

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Treclinac, 10 mg/0,25 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab 10 mg (1 %) klindamütsiini (klindamütsiinifosfaadina) ja 0,25 mg (0,025 %) tretinoiini.

INN: *Clindamycinum, tretinoinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.

Kollane poolläbipaistev geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Acne vulgaris'e paikne ravi komedoonide, paapulite ja pustulite esinemisel 12-aastastel või vanematel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (≥ 12-aastased)

Geeli määratakse üks kord ööpäevas enne magamaminekut, eelnevalt tuleb kogu nägu pesta õrnalt seebiga ja kuivatada. Ühe sõrme otsale pigistada herneterasuurune kogus ravimit, tupsutada lõuale, põskedele, ninale ja otsaesisele ning hõõruda õrnalt üle kogu näo.

Treclinac'i järjepidev kasutamine ravis ei tohi ületada 12 nädalat ilma hoolika hindamiseta. Tuleb märkida, et seisundi paranemine mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist ei pruugi olla täheldatav.

Juhul kui Treclinac'i annus jääb vahele, peab patsient ootama järgmise annuseni selle tavalisel manustamisajal. Patsiendid ei tohi annust kahekordistada, et korvata vahelejäänud annust.

Kasutamine alla 12-aastastel lastel

Treclinac'i ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna Treclinac'i ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

Kasutamine eakatel (> 65-aastased)

Treclinac'i ohutust ja efektiivsust ei ole üle 65-aastastel patsientidel uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Klindamütsiini ja tretinoiini süsteemse ekspositsiooni vaatenurgast lähtuvalt ei tohiks Treclinac'i paikne manustamine mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel põhjustada kliiniliselt olulist süsteemset ekspositsiooni. Siiski ei ole neeru- või maksahaigusega patsientidel klindamütsiini ja tretinoiini seerumikontsentratsioone paikse manustamise järgselt uuritud. Rasketel juhtudel on soovitatav teha individuaalseid otsuseid.

Manustamisviis

Treclinac on mõeldud ainult välispidiseks (dermatoloogiliseks) kasutamiseks. Treclinac'i manustamisel tuleb vältida ravimi sattumist silma, silmalaugudele, huulte ja ninasõõrmetesse. Manustamise järgselt peab patsient käsi pesema.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Rasedust planeerivad naised.

Treclinac on samuti vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkust toimeainete klindamütsiini ja/või tretinoiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega või linkomütsiini suhtes.
- patsientidele, kellel esineb regionaalne enteriit, haavandiline koliit või anamneesis antibiootikumravist põhjustatud koliit.
- patsientidele, kellel on või kelle perekonnas on esinenud nahavähki.
- patsientidele, kellel esineb ägedat ekseemi, roosvistrikku ja perioraalset dermatiiti.
- patsientidele, kellel on pustuloosne ja sügavate tsüstiliste sõlmedega akne (*acne conglobata* ja *acne fulminans*).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Treclinac ei ole mõeldud suukaudseks, silmasiseseks, ninasiseseks või tupesiseseks kasutamiseks.

Treclinac'i ei soovitata kasutada kergekujulise *acne vulgaris*'e raviks.

Tuleb vältida kontakti suu, silmade, limaskestade ja marraskil või eksematoosse nahaga. Tundlikele nahapiirkondadele tuleb ravimit manustada ettevaatusega. Ravimi juhuslikul sattumisel silma tuleb silmi pesta rohke veega.

Mõnede teiste paiksete klindamütsiini preparaatide kasutamisel on teatatud antibiootikumidega seonduvast koliidist (tuntud ka kui *Clostridium difficile*'ga seonduv koliit või CDAD). Selle ilmumine Treclinac'i kasutamise ajal ei ole tõenäoline, kuna plasmataase on kindlaks määratud ja klindamütsiini nahakaudne imendumine on kliiniliselt ebaoluline.

Kui ilmneb pikaajaline või tugev kõhulahtisus või patsiendil ilmnevad alakõhu krampid, tuleb ravi Treclinac'iga koheselt katkestada, kuna need sümptomid võivad viidata antibiootikumidega seotud koliidile. Tuleb sooritada vajalikud diagnostilised määramismeetodid, nagu *Clostridium difficile* ja toksiinide määramine, vajadusel teha kolonoskoopia ning määrata sobiv koliidiravi. Soovituslikust kogusest suurema koguse kasutamine või liiga sagedane manustamine võivad põhjustada punetust, torkimistunnet ja ebamugavust. Kui ilmneb tugev ärritus, eriti ravi varajases staadiumis, tuleb patsiendile soovitada ravi katkestamist või manustamise sageduse vähendamist.

Treclinac'i tuleb atoopilistele patsientidele määrata ettevaatusega.

Treclinac'i ei tohi võimaliku sobimatuse ja koostoimete tõttu tretinoiiniga manustada samaaegselt koos teiste paiksete preparaatidega (sh kosmeetikaga). Erilist ettevaatust tuleb rakendada keratolüütiliste ainete, nagu väävel, salitsüülhape, bensoüülperoksiid või resortsinool ja keemiliste

abrasiivide kasutamisel. Kui patsienti on ravitud selliste preparaatidega, tuleb koorivate ainete toimet lasta enne Treclinac'i ravi alustamist vaibuda.

Mõningatel ravitoimelistel puhastusvahenditel ja koorijatel on tugev kuivatav toime. Paikset tretinoiiniravi saavad patsiendid ei tohi neid kasutada. Abrasiivseid seepe, seepe ja kosmeetikat ning vürtse või sidrunit tuleb kasutada ettevaatusega.

Suurenenud vastuvõtlikkuse tõttu UV-kiirguse suhtes, võib Treclinac geeli ravi ajal ilmnedagi valgustundlikkust. Seetõttu tuleb kokkupuudet päikesevalgusega hoida minimaalsena ja kasutada sobilikke päikesekreeme, mille SPF (päikesekaitsefaktor) on vähemalt 30, koos sobiva kaitsva rõivastusega (nt müts). Päevituslampide või solaariumite kasutamisest tuleb ravi ajal hoiduda ja päikese põletusega patsiendid ei tohi seda ravimit enne põletuse paranemist kasutada.

Patsiendid, kellel võib olla oma ameti tõttu vajalik arvestatav kokkupuude päikese kiirgusega ja need, kellel esineb kaasasündinud tundlikkust päikese kiirgusele, peavad rakendama erilist ettevaatust. Päikese põletuse ilmnemisel tuleb ravi Treclinac'iga katkestada kuni tugev erüteem ja nahaketendus taanduvad.

Klindamütsiini 1% paiksete preparaatidega ravi käigus on teatatud juhuslikust gramnegatiivsest follikuliidist. Selle ilmnemisel tuleb ravi Treclinac'iga katkestada ja alustada alternatiivse raviga.

Pikaajaline klindamütsiini kasutamine võib põhjustada ravimile mittetundlike nahabakterite või -seente resistentsust ja/või vohamist, kuigi seda ilmneb harva. Võib ilmnedagi ristresistentsus teiste antibiootikumide, nagu nt linkomütsiin või erütromütsiin, suhtes (vt lõik 4.5).

Suukaudsete ja paiksete antibiootikumide samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda, eriti juhul, kui need on keemiliselt erinevad.

Abiained metüülparahüdroksübensoaat (E 218) ja propüülparahüdroksübensoaat (E 216) võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilinenult). Abiaine butüülhüdroksütolueen (E 321) võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit) või silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne paiksete ravimite, raviseepide ja puhastusvahendite, millel on tugev kuivatav toime ning kõrge alkoholi kontsentratsiooniga või adstringeerivate ainete sisaldusega toodete kasutamine peab toimuma ettevaatusega. Samaaegset ravi kortikosteroididega tuleb vältida.

In vitro on erütromütsiini ja klindamütsiini vahel tõendatud antagonism, sünergiat on täheldatud metronidasooliga, nii antagonistlikke kui sünergilisi toimeid on täheldatud aminoglükosiididega ja agonistlikku toimet neuromuskulaarsete blokaatoritega.

K-vitamiini antagonistid

Kõrgenenud koagulatsiooniteste (PT/INR) ja/või verejookse, on täheldatud patsientidel, keda raviti samaaegselt klindamütsiini ning K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin, atsenokumarool ja fluindioon). Sellest tulenevalt tuleb sageli jälgida hüübimistestide tulemusi K-vitamiini antagonistidega ravitavatel patsientidel.

Tretinoiin põhjustab teiste paikselt manustatavate ravimite permeaabluse suurenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Treclinac'i võib fertiilses eas naistele manustada ainult juhul, kui ravi ajal ning 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Treclinac on vastunäidustatud raseduse ajal või naistel, kes plaanivad rasestuda (vt lõik 4.3).

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi lõpetada.

Klindamütsiin

Klindamütsiini kasutamise kohta raseduse esimesel trimestril on saada piiratud arvul andmeid, nendes ei esinenud klindamütsiini kõrvaltoimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Nahaalustes ja suukaudsetes annustes ei olnud klindamütsiin reproduktiivsusuuringutes hiirte ja rottidega teratogeene (vt lõik 5.3).

Tretinoiin

Suukaudsed retinoidid on põhjustanud kaasasündinud arenguhäireid. Kasutamisel kooskõlas ravimiteabega on paiksel manustatavate retinoidide süsteemne ekspositsioon eeldatavalt väike, sest nende imendumine läbi naha on minimaalne. Siiski võib olla individuaalseid tegureid (nt nahabarjääri kahjustumine, liigne kasutamine), mis võivad süsteemset ekspositsiooni suurendada.

Imetamine

Ei ole teada, kas tretinoiin ja klindamütsiin erituvad Treclinac'i kasutamise järgselt rinnapiima. Klindamütsiini suukaudse ja parenteraalse manustamise tulemusena on teatatud klindamütsiini esinemisest rinnapiimas. On teada, et suukaudselt manustatavad retinoidid ja nende metaboliidid erituvad rinnapiima. **Seetõttu ei tohi Treclinac'i imetavatel naistel kasutada.**

Fertiilsus

Treclinac'i toime kohta fertiilsusele ei ole andmeid saadaval.

Klindamütsiin

Reproduktiivsusuuringutes rottidel ja hiirtel, kus kasutati klindamütsiini nahaaluselt ja suukaudselt, ei saadud tõendeid fertiilsuse häiretest.

Tretinoiin

Süsteemselt manustatav tretinoiin kahjustab tugevalt fertiilsust. Saadaolevad andmed, mis puudutavad fertiilsust pärast ravimi paikset manustamist inimestele, on piiratud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Ei ole tõenäoline, et ravil Treclinac'iga oleks mingeid toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klassides on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi (patsientide arv, kellel võib kõrvaltoime ilmned), kasutades järgnevat liigitust:

Väga sage	(≥1/10)
Sage	(≥1/100 kuni <1/10)
Aeg-ajalt	(≥1/1000 kuni <1/100)
Harv	(≥1/10000 kuni <1/1000)
Väga harv	(<1/10000)
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kliinilistes uuringutes teatatud sagedused on järgmised:

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkus.

Endokriinsüsteemi häired:

Harv: hüpötüreoidism.

Närvisüsteemi häired:

Harv: peavalu.

Silma kahjustused:

Harv: silma ärritus.

Seedetrakti häired:

Harv: gastroenteriit, iiveldus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: akne, kuiv nahk, erüteem, seborröa, valgustundlikkusreaktsioonid, sügelus, lööve, eksfoliatiivne lööve, nahakoorumine, päikesepõletus.

Harv: dermatiit, *herpes simplex*, makulaarne lööve, naha veritsus, põletustunne nahal, naha depigmentatsioon, nahaärritus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: manustamiskoha reaktsioon, põletustunne manustamiskohal, dermatiit manustamiskohal, manustamiskoha kuivus, erüteem manustamiskohal.

Harv: manustamiskoha ärritus, manustamiskoha turse, manustamiskoha erosioon, naha värvuse muutus manustamiskohal, manustamiskoha sügelus, manustamiskoha ketendus, kuumatunne, valu.

Lapsed

Laste (12...17-aastased) osakaal, kes teatasid konkreetsest ravimiga seotud kõrvaltoimest, oli kooskõlas sellega, mis esines üldpopulatsioonis. Naha kuivuse esinemus noorukitel (12....17-aastased) oli kliinilistes uuringutes veidi suurem kui üldpopulatsioonis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Treclinac geel on ainult paikseks kasutamiseks. Kui Treclinac geeli manustatakse liigselt, võib ilmnedä märgatav punetus, ketendamine või ebamugavustunne. Kui ülemäärane manustamine ilmneb juhuslikult või liiga innukal kasutamisel, tuleb nägu pesta õrnatoimelise seebi ja leige veega. Enne ravi jätkamist tuleb Treclinac'i kasutamine mõneks päevaks katkestada.

Üleannustamise korral võib Treclinac'is sisalduv paiksel manustatav klindamütsiinfosfaat imenduda piisavates kogustes, et põhjustada süsteemseid toimeid. Võivad ilmnedä seedetrakti kõrvaltoimed, sh kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (vt lõik 4.4).

Juhusliku allaneelamise korral peab ravi olema sümptomaatiline. Eeldatavad on samad kõrvaltoimed, mis klindamütsiini (so kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus) ja tretinoiini (sh teratogenees fertiilses eas naistel) puhul. Sellistel juhtudel tuleb Treclinac geeli ravi katkestada ja teostada fertiilses eas naistel rasedustest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aknevastased preparaadid paikseks kasutamiseks, klindamütsiini kombinatsioonid.

ATC-kood: D10AF51

Treclinac'is on kombineeritud kahte toimeainet, mis avaldavad toimet erinevate toimemehhanismide läbi (vt allpool).

Klindamütsiin:

Klindamütsiin, eelravim linkomütsiini poolsünteesiline derivaat, mida toodetakse *Streptomyces lincolnensis* poolt ning on olemuselt peamiselt bakteriostaatiline. Klindamütsiin seondub tundlike bakterite 50S subühikuga bakteri ribosoomis ja takistab peptiidahela pikenemist sekkudes peptidüüli ülekandesse, pärssides sellega bakterivalgu sünteesi. Kuigi klindamütsiininfosfaat on *in vitro* inaktiivne, muudab kiire *in vivo* hüdroolüüs selle ühendi antibakteriaalselt aktiivseks klindamütsiiniks.

On näidatud, et klindamütsiin toimib *in vitro Propionibacterium acnes* 'sse, ühte patofüsioloogilise faktorisse, mis mõjutab *acne vulgaris* 'e teket. Veel toimib klindamütsiin põletikuvastaselt *acne vulgaris* 'e poolt tekitatud kahjustuskolletesse.

Klindamütsiini tundlikkuse testimise murdepunkt on 4 mg/ml *P.acnes* puhul, mis on grampositiivsete anaeroobide esindajaks (tundlikkuse murdepunktid põhinevad *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST soovitusel).

Tretinoiin:

Paikselt manustatud tretinoiinil on nii komedolüütiline kui põletikuvastane toime. Tretinoiin vähendab folliikulite epiteelirakkude ühtsust, mille tagajärjel väheneb mikrokomedoonide moodustumine. Lisaks stimuleerib tretinoiin follikulaarsete epiteelirakkude mitootilist aktiivsust ja suurendab ringlust, põhjustades komedoonide tühjaks pressimist. Komedolüütiline aktiivsus on seotud follikulaarse epiteeli ketenduse normaliseerumisega. Tretinoiin avaldab põletikuvastast toimet *toll-like receptors* – (TLR) supressiooni kaudu.

Klindamütsiini ja tretinoiini kombinatsioonravi, nagu Treclinac, mitte ainult ei kombineeri kahe toimeaine individuaalseid toimeid, vaid täiendab nende teatud toimeid. Kirjanduses on tõendeid, et koosmanustamisel tretinoiin suurendab klindamütsiini penetratsiooni. Seega on kombinatsioonravi suunatud mitmele patogeensele faktorile: ebanormaalne follikulaarne keratinisatsioon, *P.acnes* proliferatsioon, põletik ja rasu suurenenud produktsioon.

Treclinac'i kliiniline efektiivsus

Efektiivsuse hindamiseks viidi läbi kolm randomiseeritud topeltpimedat kliinilist uuringut, kuhu kaasati kokku 4550 *acne vulgaris* 'e patsienti, kellel esinesid nii põletikulised kui mitte-põletikulised haiguskolded. Neist 1853 patsienti raviti Treclinac geeliga, 846 patsienti tretinoiiniga, 1428 patsienti klindamütsiininfosfaadiga ja 423 patsienti Treclinac geeli kandeainega.

Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esines näopiirkonnas akne 20...50 põletikulist kollet (paapulid ja pustulid), näopiirkonnas akne 20...100 mitte-põletikulist kollet (avatud ja suletud komedoonid), kaks või vähem noodulit (defineeritud kui põletikuline kolle, mille diameeter on suurem või võrdne 5 mm-ga) ja ilma tsüstideta. Haiguskoldeid loendati uuringusse kaasamisel ning nädalatel 2, 4, 8 ja 12. Uuringute 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 efektiivsuse esmasteks näitajateks olid (1) keskmine protsentuaalne põletikuliste haiguskollete arvu muutus algtasemelt 12-ndaks nädalaks, (2) keskmine protsentuaalne mitte-põletikuliste haiguskollete arvu muutus algtasemelt 12-ndaks nädalaks, (3) keskmine protsentuaalne kõigi haiguskollete arvu muutus algtasemelt 12-ndaks nädalaks ja (4) isikute protsent, kellel haiguskolded olid kadunud või peaaegu kadunud 12-ndaks nädalaks, hinnatuna skaalal *Evaluator's Global Severity Score* - EGSS. Paremust monoterapiatega võrreldes kinnitati juhul, kui kaks kollet kolmest loeti muutunuks ja EGSS jaotumine oli oluline. Ravimit kasutati kord päevas 12 nädala jooksul ja patsiente hinnati ning haiguskoldeid loendati 12-ndal nädalal.

Uuringud 7001.G2HP-06-02 ja 7001.G2HP-07-02 võrdlesid topeltpime meetodil Treclinac'i monoterapiatega (klindamütsiininfosfaat 1,2% geel ja tretinoiin 0,025% geel) ja kandeainega. Kolmandas kliinilises uuringus (MP1501-02) võrreldi Treclinac'i ainult klindamütsiiniga.

Kollete muutuste arvu protsentuaalne jaotumine oli moonutatud, seetõttu on järgmises tabelis toodud muutuste protsendi mediaan.

Kahjustuskollete arvu protsentuaalse muutuse (langus) mediaan 12. ravinädalal

Kahjustuse tüüp	Ravi	Uuring			Metaanalüüs
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Kõik uuringud ¹ (n=4550)
Põletikuline	Treclinac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamütsiin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoiin	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	Vehiikel	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
Mitte-põletikuline	Treclinac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamütsiin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoiin	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	Vehiikel	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
Kokku	Treclinac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamütsiin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoiin	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	Vehiikel	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

p-väärtused järjestatud ANOVA'st

¹ paarikaupa võrdluseks tretinoiini ja vehiikeliga kasutati andmeid uuringutest 7001-G2HP-06-02 ja 7001-G2HP-07-02.

* $p \leq 0,05$

Üldine raskuse skaala 12-ndal nädalal, väljendatuna binaarsete väärtustena

	Treclinac	Klindamütsiin	Tretinoiin	Vehiikel
ITT-puhas või peaaegu puhas*				
Edukas	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Ebaõnnestumine	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Kokku	420	208	417	207
P-väärtus		0.147	0.037	<0.001

	Treclinac	Klindamütsiin	Tretinoiin	Vehiikel
ITT-puhas või peaaegu puhas*				
Edukas	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Ebaõnnestumine	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Kokku	425	218	429	216
P-väärtus		0.122	0.001	<0.001

ITT- puhas, peaaegu puhas või vähemalt 2. astme paranemine***

	Treclinac	Klindamütsiin
Edukas	381 (38%)	318 (32%)
Ebaõnnestumine	627 (62%)	684 (68%)
Kokku	1008	1002
P-väärtus		0.002

¹ puuduvad väärtused võrdsustati ebaõnnestumistega

* Uuring 7001-G2HP-06-02

** Uuring 7001-G2HP-07-02

*** Uuring MP-1501-02

Lapsed

Kahjustuskollete arvu protsentuaalse muutuse mediaan üksikuuringute ja nende uuringute metaanalüüsi andmetel 12. ravinädalal noorukitel vanuses 12...17 eluaastat on toodud allolevas tabelis.

Kahjustuskollete arvu protsentuaalse muutuse (langus) mediaan 12. ravinädalal: Noorukid

Kahjustuse tüüp	Ravi	Uuring			Metaanalüüs
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Kõik uuringud ¹ (n = 2915)
Põletikuline	Treclinac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamütsiin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoiin	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Vehiikel	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Mitte-põletikuline	Treclinac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamütsiin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoiin	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Vehiikel	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Kokku	Treclinac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamütsiin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoiin	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Vehiikel	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

p-väärtused järjestatud ANOVA'st

¹ paarikaupa võrdluseks tretinoiini ja vehiikeliga kasutati andmeid uuringutest 7001-G2HP-06-02 ja 7001-G2HP-07-02.

* p ≤ 0,05

Kuigi uuringud ei olnud suunatud alagruppidele ja tulemused ei ole nii järjekindlad nagu muutused kahjustuste arvus, annavad need tõenduse kombineeritud ravimi paremusele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avatud mitmeannuselises uuringus, kus raviti mõõduka kuni raske aknega 12 isikut, oli 14 järjestikuse manustamispäeva järgselt ligikaudu 4 g Treclinac'ist tretinoiini perkutaanne imendumine minimaalne. 50...92% isikutest oli tretinoiini plasmakontsentratsioon alla kvantitatiivset alumist piirväärtust (LLOQ; 1 ng/ml) ükskõik mis ajahetkel pärast manustamist ning ülejäänud isikutel oli plasmakontsentratsioon LLOQ lähedal väärtustega 1,0...1,6 ng/ml. Oluliste tretinoiini metaboliitide (13-tsis-retinoolhappe ja 4-okso-13-tsis retinoolhappe) plasmakontsentratsioonid olid vastavalt vahemikus 1,0...1,4 ng/ml ja 1,6...6,5 ng/ml. Klindamütsiini plasmakontsentratsioonid ei ületanud üldjuhul 3,5 ng/ml, välja arvatud ühel isikul, kellel plasmakontsentratsioon saavutas 13,1 ng/ml.

Tretinoiin

Tretinoiin esineb organismis retinooli metaboliidina ning omab teatud tasemel A-vitamiini kasvu soodustavat aktiivsust. Hästikontrollitud kliinilistes uuringutes on selgunud, et paikset manustatud tretinoiin ei suurenda kogu trans-retinoolhappe (tretinoiin) taset plasmas. Pärast radioaktiivselt märgistatud tretinoiini ühekordset paikset manustamist oli retinoolhappe kontsentratsioon veres muutumatu 2...48 tunni jooksul. Ühekordne ega pikaajaline ravi paikse tretinoiiniga ei mõjuta retinoidide süsteemset taset, mis jääb organismi normaalse endogeense taseme piiridesse.

Klindamütsiin

Klindamütsiin konverteerub nahas fosfataaside toimetel tugevamatoimeliseks klindamütsiini vormiks. Seega on pärast klindamütsiinfosfaadi paikset manustamist klindamütsiini konversioon antimikroobse toime peamine determinant nahakihtides.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Treclinac'i ohutust toetavad järgmised Treclinac'i, klindamütsiini ja tretinoiiniga läbi viidud prekliinilised uuringud.

Treclinac

13-nädalases korduvannusega dermaalse toksilisuse uuringus minisigadel ei avaldunud toksilisi toimeid, välja arvatud kerged lokaalsed ärritusnähud (erüteem). Näidati, et kahes paikse taluvuse uuringus küülikutega ei osutunud Treclinac geel esmaselt nahka või silmi ärritavaks ning näidati ka, et

ta pole merisigadel kontaktülitundlikkust tekitav.

Naha arengu toksilisuse uuringus küülikutel ei esinenud kahjulikku toimet reproduktiivsusele.

Klindamütsiin

Süsteemselt manustatud klindamütsiin ei mõjuta fertiilsust, paaritumisvõimet, embrüoni arengut või postnataalset arengut. *In vitro* ja *in vivo* uuringud ei näidanud klindamütsiini mutageenset potentsiaali.

Klindamütsiin ei olnud kartsinogeenne hiirtel 2-aastases nahauuringus 1,2% klindamütsiininfosfaadiga ega ka 2-aastases uuringus rottidega, kus ravimit manusti suu kaudu.

Tretinoiin

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei avaldunud tretinoiini mutageenne toime. Tretinoiin ei olnud hiirtel 2-aastases nahauuringus 0,1% tretinoiiniga (tugevam Treclinac'ist) kartsinogeenne. Süsteemset kartsinogeenset toimet ei ole uuritud. On näidatud, et suukaudne tretinoiin omab teratogeenset mõju rottidele, hiirtele, hamstritele, küülikutele, ahvidele ning inimestele. See mõjutab tugevalt fertiilsust ja nii peri- kui postnataalset arengut. Nahale kantud tretinoiin ei olnud loomadele teratogeenne annustes, mis ületasid oluliselt soovituslikku ööpäevast annust inimeste kehapiinnale kandmiseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puhastatud vesi

Glütserool

Karbomeerid

Metüülparahüdroksübensoaat (E218)

Propüülparahüdroksübensoaat (E216)

Polüsorbaat 80

Dinaatriumedetaat

Veevaba sidrunhape

Butüülhüdroksütolueen (E321)

Trometamool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Pärast esmast avamist: 3 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

Hoida tuub tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurused: 30 g ja 60 g.

Pakend koosneb alumiinium tuubist, millel on epoksüfenoolist sisemine lakikiht, tuub on suletud polüetüleenist korgiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Meda Pharma
Mūkusalas 101
Rīga LV-1004
Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBER

812213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2019