

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, näppylöitä 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

Acnatacia 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 tretinoiiniaaltistus 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 käyttö 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. Erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä keratolyttisiä aineita, kuten rikkiä, salisyylihappoa, bentsoyyliperoksidia 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 valoherkkyttä. Siksi auringonvalolle altistuminen pitää minimoida, ja lisäksi on käytettävä aurinkosuojavoidetta, jonka suojakerroin (SPF) on vähintään 30 sekä suojaavaa vaatekangasta (esim. hattua). Aurinkolampujen ja solariumin käyttöä hoidon aikana tulee välttää, ja jos iho on palanut, potilaan ei pidä käyttää tätä valmistetta, ennen kuin auringonpoltama on parantunut.

Erityistä 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 lääke- ja kosmetiikka-aineita, 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/vastasyntyneen 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 valmisteiden 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 koneidenkäyttökykyyn

Valmisteiden vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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, kuumoitus, kipu

Pediatriiset potilaat

Niiden pediatrien 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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, kasvat 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 aknelääkkeet; 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 peptidylin 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 vulgariksen* 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 mitosia 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 vehikkeliä.

Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli 20–50 tulehduksellista akneleesiota (näppylöitä 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 lähtötilanteesta 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 keskiarvomuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna, (2) ei-tulehduksellisten leesioiden määrän prosentuaalinen keskiarvomuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna, (3) leesioiden kokonaismäärän prosentuaalinen keskiarvomuutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna ja (4) niiden tutkittavien prosentiosuus, 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 Acnatac verrattiin kaksoissokkoutetusti kumpaankin monoterapiaan (1,2 % klindamysiinifosfaattigeeli ja 0,025 % tretinoiinigeeli) ja vehikkeliin. Kolmannessa kliinisessä tutkimuksessa (MP1501-02) Acnatac 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
		G2HP_06_02 (n = 1 252)	G2HP_07_02 (n = 1 288)	MP1501_02 (n = 2 010)	Kaikki tutkimukset ¹ (n = 4 550)
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 lähes 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 lähes 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, lähes 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)
Tulehduk- 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- tulehduk- 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 määritettävyyssrajan (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 kosketusherkestymistä 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 pakkauskoot

Pakkauskoot ovat 30 g ja 60 g.

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

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

16.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram gel innehåller 10 mg (1 %) klindamycin (som klindamycinfosfat) och 0,25 mg (0,025 %) tretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Propylparahydroxibensoat (E216): 0,3 mg/g (0,03 %)

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Halvgenomskinlig gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topikal behandling av *acne vulgaris* när pormaskar, papler och pustlar förekommer hos patienter som är 12 år eller äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Officiell vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel och acnebehandling ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

En gång dagligen vid sänggåendet ska hela ansiktet tvättas med en mild tvål och torkas. En ärtstor dos av läkemedlet ska klämmas ut på en fingertopp, duttas ut på haka, kinder, näsa och panna, och därefter försiktigt masseras in över hela ansiktet.

Behandling med Acnatac ska inte pågå kontinuerligt längre än 12 veckor utan noggrann utvärdering. Det ska noteras att terapeutisk förbättring eventuellt inte märks förrän ett antal veckor efter påbörjad behandling.

Om patienten råkar glömma en dos Acnatac, ska han/hon avvakta tills det är dags för nästa dos vid den sedvanliga tidpunkten. Patienten ska inte använda dubbel dos som kompensation för den bortglömda dosen.

Användning för barn under 12 år

Acnatac rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom säkerhet och effekt för Acnatac hos barn inte har fastställts.

Användning för äldre (>65 år)

Säkerhet och effekt för Acnatac hos patienter över 65 år har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Då topikal administrering av Acnatac leder till låg systemisk exponering av klindamycin och tretinoin förväntas inte moderat nedsatt njur- eller leverfunktion resultera i systemisk exponering av klinisk betydelse. Klindamycin- och tretinoinserumkoncentrationer har dock inte studerats hos patienter med njur- eller leversjukdom efter topikal administrering. Individuella beslut rekommenderas i svåra fall.

Administreringssätt

Acnatac används endast för utvärtes (dermatologiskt) bruk. Vid applicering av Acnatac ska ögon, ögonlock, läppar och näsborrar undvikas. Patienten ska tvätta händerna efter applicering.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida

Acnatac är även kontraindicerat för:

- Patienter med känd överkänslighet mot de aktiva substanserna klindamycin och/eller tretinoin eller mot något hjälpämne eller linkomycin (se även avsnitt 6.1).
- Patienter med regional enterit, ulcerös kolit eller känd antibiotikaassocierad kolit.
- Patienter som själva haft hudcancer eller som har släktingar som har haft hudcancer.
- Patienter som har haft akuta eksem, rosacea och perioral dermatit.
- Patienter med pustulös och djup nodulo-cystisk acne (*acne conglobata* och *acne fulminans*).

4.4 Varningar och försiktighet

Acnatac är inte avsett för oral, oftalmisk, intranasal eller intravaginal användning.

Acnatac rekommenderas inte för behandling av mild *acne vulgaris*.

Kontakt med mun, ögon och slemhinnor samt hud som är skadad eller har eksem ska undvikas. Applicering på känsliga hudområden ska göras med försiktighet. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj med rikligt med vatten.

Antibiotikaassocierad kolit (även känt som *Clostridium difficile*-associerad sjukdom, CDAD) har rapporterats vid användning av vissa andra topikala klindamycinprodukter. Detta inträffar sannolikt inte med Acnatac, eftersom plasmanivåerna har bestämts och den perkutana absorptionen av klindamycin är kliniskt försumbar.

Vid långvarig eller signifikant diarré eller om patienten drabbas av bukkramper, ska behandlingen med Acnatac genast avbrytas, eftersom symptomen kan indikera förekomst av antibiotikaassocierad kolit. Lämpliga diagnostiska metoder, som exempelvis bestämning av *Clostridium difficile* och toxin och, vid behov, koloskopi ska användas och behandlingsalternativ för kolit ska övervägas.

Om den rekommenderade mängden eller rekommenderat appliceringsintervall överskrids, kan det leda till rodnad, stickande känsla och obehag. Vid allvarlig irritation, i synnerhet i början av behandlingen, ska patienten rådask att avbryta behandlingen tillfälligt eller att applicera läkemedlet mer sällan.

Acnatac ska ordinerats med försiktighet till atopiska patienter.

Acnatac ska inte appliceras samtidigt med andra topikala preparat (inklusive kosmetika) på grund av risken för möjlig inkompatibilitet och interaktion med tretinoin. Särskild försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av keratolytiska medel som exempelvis svavel, salicylsyra, bensoylperoxid eller

resorcinol och kemiska slipmedel. Om patienten har behandlats med sådana preparat, måste effekten av peelingmedlen avklinga innan behandling med Acnatac påbörjas.

Vissa medicinska rengöringsmedel och tvättlösningar har en starkt uttorkande effekt. De ska inte användas på patienter som erhåller topikal tretinoinbehandling. Tvålar med slipeffekt, tvålar och kosmetika samt kryddor eller lime ska användas med försiktighet.

På grund av förhöjd känslighet för UV-strålning, kan fotosensitivitet inträffa under behandling med Acnatac gel. Därför ska exponering för solljus minimeras och lämpliga solskyddsprodukter med en SPF (solskyddsfaktor) på minst 30 användas, tillsammans med lämpligt solskyddsplagg (t.ex. en solhatt). Användning av sollampor eller solarier ska undvikas under behandlingen och patienter med solbrännskador ska inte använda denna produkt förrän huden har läkt.

Patienter som ofrånkomligen utsätts för stor solexponering i sitt arbete och patienter med medfödd känslighet för solbestrålning ska vara extra försiktiga. Vid solbrännskada, avbryt behandlingen med Acnatac tills allvarligt erytem och hudavflagning har lagt sig.

Sporadiska rapporter om gramnegativ follikulit under behandling med klindamycin 1 % topikala produkter har förekommit. Om detta skulle inträffa, ska behandlingen med Acnatac avbrytas och en alternativ behandling initieras.

Långvarig användning av klindamycin kan orsaka resistens och/eller överväxt av icke-känsliga hudbakterier eller svamp, även om detta är sällsynt.

Korsresistens kan inträffa med andra antibiotika som exempelvis linkomycin eller erytromycin (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av orala och topikala antibiotika ska undvikas, särskilt om de skiljer sig åt kemiskt.

Hjälpämnenäna metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd). Hjälppämnet butylhydroxitoluen (E321) kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig topikal läkemedelsbehandling liksom medicinska tvålar och rengöringsmedel som har en starkt uttorkande effekt och produkter med hög alkoholkoncentration eller som är kärlsammandragande ska användas med försiktighet. Samtidig behandling med kortikosteroider ska undvikas.

In vitro har antagonism demonstrerats mellan erytromycin och klindamycin, synergi har visats med metronidazol, både antagonistiska och synergistiska effekter har observerats med aminoglykosider och agonistisk verkan har beskrivits med neuromuskulära blockeringsmedel.

Vitamin K-antagonister

Ökade koagulationstester (PT/INR) och/eller blödning, har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Koagulationstester bör därför undersökas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Tretinoin orsakar förhöjd permeabilitet för andra topikalt applicerade läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Acnatac ska endast ordineras till kvinnor i fertil ålder som använder en effektiv preventivmetod under behandlingstiden och fram till 1 månad efter avslutad behandling.

Graviditet

Acnatac är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida. Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Klindamycin

Ett begränsat antal graviditeter som under den första trimestern exponerades för klindamycin indikerar inga skadliga effekter av klindamycin på graviditeten eller hälsan hos foster/nyfött barn. Klindamycin var inte teratogent i reproduktionsstudier med råttor och möss, vid användning av subkutana och orala doser av klindamycin (se avsnitt 5.3).

Tretinoin

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topiskt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Amning

Det är inte känt huruvida vare sig tretinoin eller klindamycin utsöndras i bröstmjolk efter användning av Acnatac. Oral och parenteral administrering av klindamycin har rapporterats resultera i förekomst av klindamycin i bröstmjolk. Det är känt att oralt administrerade retinoider och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. **Därför ska Acnatac inte användas av kvinnor som ammar.**

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om Acnatac inverkan på fertilitet.

Klindamycin

Reproduktionsstudier på råttor och möss, gav inga belegg för försämrad fertilitet vid användning av subkutana och orala doser av klindamycin.

Tretinoin

Systemisk administrering av tretinoin påverkar fertiliteten allvarligt. Tillgängliga data gällande fertilitet efter topikal administrering till människa är begränsade.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har gjorts. Det är osannolikt att behandling med Acnatac skulle ha någon påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Inom systemorganklasserna listas biverkningar under frekvensrubriker (det antal patienter som förväntas drabbas av biverkningen) med användning av följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Rapporterade frekvenser i kliniska studier är som följer:

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighet

Endokrina systemet:

Sällsynta: Hypotyreoidism

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: Huvudvärk

Ögon:

Sällsynta: Ögonirritation

Mag-tarmkanalen:

Sällsynta: Gastroenterit, illamående

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: Acne, torr hud, erytem, seborré, fotosensitivitetsreaktion, klåda, utslag, exfoliativa utslag, hudexfoliering, solbrännskada

Sällsynta: Dermatitis, herpes simplex, makulära utslag, hudblödning, brännande känsla i huden, huddepigmentering, hudirritation.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Reaktion på appliceringsstället, brännande känsla på appliceringsstället, dermatit på appliceringsstället, torrhet på appliceringsstället, erytem på appliceringsstället.

Sällsynta: Irritation på appliceringsstället, svullnad på appliceringsstället, erosion på appliceringsstället, hudmissfärgning på appliceringsstället, klåda på appliceringsstället, deskvamation på appliceringsstället, värmekänsla, smärta.

Pediatrik population

Andelen pediatrika patienter (12–17 år) som rapporterade en specifik läkemedelsrelaterad biverkning överensstämde med frekvensen i den totala populationen. Förekomsten av torr hud i ungdomspopulationen (12–17 år) var något högre i kliniska studier än för populationen i stort.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

www-sidan: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Acnatac är endast avsedd för topikal användning. Om Acnatac appliceras i för stor mängd kan markerad rodnad, hudavflagning eller obehag förekomma. Om för stor mängd appliceras av misstag eller på grund av överdriven användning, ska ansiktet försiktigt tvättas med en mild tvål och ljummet vatten. Behandlingen med Acnatac ska avbrytas i ett antal dagar innan den återupptas.

Vid överdosering kan topikalt applicerad klindamycinfosfat från Acnatac absorberas i tillräckliga mängder för att orsaka systemiska effekter. Gastrointestinala biverkningar, inklusive buksmärta, illamående, uppkastningar och diarré kan förekomma (se avsnitt 4.4).

I händelse av oavsiktlig förtäring, gäller symptomatisk behandling. Samma biverkningar som de som förväntas med klindamycin (dvs. buksmärta, illamående, uppkastningar och diarré) och tretinoin (inklusive teratogenes hos kvinnor i fertil ålder) förväntas. I sådana fall ska behandlingen med Acnatac avbrytas och kvinnor i fertil ålder ska göra ett graviditetstest.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel mot akne; klindamycin, kombinationer
ATC-kod: D10AF51

Acnatac kombinerar två aktiva substanser, som har olika verkningsätt (se nedan).

Klindamycin

Klindamycin är ett semisyntetiskt derivat av modersubstansen linkomycin som framställs av *Streptomyces lincolnensis* och som huvudsakligen är bakteriostatiskt. Klindamycin binds till 50S ribosomala subenheter av mottagliga bakterier och förhindrar elongering av peptidkedjor genom att påverka peptidylöverföringen, och undertrycker på så vis bakteriell proteinsyntes. Trots att klindamycinfosfat är inaktivt *in-vitro*, konverterar snabb *in-vivo*-hydrolys denna substans till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Klindamycin har visat sig ha *in vitro*-aktivitet mot *Propionibacterium acnes*, en patofysiologisk faktor som påverkar utvecklingen av acne vulgaris. Klindamycin har även en anti-inflammatorisk effekt på acne vulgaris-lesioner.

Brytpunkten för känslighetstester av klindamycin är 4 mg/ml för *P. acnes* som en representant för grampositiva anaerobier (brytpunkter för känslighet rekommenderade av EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Tretinoin

Topikalt tretinoin har både komedolytiska och anti-inflammatoriska effekter. Tretinoin minskar kohesionen hos follikulära epitelceller, vilket leder till en minskad mikrokomedonbildning. Dessutom stimulerar tretinoin mitotisk aktivitet och ökad omsättning av follikulära epitelceller, vilket orsakar extrusion av komedoner.

Den komedolytiska aktiviteten är relaterad till en normalisering av fjällningen av det follikulära epitelet. Tretinoin utövar en anti-inflammatorisk effekt genom att undertrycka Toll-like receptorer (TLR).

En kombinationsterapi med klindamycin och tretinoin, som i Acnatac, kombinerar inte bara de båda aktiva substansernas verkan utan kompletterar även deras specifika effekter. Det finns även belägg i litteraturen för att när de appliceras tillsammans, ökar tretinoin penetreringen av klindamycin. Därmed inriktar sig denna kombinationsterapi på flera patogena faktorer: onormal follikulär keratinisering, *P. acnes*-tillväxt, inflammation och ökad talgproduktion.

Klinisk effekt för Acnatac

Tre randomiserade dubbelblindade kliniska studier, omfattande totalt 4550 patienter med *acne vulgaris* med både inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner har utförts. Av dessa behandlades 1853 patienter med Acnatac, 846 med tretinoin, 1428 med klindamycinfosfat och 423 med Acnatac-vehikel.

Patienter med 20–50 inflammatoriska acne-lesioner i ansiktet (paplar och pustlar), 20-100 icke-inflammatoriska acne-lesioner i ansiktet (öppna och slutna komedoner), två eller färre noduler (definierade som en inflammatorisk lesion större än eller motsvarande 5 mm i diameter) och utan cystor inkluderades. Lesionerna räknades vid baslinjen och vid vecka 2, 4, 8 och 12.

Primära effektmått för studierna 7001.G2HP-06-02 and 7001.G2HP-07-02 var (1) genomsnittlig procentuell förändring av antalet inflammerade lesioner från baslinjen till vecka 12, (2) genomsnittlig procentuell förändring av antalet icke-inflammerade lesioner från baslinjen till vecka 12, (3) genomsnittlig procentuell förändring av totalt antal lesioner från baslinjen till vecka 12, och (4) den andel studiedeltagare som var acne-fria eller nästan acne-fria vid vecka 12 enligt bedömning med EGSS (Evaluator's Global Severity Score). Överlägsenhet jämfört med monoterapi ansågs föreligga om två av tre lesionsvariabler och dikotomiserade EGSS var signifikanta.

Behandlingen applicerades en gång dagligen i 12 veckor och patienterna utvärderades och lesionerna räknades vid vecka 12.

Studierna 7001.G2HP-06-02 och 7001.G2HP-07-02 jämförde Acnatac med både monobehandlingar (klindamycinfosfat 1,2 % gel och tretinoin 0,025 % gel) och vehikel genom ett dubbelblindat behandlingsprotokoll. Den tredje kliniska studien (MP1501-02) utfördes för att jämföra Acnatac med enbart klindamycin.

Fördelningen av den procentuella förändringen av antalet lesioner var skev och därför visas medelvärden för den procentuella förändringen i de följande tabellerna.

Medelvärden för den procentuella förändringen (minskning) i antalet lesioner vid vecka 12

Lesionstyp	Behandling	Studie			Meta-analys
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Alla studier ¹ (n=4550)
Inflammerad risk	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	-	46,4*
	Bärare	25,0*	38,9*	-	32,3*
Icke- inflammatorisk	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	-	37,3*
	Bärare	23,0*	24,2*	-	23,9*
Totalt	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	-	39,6*
	Bärare	22,2*	25,0*	-	22,8*

p-värden från rankad ANOVA

¹ för parvis jämförelse med tretinoin och vehikel från studierna 7001-G2HP-06-02 och 7001-G2HP-07-02 beaktades.

* $p \leq 0,05$

Global Severity Score vid vecka 12 – presenterade som dikotomiserade värden

	Acnatac	Klindamycin	Tretinoin	Bärare
ITT-fri eller nästan fri *				
Framgång	85 (20 %)	32 (15 %)	62 (15 %)	18 (9 %)
Misslyckande	335 (80 %)	176 (85 %)	355 (85 %)	189 (91 %)
Totalt	420	208	417	207
P-värde		0,147	0,037	<0,001
ITT-fri eller nästan fri **				
Framgång	95 (22 %)	38 (17 %)	60 (14 %)	16 (7 %)
Misslyckande	330 (78 %)	180 (83 %)	369 (86 %)	200 (93 %)
Totalt	425	218	429	216
P-värde		0,122	0,001	<0,001

ITT-fri, nästan fri eller åtminstone 2-gradig förbättring***		
Framgång	381 (38 %)	318 (32 %)
Misslyckande	627 (62 %)	684 (68 %)
Totalt	1008	1002
P-värde		0,002

¹ saknade värden inmatade som misslyckanden

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Pediatrisk population

Den procentuella förändringen av antalet lesioner vid vecka 12 för ungdomar, mellan 12 och 17 år, i de individuella studierna och meta-analysen av dessa studier visas nedan.

Medelvärden för den procentuella förändringen (minskning) i antalet lesioner vid vecka 12: Ungdomar

Lesionstyp	Behandling	Studie			Meta-analys
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Alla studier ¹ (n = 2915)
Inflammato risk	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	-	40,7*
	Bärare	16,7*	25,4*	-	21,4*
Icke-inflammato risk	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	-	32,8*
Totalt	Bärare	13,5*	13,7*	-	13,5*
	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	-	35,6*
	Bärare	14,6*	14,6*	-	14,6*

p-värden från rankad ANOVA

¹ för parvis jämförelse med tretinoin och vehikel från studierna 7001-G2HP-06-02 och 7001-G2HP-07-02 beaktades.

* $p \leq 0,05$

Trots att studierna inte var utformade för subgruppsanalyser och resultaten inte var lika enhetliga som för förändringarna i antal lesioner, ger de ändå bevis för kombinationsproduktens överlägsenhet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en öppen flerdosstudie som behandlade 12 studiedeltagare med moderat till svår acne, var den perkutana absorptionen av tretinoin minimal efter 14 sammanhängande dagliga appliceringar med cirka 4 g Acnatac. Tretinoinplasmakoncentrationerna låg under den nedre gränsen för kvantifiering (LLOQ; 1 ng/ml) i 50 % till 92 % av studiedeltagarna vid varje given tidpunkt efter administration, och låg nära LLOQ hos de återstående studiedeltagarna, med värden som varierade från 1,0 till 1,6 ng/ml. Plasmakoncentrationerna av viktiga tretinoinmetaboliter, 13-cis-retinoinsyra och 4-oxo-13-cis-retinoinsyra, sträckte sig från 1,0 till 1,4 ng/ml respektive från 1,6 till 6,5 ng/ml. Plasmakoncentrationer för klindamycin överskred i allmänhet inte 3,5 ng/ml, med undantag för en studiedeltagare vars plasmakoncentration uppnådde 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin förekommer i kroppen som en metabolit av retinol, och uppvisar en viss grad av Vitamin A-tillväxtfrämjande aktivitet. Representativa välkontrollerade kliniska studier visar att topikalt applicerad tretinoin inte ökar all-trans-retinoinsyra (tretinoin) i plasma. Efter en enda topikal applicering av

radiomärkt tretinoin, befanns blodets koncentration av retinoin syra vara oförändrad under 2–48 timmar. Varken enkeldos eller långvarig behandling med topikala tretinoinformuleringar förändrar systemiska retinoidnivåer, som förblir inom intervallet för kroppens naturliga endogena nivåer.

Klindamycin

Klindamycin konverteras i huden av fosfataser, vilket resulterar i den potentare formen av klindamycin. Därmed är konverteringen till klindamycin en viktig faktor för antimikrobiell aktivitet i hudlagren efter topikal applicering av klindamycinfosfat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier av Acnatac, klindamycin och tretinoin stöder säkerheten för Acnatac.

Acnatac

En 13 veckors topikal toxicitetsstudie med upprepad dos på minigrisar visade inga toxiska effekter, med undantag för smärre lokal irritation (erytem). Acnatac visade sig inte vara en primär hudirritant eller okulär irritant i två lokala toleransstudier med kaniner, och visade sig inte vara ett kontaktsensibiliserande ämne.

I en dermal utvecklingstoxicitetsstudie med kaniner framkom ingen reproduktionstoxicitet.

Klindamycin

Systemiskt administrerat klindamycin påverkar inte fertilitet, parningsförmåga, embryonal utveckling eller post-natal utveckling. *In-vitro*- och *in-vivo*-studier påvisade ingen mutagen potential hos klindamycin. Klindamycin var inte carcinogent hos möss i en tvåårig dermal studie med 1,2 % klindamycinfosfat och en tvåårig oral studie med råttor.

Tretinoin

In-vitro- och *in-vivo*-studier påvisade ingen mutagen potential hos tretinoin. Tretinoin var inte carcinogent hos möss i en tvåårig dermal studie med 0,1 % tretinoin (en högre styrka än i Acnatac). Den systemiska carcinogena potentialen har inte studerats. Oralt administrerat tretinoin har visats vara teratogent i råttor, mus, hamster, kanin, apa och människa. Det har en allvarlig påverkan på fertilitet och peri-postnatal utveckling. Topikalt applicerat tretinoin var inte teratogent hos djur i dagliga doser som var flera gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen, justerad för kroppsyta, för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

renat vatten
glycerol
karbomerer
metylparahydroxibensoat (E218)
propylparahydroxibensoat (E216)
polysorbat 80
dinatriumedetat
citronsyra, vattenfri
butylhydroxitoluen (E321)
trometamol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader
Efter första öppnandet: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

Tillslut tuben väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekarna är 30 g och 60 g.

Båda förpackningar består av en aluminiumtub med invändig epoxyfenollack, utrustad med en polyetenhätta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo
info@meda.fi

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29824

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.7.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 28.2.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.9.2019