välttää, etenkin, jos ne ovat kemiallisesti erilaisia.

Apuaineet metyyliiparahydroksibentsoaatti (E 218) ja propyyliiparahydroksibentsoaatti (E 216) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Apuaine butyylihydroksitolueeni (E 321) saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään muita paikallishoitovalmisteita tai lääkesaippuota ja -puhdistusaineita, joilla on voimakkaasti kuivattava vaikutus, valmisteita, joiden alkoholipitoisuus on suuri, tai adstringentejä. Samanaikaista kortikosteroidihoitoa tulee välttää.

In vitro -tutkimuksissa erytromysiinin ja klindamysiinin samanaikaiseen käyttöön on osoitettu liittyvän antagonistisia vaikutuksia, metronidatsolia käytettäessä on todettu synergistisiä vaikutuksia, aminoglykosideja käytettäessä sekä antagonistisia että synergistisiä vaikutuksia ja hermo-lihasliitoksen salpaajien käytön yhteydessä on kuvattu agonistisia vaikutuksia.

K-vitamiinin antagonistit

Potilailla, jotka saavat klindamysiiniä yhdessä K-vitamiinin antagonistien (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni) kanssa, on raportoitu koagulaatiotestiarvojen (PT/INR) nousua ja/tai verenvuotoa. K-vitamiinin antagonistien käyttävien potilaiden koagulaatioarvoja on sen vuoksi seurattava usein.

Tretinoiini lisää läpäisevyyttä muille paikallishoitovalmisteille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Acnatacia saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi vain, jos he käyttävät tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan sen päättymisestä.

Raskaus

Acnatac on vasta-aiheinen raskauden aikana ja raskautta suunnitellessa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää valmistetta raskauden aikana tai tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Klindamysiini

Tiedot pienestä määrästä raskauksia, joissa sikiö on altistunut klindamysiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että klindamysiini vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai sikiön/vastasynntyneen terveyteen. Klindamysiini ei ollut teratogeeninen lisääntymistutkimuksissa rotilla ja hiirillä ihon alle annettuna eikä suun kautta annettuna (ks. kohta 5.3).

Tretinoiini

Suun kautta otettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun paikallisesti käytettäviä retinoideja käytetään valmistetietojen mukaisesti, niiden systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksittäiset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteen liikkäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tretinoiinia ja klindamysiiniä äidinmaitoon Acnatacin käytön yhteydessä. Kun klindamysiiniä on käytetty suun kautta ja parenteraalisesti, sitä on ilmoitettu löytyneen äidinmaidosta. Retinoidien ja niiden metaboliittien tiedetään erittyvän äidinmaitoon, kun lääkettä otetaan suun kautta.

Siksi Acnatacia ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Tietoja Acnatacin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavana.

Klindamysiini

Näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä ei todettu lisääntymistutkimuksissa rotilla ja hiirillä, kun klindamysiiniä annettiin ihon alle ja suun kautta.

Tretinoiini

Systeemisesti käytettynä tretinoiinilla on voimakas hedelmällisyyteen kohdistuva kielteinen vaikutus. Tiedot tämän lääkeaineen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen paikallisen käytön yhteydessä ovat vähäiset.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. On epätodennäköistä, että Acnatac vaikuttaisi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmässä yleisyyden mukaan (niiden potilaiden määrä, joilla haittavaikutusta odotetaan esiintyvän). Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

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 ($< 1/10\ 000$)

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen seuraavasti:

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: yliherkkyys

Umpieritys:

Harvinainen: kilpirauhasen vajaatoiminta

Hermosto:

Harvinainen: päänsärky

Silmät:

Harvinainen: silmien ärtyminen

Ruoansulatuselimistö:

Harvinainen: maha-suolitulehdus, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen: akne, ihon kuivuus, ihon punoitus, seborrea, valoherkkyysreaktio, kutina, ihottuma, hilseilevä ihottuma, ihon kesiminen, auringonpoltama

Harvinainen: dermatiitti, yskänrokko, makulaarinen ihottuma, ihon verenvuoto, ihon kirvely, ihon depigmentaatio, ihon ärsytys.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: Levityskohdan reaktio, levityskohdan kirvely, levityskohdan dermatiitti, levityskohdan kuivuus, levityskohdan punoitus

Harvinainen: Levityskohdan ärsytys, levityskohdan turvotus, levityskohdan ihon ohenema, levityskohdan värimuutokset, levityskohdan kutina, levityskohdan hilseily, kuumeitus, kipu

Pediatriiset potilaat

Niiden pediatristen potilaiden (12–17-vuotiaiden) osuus, joilla ilmoitettiin esiintyneen kutakin haittavaikutusta, oli yhdenmukainen kokonaispopulaatiossa ilmoitettujen vastaavien osuuksien kanssa. Nuorilla (12–17-vuotiailla) ihon kuivuutta esiintyi kliinisissä tutkimuksissa hieman enemmän kuin kokonaispopulaatiossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Acnatac-geeli on tarkoitettu ainoastaan paikalliseen käyttöön. Jos Acnatac-geeliä levitetään liikaa, voi esiintyä huomattavaa punoitusta, ihon kesimistä tai epämiellyttävää tunnetta. Jos geeliä levitetään liikaa vahingossa tai liian innokkaasti käytön vuoksi, kasvot tulee pestä varovasti miedolla saippualla ja haalealla vedellä. Tällöin Acnatacin käyttö pitää keskeyttää useiden päivien ajaksi, ennen kuin hoitoa voidaan jatkaa.

Iholle levitetyn yliannoksen yhteydessä Acnatacin sisältämä klindamysiinifosfaatti voi imeytyä siinä määrin, että systeemisiä vaikutuksia saattaa ilmetä. Tällöin voi ilmetä maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia (ks. kohta 4.4).

Jos geeliä niellään vahingossa, hoidon tulee olla oireenmukaista. Odotettavissa on samoja haittavaikutuksia, joita muutenkin voi liittyä klindamysiiniin (eli vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia) ja tretinoiiniin (mm. teratogeneesi hedelmällisessä iässä olevilla naisilla). Tällöin Acnatac-geelin käyttö tulee lopettaa, ja hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee tehdä raskaustesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ulkoisesti käytettävät akneläkkeet; klindamysiini, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: D10AF51

Acnatac on yhdistelmävalmiste, jonka kahdella vaikuttavalla aineella on erilaiset vaikutusmekanismit (kuvattu seuraavassa).

Klindamysiini

Klindamysiini on *Streptomyces lincolnensis* -bakteerin tuottaman kantayhdisteen, linkomysiinin, puolisynteettinen johdannainen, joka on vaikutukseltaan pääasiassa bakteriostaattinen. Klindamysiini sitoutuu sille herkkien bakteerien ribosomin 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjujen pitenemistä häiritsemällä peptidyilin siirtymistä, jolloin bakteerin proteiinisynteesi estyy. Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, se muuttuu *in vivo* nopean hydrolyysin seurauksena klindamysiiniksi, jolla on antibakteerinen vaikutus.

Klindamysiinin on *in vitro* osoitettu estävän *Propionibacterium acnes* -bakteeria, joka on yksi *acne vulgarisen* kehittymiseen vaikuttavista patofysiologisista tekijöistä. Lisäksi klindamysiinillä on aknemuutoksiin kohdistuva anti-inflammatorinen vaikutus.

Klindamysiinin herkkyystestauksen raja-arvo on grampositiivisiin anaerobisiin bakteereihin kuuluvan *P. acnesin* osalta 4 mg/ml (EUCAST:n [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing] suosittelemat herkkyysraja-arvot).

Tretinoiini:

Paikallisesti käytettävällä tretinoiinilla on komedolyttinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Tretinoiini vähentää follikkelin epiteelisolujen koheesiota, jolloin mikrokomedojen muodostuminen vähenee. Lisäksi tretinoiini stimuloi mitoosia ja lisää follikkelin epiteelisolujen vaihtumisnopeutta, mikä aiheuttaa tukkeumien ulostyöntymistä. Komedolyttinen vaikutus liittyy follikkelin epiteelin hilseilyn normalisoitumiseen. Tretinoiinin anti-inflammatorinen vaikutus perustuu Toll-like-reseptorien (TLR) toiminnan estoon.

Kun klindamysiini ja tretinoiini yhdistetään samaan valmisteeseen, kuten Acnatac-geelissä on tehty, saadaan yhdistettyä kummankin vaikuttavan aineen erilliset vaikutukset, mutta samalla tietyt vaikutukset myös tukevat toisiaan. Lisäksi kirjallisuudessa on näyttöä siitä, että kun näitä vaikuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, tretinoiini lisää klindamysiinin penetraatiota. Siten yhdistelmähoidon vaikutus kohdistuu useisiin eri patogeenisiin tekijöihin: follikkelien epänormaaliin sarveismuodostukseen, *P. acnes* -bakteerin kasvuun, tulehdukseen ja lisääntyneeseen talineritykseen.

Acnatacin kliininen teho

Acnatacia tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 4 550 *acne vulgaris* -potilasta, joilla oli sekä tulehduksellisia että ei-tulehduksellisia akneleesioita. Näistä potilaista 1 853 käytti Acnatac-geeliä, 846 tretinoiinia, 1 428 klindamysiinifosfaattia ja 423 pelkkää Acnatac-geelin vehikkelä.

Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli 20–50 tulehduksellista akneleesiota (näppyliitä ja märkärakkuloita) kasvojen alueella, 20–100 ei-tulehduksellista akneleesiota (avoimia ja sulkeutuneita komedoja) kasvojen alueella ja enintään kaksi kyhmyä (määritelmänä tulehduksellinen leesio, jonka läpimitta on vähintään 5 mm), mutta ei kystia. Leesioiden laskettiin lähtötilanteessa ja viikoilla 2, 4, 8 ja 12.

7001.G2HP-06-02- ja 7001.G2HP-07-02-tutkimusten ensisijaisia tehon mittareita olivat (1) tulehduksellisten leesioiden määrän prosentuaalinen keskiarvomuuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna, (2) ei-tulehduksellisten leesioiden määrän prosentuaalinen keskiarvomuuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna, (3) leesioiden kokonaismäärän prosentuaalinen keskiarvomuuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna ja (4) niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden iho oli parantunut tai lähes parantunut viikolla 12 EGSS-pistemäärän (*Evaluator's Global Severity Score*) perusteella arvioituna. Paremmuus (superiority) monoterapioihin nähden katsottiin osoitetuksi, jos kahden tai kolmen leesiomääriä kuvaavan muuttujan ja dikotomisten EGSS-pistemäärien tulosten erot olivat tilastollisesti merkitseviä.

Hoitoa käytettiin kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan, ja potilaat tutkittiin ja leesioiden laskettiin viikolla 12.

7001.G2HP-06-02- ja 7001.G2HP-07-02-tutkimuksissa Acnatacia verrattiin kaksoissokkoutetusti kumpaankin monoterapiaan (1,2 % klindamysiinifosfaattigeeli ja 0,025 % tretinoiinigeeli) ja vehikkeliin. Kolmannessa kliinisessä tutkimuksessa (MP1501-02) Acnatacia verrattiin pelkkään klindamysiiniin.

Leesiomäärien prosentuaalisen muutoksen jakauma oli vino, joten seuraavissa taulukoissa esitetään prosentuaalinen mediaanimuutos.

Leesioiden määrän prosentuaalinen mediaanimuutos (väheneminen) viikolla 12

Leesio- tyyppi	Hoito	Tutkimus			Meta-analyysi Kaikki tutkimukset ¹ (n = 4 550)
		G2HP_06_02 (n = 1 252)	G2HP_07_02 (n = 1 288)	MP1501_02 (n = 2 010)	
Tulehduk- sellinen	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamysiini	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoiini	42,9*	50,0*	Ei käyt.	46,4*
	Vehikkeli	25,0*	38,9*	Ei käyt.	32,3*
Ei- tulehduk- sellinen	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamysiini	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoiini	36,2*	40,0	Ei käyt.	37,3*
	Vehikkeli	23,0*	24,2*	Ei käyt.	23,9*
Yht.	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamysiini	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoiini	39,6*	39,7*	Ei käyt.	39,6*
	Vehikkeli	22,2*	25,0*	Ei käyt.	22,8*

p-arvot varianssianalyysistä (ranked ANOVA)

¹parivertailuissa käytettiin tretinoiinia ja vehikkeliä koskevien tietojen osalta 7001-G2HP-06-02- ja 7001-G2HP-07-02-tutkimuksen tietoja.

* p ≤ 0,05

Vaikeusastetta kuvaavat Global Severity -pistemäärät viikolla 12 dikotomisina arvoina

	<u>Acnatac</u>	<u>Klindamysiini</u>	<u>Tretinoiini</u>	<u>Vehikkeli</u>
ITT – iho parantunut tai				

lähies parantunut*				
Onnistui	85 (20 %)	32 (15 %)	62 (15 %)	18 (9 %)
Epäonnistui	335 (80 %)	176 (85 %)	355 (85 %)	189 (91 %)
Yht.	420	208	417	207
P-arvo		0,147	0,037	< 0,001

ITT – iho parantunut tai lähies parantunut**				
Onnistui	95 (22 %)	38 (17 %)	60 (14 %)	16 (7 %)
Epäonnistui	330 (78 %)	180 (83 %)	369 (86 %)	200 (93 %)
Yht.	425	218	429	216
P-arvo		0,122	0,001	< 0,001

ITT – iho parantunut, lähies parantunut tai väh. 2 luokan parannus***				
Onnistui	381 (38 %)	318 (32 %)		
Epäonnistui	627 (62 %)	684 (68 %)		
Yht.	1008	1002		
P-arvo		0,002		

ITT = hoitoaikomuspopulaatio

¹puuttuvat arvot on laskettu epäonnistumisiksi

*7001-G2HP-06-02-tutkimus

**7001-G2HP-07-02-tutkimus

***MP-1501-02-tutkimus

Pediatriset potilaat

Leesioiden määrän prosentuaalinen muutos viikolla 12 on esitetty seuraavassa 12–17-vuotiaiden nuorten osalta tutkimuksittain ja näiden tutkimusten meta-analyysin perusteella.

Leesioiden määrän prosentuaalinen mediaanimuutos (väheneminen) viikolla 12 – nuoret

Leesio- 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)
Tulehdus- sellinen	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamysiini	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoiini	38,5*	47,3*	Ei käyt.	40,7*
	Vehikkeli	16,7*	25,4*	Ei käyt.	21,4*
Ei- tulehdus- sellinen	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamysiini	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoiini	30,2*	36,9	Ei käyt.	32,8*
	Vehikkeli	13,5*	13,7*	Ei käyt.	13,5*
Yht.	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamysiini	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoiini	31,9*	38,1*	Ei käyt.	35,6*
	Vehikkeli	14,6*	14,6*	Ei käyt.	14,6*

p-arvot varianssianalyysistä (ranked ANOVA)

¹parivertailuissa käytettiin tretinoiinia ja vehikkeliä koskevien tietojen osalta 7001-G2HP-06-02- ja 7001-G2HP-07-02-tutkimusten tietoja.

* p ≤ 0,05

Vaikka tutkimusten tilastollinen voima ei ollut mitoitettu alaryhmäanalyysien osalta riittäväksi ja vaikka tulokset eivät ole leesiomäärien muutosten osalta yhdenmukaiset, ne antavat kuitenkin osaltaan näyttöä yhdistelmävalmisteen paremmuudesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Avoimessa moniannostutkimuksessa, johon osallistui 12 keskivaikeaa tai vaikeaa aknea sairastavaa tutkittavaa, Acnatacia käytettiin 14 peräkkäisen päivän ajan noin 4 g/vrk, ja tretinoiinin perkutaanisen imeytymisen todettiin olevan hyvin vähäistä. Plasman tretinoiininpitoisuus oli määritettävyyssrajaa (LLOQ, 1 ng/ml) alapuolella 50–92 %:lla tutkittavista kaikkina mittausajankohtina lääkkeen käytön jälkeen, ja lopuillakin tutkittavilla pitoisuus (1,0–1,6 ng/ml) oli lähellä määritettävyyssrajaa. Tretinoiinin tärkeimpien metaboliittien, 13-cis-retinoiinihapon ja 4-okso-13-cis-retinoiinihapon, pitoisuudet plasmassa olivat 1,0–1,4 ng/ml ja 1,6–6,5 ng/ml. Klindamysiinin pitoisuudet plasmassa eivät yleensä olleet suurempia kuin 3,5 ng/ml lukuun ottamatta yhtä tutkittavaa, jonka plasman pitoisuus oli enimmillään 13,1 ng/ml.

Tretinoiini

Tretinoiinia esiintyy elimistössä retinolin metaboliittina, ja sillä on jossakin määrin kasvua edistävä A-vitamiinivaikutus. Edustavien, hyvin kontrolloitujen kliinisten tutkimusten johtopäätöksenä on ollut, että paikallisesti käytetty tretinoiini ei lisää all-trans-retinoiinihapon (eli tretinoiinin) määrää plasmassa. Kun tretinoiinia annettiin radioaktiivisesti merkitetty kerta-annos, veren retinoiinihappopitoisuus pysyi muuttumattomana 2–48 tunnin mittausvälillä. Paikallisesti käytettävien tretinoiinivalmisteiden kerta-annokset ja pitkäaikaiskäyttö eivät kumpikaan muuta systeemisiä retinoidipitoisuuksia, jotka pysyvät elimistön luontaisten pitoisuuksien rajoissa.

Klindamysiini

Fosfaataasi muuttavat klindamysiiniä voimakkaampaan muotoon ihossa. Siten klindamysiinin muuttuminen on tärkeä ihokerroksissa esiintyvää antimikrobista vaikutusta määrittävä tekijä, kun klindamysiinifosfaattia levitetään iholle paikallisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Acnatacia, klindamysiiniä ja tretinoiinia koskevista prekliinisistä tutkimuksista saadut tiedot tukevat käsitystä Acnatacin turvallisuudesta.

Acnatac

Minisioilla tehdyssä toistuvan annon ihotoksisuutta koskeneessa 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ei todettu toksisia vaikutuksia paikallista ärsytystä (punoitusta) lukuun ottamatta. Kahdessa paikallista toleranssia koskeneessa tutkimuksessa todettiin, ettei Acnatac-geeli ole primaarisesti ihoa tai silmiä ärsyttävä aine kaniineilla, ja niin ikään osoitettiin, ettei se ole kosketusherkistymistä aiheuttava aine marsuilla.

Kaniineilla tehdyssä kehitystoksisuustutkimuksessa ei todettu lisääntymistoksisuutta, kun valmistetta levitettiin iholle.

Klindamysiini

Systeemisesti annettu klindamysiini ei vaikuta hedelmällisyyteen, parittelukykyyn, alkionkehitykseen eikä syntymänjälkeiseen kehitykseen. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa klindamysiinillä ei havaittu olevan mutageenisia vaikutuksia. Klindamysiini ei ollut karsinogeeninen hiirillä tehdyssä 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa 1,2-prosenttista klindamysiinifosfaattia levitettiin iholle, eikä kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa klindamysiiniä annettiin suun kautta rotille.

Tretinoiini

In vitro ja *in vivo* -tutkimuksissa tretinoiinilla ei havaittu olevan mutageenisia vaikutuksia. Tretinoiini ei ollut karsinogeeninen hiirillä tehdyssä 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa 0,1-prosenttista tretinoiinia (suurempi vahvuus kuin Acnatac-valmisteessa) levitettiin iholle. Systeemistä karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Suun kautta otettavan tretinoiinin on osoitettu olevan teratogeeninen

rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaniineilla, apinoilla ja ihmisellä. Sillä on voimakas hedelmällisyyteen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen kohdistuva kielteinen vaikutus. Eläinten iholle levitetty tretinoiini ei ollut teratogeeninen, kun vuorokausiannokset olivat useita kertoja ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta suurempia kehon pinta-alaan suhteutettuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

puhdistettu vesi
glyseroli
karbomeerit
metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
polysorbaatti 80
dinatriumedetaatti
sitruunahappo, vedetön
butyylihydroksitolueeni (E 321)
trometamoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Pidä putki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakkauskoot ovat 30 g ja 60 g.

Kummassakin pakkauksessa on alumiiniputki, jonka sisäpinta on päällystetty epoksifenolilakalla ja jossa on polyteenikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo
info@meda.fi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29824

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.7.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.2.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2019