

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zalna 10 mg/0,25 mg v 1 g gel

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 10 mg (1 %) klindamicina (v obliki klindamicinfosfata) in 0,25 mg (0,025 %) tretinoina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218): 1,5 mg/g (0,15 %)

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

prosojen gel rumene barve

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zalna je indicirano za lokalno zdravljenje navadnih aken (acne vulgaris), kadar so komedoni, papule in pustule prisotni pri bolnikih, starih 12 let in starejših (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne uporabe protibakterijskih zdravil in zdravljenja aken.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki ( $\geq 12$  let)*

Enkrat na dan pred spanjem naj si bolnik umije cel obraz z blagim milom in kožo osuši. Na eno konico prsta naj iztisne za grahovo zrno zdravila, ga točkasto nanese na brado, lica, nos in čelo ter nato nežno vtre v kožo po celem obrazu.

Zdravila Zalna se ne sme neprekinjeno uporabljati dlje kot 12 tednov, razen ob skrbni presoji zdravnika. Omeniti je treba, da se terapevtsko izboljšanje lahko pojavi šele več tednov po začetku zdravljenja.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Zalna, naj počaka in uporabi naslednji odmerek ob običajnem času. Bolnik naj ne podvoji odmerka, da bi nadomestil pozabljenega.

*Uporaba pri otrocih, mlajših od 12 let*

Zdravilo Zalna ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, saj varnost in učinkovitost zdravila Zalna pri otrocih še nista bili dokazani.

*Uporaba pri starejših (> 65 let)*

Varnost in učinkovitost zdravila Zalna pri bolnikih, starejših od 65 let, še nista bili dokazani.

*Bolniki z okvaro ledvic in okvaro jeter*

Zaradi nizke sistemske izpostavljenosti klindamicinu in tretinoinu po topikalni uporabi zdravila Zalna ni pričakovati, da bi zmerna ali ledvična ali jetrna okvara povzročila klinično pomembno sistemske izpostavljenost. Vendar pa serumskih koncentracij klindamicina in tretinoina po topikalni uporabi pri bolnikih z ledvično ali jetrno boleznijo niso preučevali. V hudih primerih se je v zvezi z zdravljenjem priporočeno odločati glede na vsakega bolnika posebej.

Način uporabe

Zdravilo Zalna je indicirano izključno za zunanjo (dermatološko) uporabo. Pri nanašanju zdravila Zalna se je treba izogibati stiku z očmi, vekami, ustnicami in nosnicami. Po nanosu si mora bolnik umiti roke.

### **4.3 Kontraindikacije**

- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- ženske, ki načrtujejo nosečnost

Zdravilo Zalna je kontraindicirano tudi:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovini klindamicin in/ali tretinoin ali katero koli pomožno snov ali linkomicin (glejte tudi poglavje 6.1).
- pri bolnikih z regionalnim enteritisom, ulceroznim kolitisom ali z anamnezo kolitisa, povezanega z uporabo antibiotikov.
- pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo kožnega raka.
- pri bolnikih z akutnim ekcemom, rozaceo in perioralnim dermatitisom v anamnezi.
- pri bolnikih s pustularnimi in globokimi nodularnimi cističnimi aknami (acne conglobata in acne fulminans).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Zalna ni za peroralno, okularno, intranazalno ali intravaginalno uporabo.

Zdravilo Zalna ni priporočljivo za zdravljenje blagih oblik acne vulgaris.

Izogibati se je treba stiku z usti, očmi in sluznicami ter s poškodovano ali ekcematozno kožo. Na občutljive predele kože je treba zdravilo nanašati previdno. Če pride zdravilo v stik z očmi, jih izperemo z veliko količino vode.

Pri uporabi nekaterih drugih klindamicinskih zdravil za topikalno uporabo so poročali o kolitisu, povezanem z zdravljenjem z antibiotiki (imenovan tudi s *Clostridium difficile* povezani kolitis ali CDAD). Pojav le-tega je pri uporabi zdravila Zalna malo verjeten, saj so bile plazemske ravni ugotovljene in je absorpcija klindamicina s površine kože klinično zanemarljiva.

Če pride do dolgotrajne ali hude driske oziroma če ima bolnik trebušne krče, je treba zdravljenje z zdravilom Zalna nemudoma prekiniti, saj lahko simptomi kažejo na kolitis, povezan z antibiotiki. Uporabiti je treba ustrezne diagnostične postopke kot je določanje prisotnosti *Clostridium difficile* in toksina ter, če je potrebno, izvesti kolonoskopijo in razmisliti o terapevtskih ukrepih za zdravljenje kolitisa.

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, ali prepogosto nanašanje zdravila lahko povzroči rdečino, zbadanje in neprijeten občutek. Če pride do hude razdraženosti kože, zlasti v začetku zdravljenja, je treba bolniku svetovati, naj začasno prekine zdravljenje ali zmanjša pogostnost nanašanja.

Zdravilo Zalna je treba predpisovati previdno osebam z atopijskimi boleznimi.

Zdravila Zalna se ne sme nanašati sočasno z drugimi lokalnimi pripravki (vključno s kozmetičnimi) zaradi možnosti inkompatibilnosti in medsebojnega delovanja s tretinoinom. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi keratolitičnih sredstev kot so žveplo, salicilna kislina, benzoil peroksid ali resorcinol in kemični abrazivi. Če se bolnik zdravi s takšnimi pripravki, mora učinek kemičnega pilinga pred začetkom uporabe zdravila Zalna izzveneti.

Nekatera medicinska čistilna sredstva in piling raztopine zelo izsušijo kožo. Zato se jih ne sme uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo lokalno zdravljenje s tretinoinom. Abrazivna mila, mila in kozmetične izdelke kot tudi začimbe in apno je treba uporabljati previdno.

Zaradi povečane dovzetnosti za UV žarke lahko med zdravljenjem z gelom Zalna pride do fotosenzitivnosti. Zato je treba zmanjšati izpostavljanje soncu in uporabiti ustrezna sredstva za sončenje z zaščitnim faktorjem najmanj 30 ter primerna zaščitna oblačila (npr. pokrivalo). Med zdravljenjem se je treba izogibati uporabi luči za porjavitev in solarijev. Bolniki s sončnimi opeklinami ne smejo uporabljati tega zdravila, dokler opekline ne izginejo.

Bolniki, ki so zaradi narave svojega dela izrazito izpostavljeni soncu in tisti z značilno občutljivostjo na sonce morajo biti še posebej previdni. Ob pojavu sončnih opeklin morajo zdravljenje z zdravilom Zalna prekiniti, dokler hudi eritemi in luščenje ne izzvenijo.

Med zdravljenjem s klindamicinskimi 1 % zdravili za lokalno zdravljenje so občasno poročali o Gramnegativnem folikulitisu. Če pride do tega, je treba zdravljenje z zdravilom Zalna prekiniti in uvesti alternativno zdravljenje.

Dolgotrajna uporaba klindamicina lahko povzroči prekomerno razraščanje neobčutljivih dermalnih bakterij ali glivic in/ali odpornost nanje, vendar je ta pojav redek. Z drugimi antibiotiki, kot sta linkomicin in eritromicin, se lahko pojavi navzkrižna odpornost (glejte poglavje 4.5).

Hkratni uporabi peroralnih in lokalnih antibiotikov se je treba izogibati, zlasti če imajo različno kemijsko sestavo.

Pomožni snovi metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele). Pomožna snov butilhidroksitoluen (E321) lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri sočasni uporabi zdravil za lokalno uporabo, medicinskih mil in čistil, ki močno izsušijo kožo ter izdelkov z visoko koncentracijo alkohola kot tudi adstringensov (izdelkov, ki krčijo in sušijo kožo) je potrebna previdnost. Sočasnemu zdravljenju s kortikosteroidi se je treba izogibati.

Raziskave in vitro so pokazale antagonizem med eritromicinom in klindamicinom, sinergijo z metronidazolom, pri aminoglikozidih tako antagonistične kot sinergistične učinke, pri nevro-muskularnih blokatorjih pa so opisali agonistične učinke.

##### **Antagonisti vitamina K**

Pri bolnikih, zdravljenih s klindamicinom v kombinaciji z antagonisti vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol in fluindion) so poročali o povečanih vrednostih testov koagulacije krvi (vrednosti PČ/INR – protrombinski čas/mednarodni normalizirani odnos). Zato je treba teste koagulacije pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti vitamina K, redno kontrolirati.

Tretinoin povzroča večjo prepustnost za druge lokalno nanešene pripravke.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Zdravilo Zalna sme ženska v rodni dobi uporabljati le, če med zdravljenjem in 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporablja učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

Zdravilo Zalna je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo ali pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost.

Če bolnica zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če med jemanjem tega zdravila zanosi, je treba zdravljenje prekiniti

### *Klindamicin*

Pri omejenem številu nosečnosti, izpostavljenih klindamicinu v prvem trimesečju, ni bilo neželenih učinkov klindamicina na nosečnost ali zdravje ploda/novorojenčka. V študijah sposobnosti razmnoževanja pri podganah in miših, v katerih so bili uporabljeni subkutani in peroralni odmerki klindamicina, klindamicin ni bil teratogen (glejte poglavje 5.3).

### *Tretinoin*

Retinoidi, ki jih dajemo peroralno, so povezani s prirojenimi nepravilnostmi. Če retinoide za lokalno uporabo uporabljamo v skladu z informacijami za njihovo predpisovanje, se zanje v splošnem smatra, da zaradi minimalne absorpcije skozi kožo povzročajo nizko sistemsko izpostavljenost. Vendar pa lahko posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba) prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti.

### Dojenje

Ni znano, ali se tretinoin in klindamicin po uporabi zdravila Zalna izločata v materino mleko.

Ugotovili so, da se klindamicin po peroralni in parenteralni uporabi pojavlja v materinem mleku.

Znano je, da se retinoidi pri peroralni uporabi in njihovi presnovki izločajo v materino mleko. **Zato zdravila Zalna ne smemo uporabljati pri ženskah, ki dojijo.**

### Plodnost

Podatkov o plodnosti za zdravilo Zalna ni na voljo.

### *Klindamicin*

Študije razmnoževanja na podganah in miših, v katerih so uporabili subkutane in peroralne odmerke klindamicina, niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja.

### *Tretinoin*

Sistemsko uporabljeni tretinoin močno vpliva na plodnost. Razpoložljivi podatki v zvezi s plodnostjo po lokalni uporabi pri človeku so omejeni.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Malo verjetno je, da bo zdravljenje z zdravilom Zalna vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Znotraj posameznih organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav neželenega učinka) z uporabo naslednjih kategorij:

zelo pogosti	( $\geq 1/10$ )
pogosti	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
občasni	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
redki	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )

zelo redki (< 1/10.000)  
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnosti o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih so naslednje:

Bolezni imunskega sistema:

redki: preobčutljivost

Bolezni endokrinega sistema:

redki: hipotiroidizem

Bolezni živčevja:

redki: glavobol

Očesne bolezni:

redki: draženje oči

Bolezni prebavil:

redki: gastroenteritis, navzea

Bolezni kože in podkožja:

občasni: akne, suha koža, eritem, seboreja, fotosenzitivnostne reakcije, pruritis, izpuščaj, ekfoliativni izpuščaj, luščenje kože, sončne opekline.

redki: dermatitis, herpes simplex, makularni izpuščaj, kožne krvavitve, pekoč občutek na koži, depigmentacija kože, razdraženost kože.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

občasni: reakcija na mestu nanosa, pekoč občutek na mestu nanosa, dermatitis na mestu nanosa, suhost kože na mestu nanosa, eritem na mestu nanosa.

redki: draženje kože na mestu nanosa, oteklina na mestu nanosa, razjeda na mestu nanosa, razbarvanje kože na mestu nanosa, srbenje na mestu nanosa, deskvamacija na mestu nanosa, občutek vročine, bolečina.

**Pediatrična populacija**

Delež pediatričnih bolnikov (starih 12 – 17 let), ki so poročali o specifičnih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom, se je ujemal z deležem bolnikov v splošni populaciji, ki so poročali o neželenih učinkih. Pojavnost suhe kože pri populaciji mladostnikov (12 – 17 let) je bila nekoliko višja v kliničnih preskušanjih kot pri splošni populaciji.

**Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Gel Zalna je namenjeno samo za topikalno uporabo. Pri nanašanju prevelikega odmerka gela Zalna se lahko pojavijo izrazita rdečina, luščenje ali neprijeten občutek. Pri nenamernem prevelikem odmerjanju ali pretirani uporabi gela je treba obraz nežno umiti z blagim milom in mlačno vodo. Zdravljenje z zdravilom Zalna je treba za nekaj dni prekiniti, preden se nadaljuje z zdravljenjem.

Pri prevelikem odmerjanju se lahko lokalno uporabljeni klindamicin fosfat iz zdravila Zalna absorbira v zadostnih količinah, da povzroči sistemske učinke. Pojavijo se lahko gastrointestinalni neželeni učinki vključno z bolečino v trebuhu, navzejo, bruhanjem in drisko (glejte poglavje 4.4).

V primeru nenamernega zaužitja naj bo zdravljenje simptomatsko. Pričakuje se enake neželene učinke kot so tisti, povezani s klindamicinom (t.j. bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje in driska) in tretinoinom (vključno s teratogenezo pri ženskah v rodni dobi). V takih primerih je treba zdravljenje z gelom Zalna prekiniti in pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za lokalno zdravljenje aken; protimikrobne učinkovine za zdravljenje aken; klindamicin, kombinacije;  
oznaka ATC: D10AF51

Zdravilo Zalna združuje 2 učinkovini, ki delujeta preko različnih mehanizmov delovanja (glejte spodaj).

#### Klindamicin

Klindamicin je polsintetični derivat matične spojine linkomicina, ki ga proizvaja bakterija *Streptomyces lincolnensis* in deluje pretežno bakteriostatsko. Klindamicin se veže na podenote 50S ribosoma dovzetnih bakterij in preprečuje podaljšanje peptidnih verig z vplivanjem na prenos peptidila, s čimer zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Klindamicin fosfat je v pogojih *in-vitro* neaktiven, *in-vivo* pa se preko hitre hidrolize pretvori v protibakterijsko aktivno obliko klindamicin.

Klindamicin je *in vitro* dokazano učinkovit proti *Propionibacterium acnes*, patofiziološkem dejavniku, ki vpliva na razvoj navadnih aken. Klindamicin deluje na lezije tudi protivnetno.

Mejna vrednost za testiranje občutljivosti klindamicina je 4 mg/ml za *P. acnes* kot predstavnika Grampozitivnih anaerobnih bakterij (mejne vrednosti za občutljivost, kot jih je priporočil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* EUCAST).

#### Tretinoin

Topikalno uporabljeni tretinoin deluje tako komedolitično kot protivnetno. Tretinoin zmanjšuje kohezivnost folikularnih epitelijskih celic, kar povzroči zmanjšano nastajanje mikrokomedomov. Poleg tega tretinoin stimulira mitozo in pospešuje obnovo folikularnih epitelijskih celic, kar povzroči izločanje komedonov. Komedolitično delovanje je povezano z normalizacijo deskvamacije folikularnega epitelijskega. Tretinoin deluje protivnetno z zaviranjem t.i. TLR (toll-like receptors).

Kombinirano zdravljenje s klindamicinom in tretinoinom, kakršno je zdravilo Zalna Gel, ne združuje samo individualnih delovanj obeh učinkovin, temveč tudi dopolnjuje njune posebne učinke. Literatura navaja tudi dokaze, ki kažejo, da ob sočasni uporabi tretinoin poveča penetracijo klindamicina. Zato je to kombinirano zdravljenje usmerjeno na več patogenih dejavnikov: nenormalno folikularno keratinizacijo, proliferacijo *P.acnes*, vnetje in povečano nastajanje sebuma.

### Klinična učinkovitost zdravila Zalna

Izvedene so bile randomizirane, dvojno slepe klinične študije, ki so zajele skupno 4550 bolnikov z navadnimi aknami z vnetnimi in nevnetnimi akenskimimi lezijami. Od teh je bilo 1853 bolnikov zdravljenih z zdravilom Zalna Gel, 846 s tretinoinom, 1428 s klindamicin fosfatom in 423 z vehiklom (nosilcem učinkovine) zdravila Zalna Gel.

Vključeni so bili bolniki z 20-50 vnetnimi akenskimimi lezijami na obrazu (papule in pustule), 20-100 nevnetnimi akenskimimi lezijami na obrazu (odprtimi in zaprtimi komedoni), dvema noduloma ali manj (opredeljeni kot vnetne lezije, enake ali večje kot 5 mm v premeru) in brez cist. Število lezij so ugotavljali v izhodišču ter v 2., 4., 8. in 12. tednu.

Primarne meritve učinkovitosti v študijah 7001.G2HP-06-02 in 7001.G2HP-07-02 so bile (1) srednji odstotek spremembe števila vnetnih lezij od izhodišča v 12. tednu, (2) srednji odstotek spremembe števila nevnetnih lezij od izhodišča v 12. tednu, (3) srednji odstotek spremembe skupnega števila od izhodišča v 12. tednu, in (4) odstotek oseb, ki v 12. tednu niso imele ali skoraj niso imele lezij, ocenjeno na podlagi lestvice globalnega točkovanja resnosti (EGSS). Boljša učinkovitost v primerjavi z monoterapijami je bila potrjena, če sta bili dve izmed treh spremenljivk števila lezij in dihrotomne vrednosti EGSS pomembne.

Zdravilo so nanašali enkrat na dan 12 tednov, v 12. tednu so bolnike ocenili ter prešteli lezije.

V študijah 7001.G2HP-06-02 in 7001.G2HP-07-02 so zdravilo Zalna primerjali tako z monoterapijama (klindamicin fosfat 1,2 % gel in tretinoin 0,025 % gel) kot z vehiklom na podlagi dvojno slepe sheme zdravljenja. Tretjo klinično študijo (MP1501-02) so izvedli za primerjavo zdravila Zalna s klindamicinom samostojno.

Razporeditev odstotka spremembe števila lezij je bila asimetrična, zato je mediani odstotek spremembe prikazan v naslednjih preglednicah.

### **Mediani odstotek spremembe (zmanjšanje) števila lezij v 12. tednu**

Vrsta lezij	Zdravljenje	Študija			Metaanaliza Vse študije <sup>1</sup> (n=4550)
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	
vnetne	zdravilo Zalna	52,6	61,3	70,0	65,2
	klindamicin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	tretinoin	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	vehikel	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
nevnetne	zdravilo Zalna	43,8	42,3	57,6	51,6
	klindamicin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	tretinoin	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	vehikel	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
skupno	zdravilo Zalna	46,3	48,4	62,0	54,5
	klindamicin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	tretinoin	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	vehikel	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

p-vrednosti iz rangirane ANOVA

<sup>1</sup> za parno primerjavo s tretinoinom in vehiklom so bili upoštevani podatki iz študij 7001-G2HP-06-02 in 7001-G2HP-07-02.

\*  $p \leq 0.05$

## Globalna ocena resnosti v 12. tednu – predstavljena kot dihotočne vrednosti

### Populacija

bolnikov, ki so jih

nameravali

zdraviti - ITT

ITT- čisto ali

skoraj čisto \*

	<u>Zdravilo Zalna</u>	<u>klindamicin</u>	<u>tretinoin</u>	<u>vehikel</u>
uspešno	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 ( 9% )
neuspešno	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
skupno	420	208	417	207
p-vrednost		0,147	0,037	<0,001

ITT- čisto ali

skoraj čisto \*\*

	<u>Zdravilo Zalna</u>	<u>klindamicin</u>	<u>tretinoin</u>	<u>vehikel</u>
uspešno	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 ( 7% )
neuspešno	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
skupno	425	218	429	216
p-vrednost		0,122	0,001	<0,001

ITT- čisto, skoraj

čisto ali

izboljšanje

najmanj

2. stopnje\*\*\*

	<u>Zdravilo Zalna</u>	<u>klindamicin</u>
uspešno	381 (38%)	318 (32%)
neuspešno	627 (62%)	684 (68%)
skupno	1008	1002
p-vrednost		0,002

<sup>1</sup> manjkajoče vrednosti so bile vnesene kot 'neuspešno'

\* študija 7001-G2HP-06-02

\*\* študija 7001-G2HP-07-02

\*\*\* študija MP-1501-02

### Pediatrična populacija

Odstotki sprememb števila lezij v 12. tednu pri mladostnikih, starih med 12 in 17 let, v posameznih študijah in metaanalizi teh študij so navedeni spodaj.

### Mediani odstotek spremembe (zmanjšanje) števila lezij v 12. tednu: Mladostniki

Vrsta lezij	Zdravljenje	Študija			Metaanaliza
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Vse študije <sup>1</sup> (n = 2915)
vnetne	zdravilo Zalna	50,0	56,2	66,7	62,5
	klindamicin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	tretinoin	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	vehikel	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
nevnetne	zdravilo Zalna	43,4	40,2	55,6	50,0
	klindamicin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	tretinoin	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	vehikel	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
skupno	zdravilo Zalna	42,0	44,8	59,4	52,5
	klindamicin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	tretinoin	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	vehikel	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

p-vrednosti iz rangirane ANOVA

<sup>1</sup> za parno primerjavo s tretinoinom in vehiklom so bili upoštevani podatki iz študij



Čeprav te študije niso omogočale preučevanja znotraj podskupin in rezultati niso tako dosledni kot pri spremembah v številu lezij, vseeno ponujajo dokaz za boljšo učinkovitost kombiniranega zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V odprti študiji večkratnih odmerkov, v kateri so zdravili 12 oseb z zmernimi do hudimi aknami, je bila perkutana absorpcija tretinoina po 14 zaporednih dneh vsakodnevne uporabe približno 4 g zdravila Zalna minimalna. Plazemske koncentracije tretinoina so bile pod spodnjo mejo določljivosti (LLOQ; 1 ng/ml) pri 50 % do 92 % oseb v danem trenutku po nanosu, pri ostalih osebah pa so bile blizu LLOQ, z vrednostmi v razponu 1,0 do 1,6 ng/mL. Plazemske koncentracije ključnih presnovkov tretinoina, 13-cis-retinoične kisline in 4-oxo-13-cis-retinoične kisline, so bile v razponu od 1,0 do 1,4 ng/ml oziroma od 1,6 do 6,5 ng/ml. Plazemske koncentracije klindamicina na splošno niso presegle 3,5 ng/ml, z izjemo ene osebe, pri kateri so plazemske koncentracije dosegle 13,1 ng/ml.

### Tretinoin

Tretinoin se v telesu nahaja kot presnovek retinola in izkazuje določeno stopnjo aktivnosti pospeševanja rasti vitamina A. Reprezentativne, dobro nadzorovane klinične študije ugotavljajo, da topikalno uporabljeni tretinoin ne zviša vse-trans retinoične kisline v plazmi (tretinoin). Po topikalni uporabi enkratnega odmerka radioaktivno označenega tretinoina je koncentracija retinoične kisline v krvi ostala nespremenjena 2 – 48 ur. Niti enkratni odmerek niti dolgotrajno zdravljenje s topikalnimi formulacijami tretinoina ne spremeni sistemskih retinoidnih ravni, ki ostajajo v okviru naravnih telesnih endogenih ravni.

### Klindamicin

Klindamicin se v koži pretvori preko fosfataz, kar vodi v močnejšo obliko klindamicina. Zato je pretvorba v klindamicin pomemben dejavnik protimikrobnega delovanja v plasteh kože po topikalni uporabi klindamicin fosfata.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije z zdravilom Zalna so pokazale, da klindamicin in tretinoin podpirata varnost zdravila Zalna.

### Zdravilo Zalna

13-tedenska študija dermalne toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri pritlikavih svinjah ni pokazala toksičnih učinkov, z izjemo manjšega lokalnega draženja (eritem). V dveh študijah lokalnega prenašanja zdravila na kuncih gel Zalna ni deloval kot primarno dražilo za kožo, ni dražilo oči in ni povzročalo kontaktne preobčutljivosti pri morskih prašičkih.

V študijah dermalnega toksičnega vpliva na razvoj, ki so jo izvedli na kuncih, niso odkrili reproduktivne toksičnosti.

### Klindamicin

Sistemske uporabljene klindamicin ne vpliva na plodnost, sposobnost parjenja, razvoj zarodka ali post-natalni razvoj. Študije *in-vitro* in *in-vivo* niso pokazale mutagenega potenciala klindamicina.

Klindamicin ni bil kancerogen pri miših v 2-letni študiji dermalne oblike 1,2 % klindamicin fosfata in v 2-letni študiji peroralne oblike na podganah.

### Tretinoin

Študije *in-vitro* in *in-vivo* niso pokazale mutagenega potenciala tretinoina. Tretinoin ni bil kancerogen pri miših v 2-letni študiji dermalne oblike 0,1 % tretinoina (višja jakost kot zdravilo Zalna). Sistemskega kancerogenega potenciala niso preučevali. Peroralni tretinoin se je pokazal kot teratogen pri podganah,

miših, hrčkah, kuncih, opicah in človeku. Močno vpliva na plodnost in peri- ter postnatalni razvoj. Pri živalih dermalno uporabljeni tretinoin ni bil teratogen pri dnevni odmerkih, ki so bili večkrat višji od priporočenega dnevnega odmerka za človeka, ustrezno prilagojeno na površino telesa.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

prečiščena voda  
glicerol  
karbomeri  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
polisorbat 80  
dinatrijev edetat  
brezvodna citronska kislina  
butilhidroksitoluen (E321)  
trometamol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev  
Po prvem odprtju: 3 mesece

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Tube shranjujte tesno zaprto.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Velikost pakiranj je 30 g in 60 g.

Obe pakiranji vsebujeta aluminijasto tubo, ki je z notranje strani prevlečena z epoksi-fenolnim lakom in zaprta s polietilensko zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Meda Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/01693/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 5. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 3. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 12. 2018