

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram gel inneholder 10 mg (1 %) klindamycin (som klindamycinfosfat) og 0,25 mg (0,025 %) tretinoin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

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

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

Polysorbat 80 (E433): 0,6 mg/g (0,06%).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel

Gjennomskinnelig gul gel

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zalna er indisert for lokalbehandling av akne vulgaris når hudormer, papler og pustler er tilstede hos pasienter fra 12 år og oppover (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for hensiktsmessig bruk av antibakterielle midler og behandling av akne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (≥ 12 år)

En gang daglig ved sengetid bør hele ansiktet vaskes med mild såpe og deretter tørke. En gelmengde på størrelse med en ert skal klemmes ut på en fingertupp, påføres lett på hake, kinn, nese og panne og deretter smøres forsiktig inn i hele ansiktet.

Behandling med Zalna skal ikke overskride 12 uker med kontinuerlig behandling uten nøye vurdering. Det skal bemerkes at terapeutisk forbedring kanskje ikke vil være synlig før etter flere uker etter at behandlingen er startet opp.

I tilfelle av uteglemt dose med Zalna skal pasienten vente til neste dose til vanlig tid. Pasienter må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Bruk hos barn under 12 år

Zalna anbefales ikke til barn under 12 år da sikkerhet og effekt av Zalna hos barn ikke er fastslått.

Bruk hos eldre (≥ 65 år):

Sikkerhet og effekt av Zalna hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Med tanke på den lave systemiske eksponeringen av klindamycin og tretinoin etter lokal påføring av Zalna, forventes det ikke at moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon vil føre til systemisk eksponering av klinisk betydning. Serumkonsentrasjoner av klindamycin og tretinoin er imidlertid ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon etter lokal påføring. I alvorlige tilfeller tilrådes individuelle beslutninger.

Administrasjonsmåte

Zalna er kun indisert for utvendig (dermatologisk) bruk. Unngå øyne, øyelokk, lepper og nesebor ved påføring av Zalna. Etter påføring skal pasienten vaske hendene.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Kvinner som planlegger graviditet

Zalna er også kontraindisert:

- ved overfølsomhet overfor virkestoffene klindamycin og/eller tretinoine eller linkomycin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- hos pasienter med regional enteritt, ulcerøs kolitt eller tidligere antibiotika-assosiert kolitt.
- hos pasienter som har hudkreft i anamnesen eller i familien.
- hos pasienter med tidligere akutte eksemmer, rosacea eller perioral dermatitt.
- hos pasienter med pustler og ulike dype cystiske nodulære akner (acne conglobata og acne fulminans)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Zalna er ikke til oral, oftalmologisk, intranasal eller intravaginal bruk.

Zalna anbefales ikke til behandling av mild acne vulgaris.

Kontakt med munn, øyne og slimhinner samt med avskrapet eller eksematøs hud skal unngås. Påføring på følsomme hudområder skal gjøres med forsiktighet. I tilfelle av utilsiktet kontakt med øynene, skal øynene skylles med rikelige mengder med vann.

Antibiotika-assosiert kolitt (også kjent som *Clostridium difficile*-assosiert kolitt eller CDAD) er rapportert ved bruk av noen andre lokale klindamycinmidler. Det er usannsynlig at dette kan inntreffe med Zalna fordi plasmanivåene er kjente, og den perkutane absorpsjonen av klindamycin er klinisk ubetydelig.

Hvis pasienten får forlenget eller betydelig diare eller lider av magekramper, skal behandlingen med Zalna avbrytes umiddelbart da symptomene kan tyde på antibiotika-assosiert kolitt. Hensiktsmessige diagnostiske metoder som f.eks. påvisning av *Clostridium difficile* og toksiner og, hvis nødvendig, koloskopi, bør utføres og behandlingsalternativer for kolitt bør vurderes.

Bruk av mer enn anbefalt mengde eller for hyppig påføring kan medføre rødme, svie og ubehag. Hvis det oppstår alvorlig irritasjon, særlig på tidlige stadier i behandlingen, bør pasienten rådes til å avbryte behandlingen midlertidig eller ikke påføre Zalna så ofte.

Zalna skal forskrives med forsiktighet til atopikere.

Zalna skal ikke påføres samtidig som andre lokale midler (gjelder også kosmetikk) på grunn av mulig inkompatibilitet og interaksjon med tretinoin. Det skal utvises særlig forsiktighet i bruken av

keratolytiske midler som svovel, salisylsyre, benzoylperoksid eller resorcinol og kjemiske slipemidler. Hvis pasienten er blitt behandlet med slike preparater, må virkningen av peelingmidler være opphørt før oppstart av Zalnabehandling.

Noen medisinske rensemidler og oppløsninger med skrubbemidler har en sterk uttørrende virkning. Disse bør ikke brukes av pasienter som får lokalbehandling med tretinoin. Skrubbesåper, såper og kosmetikk samt krydder og lime skal brukes med forsiktighet.

På grunn av økt følsomhet overfor UV-stråling kan fotosensitivitet forekomme under behandling med Zalna gel. Eksponering for sollys må derfor reduseres til et minimum og hensiktsmessige solbeskyttelsesprodukter med solfaktor på minst 30, sammen med egnet beskyttelse (f.eks. en solhatt), bør brukes. Bruk av høyfjellssol og solarier bør unngås under behandlingen, og solbrente pasienter bør ikke bruke dette legemidlet før solbrentheten er gått over.

Pasienter som må eksponeres mye for sol på grunn av arbeidet sitt og pasienter med nedarvet følsomhet overfor solen bør utvise særlig forsiktighet. Hvis pasienten blir solbrent, skal behandlingen med Zalna avbrytes inntil alvorlig erytem og hudavflassing er opphørt.

Det er av og til rapportert gramnegativ follikulitt under behandling med klindamycin 1 % lokale midler. Hvis dette skulle inntreffe, bør behandling med Zalna avbrytes og annen behandling bør startes opp.

Langtidsbruk av klindamycin kan forårsake resistens og/eller overvekst av ikke-følsomme hudbakterier eller sopp, selv om det forekommer sjelden.

Kryssresistens kan forekomme med andre antibiotika som f.eks. linkomycin eller erytromycin (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av orale og lokal antibiotika bør unngås, særlig hvis de er kjemisk forskjellige.

Hjelpestoffene metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede). Hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E321) kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt) og irritasjon på øyne og slimhinner.

Hjelpestoffet polysorbat 80 (E433) kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lokale legemidler samt medisinske såper og rensemidler som har en sterk uttørrende virkning og produkter med høye alkoholkonsentrasjoner samt avsvellende midler skal brukes med forsiktighet. Samtidig behandling med kortikosteroider bør unngås.

In vitro er det vist antagonisme mellom erytromycin og klindamycin, og synergi er vist med metronidazol. Både antagonistiske og synergistiske effekter er observert med aminoglykosider og agonistisk effekt er beskrevet med nevro-muskulære blokkere.

Vitamin K-antagonister

Økte verdier ved koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødning, har vært rapportert hos pasienter behandlet med klindamycin i kombinasjon med en vitamin K-antagonist (som warfarin, acenokumarol og fluindion). Koagulasjonstester bør derfor utføres hyppig hos pasienter som behandles med vitamin K-antagonister.

Tretinoin gir økt permeabilitet for andre lokalt påførte legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Zalna skal bare gis til fertile kvinner hvis de bruker effektiv prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter avsluttet behandling.

Graviditet

Zalna er kontraindisert ved graviditet og hos kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.3). Hvis legemidlet blir brukt under svangerskap, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, skal behandlingen avbrytes.

Klindamycin

Et begrenset antall graviditeter med eksponering for klindamycin i første trimester antyder ikke noen bivirkninger av klindamycin på graviditet eller på helsen til fosteret eller det nyfødte barnet. Klindamycin var ikke teratogent i reproduksjonsstudier av rotte og mus med subkutane og orale doser av klindamycin (se punkt. 5.3).

Tretinoin

Oralt administrerte retinoider har blitt assosiert med medfødte misdannelser. Når brukt i samsvar med forskrivningsinformasjonen er topikalt administrerte retinoider generelt antatt å resultere i lav systemisk eksponering. Dette grunnet minimal absorpsjon gjennom huden. Det kan imidlertid forekomme individuelle faktorer som bidrar til økt systemisk eksponering (f.eks. skadet hudbarriere, overdreven bruk).

Amming

Det er ukjent om tretinoin og klindamycin blir skilt ut i morsmelk etter bruk av Zalna. Der er rapportert at oral og parenteral administrasjon av klindamycin medfører tilstedeværelse av klindamycin i morsmelk. Det er kjent at oralt administrerte retinoider og metabolittene deres blir skilt ut i morsmelk. **Derfor skal Zalna ikke brukes av kvinner som ammer.**

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om fertilitet med Zalna.

Klindamycin

Reproduksjonsstudier av rotte og mus med bruk av subkutane og orale doser av klindamycin viste ingen beviser for svekket fertilitet.

Tretinoin

Systemisk administrert tretinoin påvirker fertilitet i alvorlig grad. Tilgjengelige data om fertilitet etter topisk administrasjon på menneske er begrenset.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er usannsynlig at behandling med Zalna vil ha noen virkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Innenfor organklasser systemet er bivirkningene listet opp under overskriftene etter frekvens (antall pasienter som forventes å oppleve bivirkningen) med bruk av følgende kategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Rapporterte frekvenser i kliniske studier er som følger:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhet

Endokrine sykdommer:

Sjeldne: Hypotyreoidisme

Nevrologiske sykdommer:

Sjeldne: Hodepine

Øyesykdommer:

Sjeldne: Øyeirritasjoner

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne: Gastroenteritt, kvalme

Hud og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: Akne, tørr hud, erytem, seborré, fotosensitivitetsreaksjon, kløe, utslett, flassende utslett, hudavflassing, solbrenthet

Sjeldne: Dermatitt, herpes simplex, makuløst utslett, hudblødning, svie, avpigmentering av huden, hudirritasjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: Reaksjon på påføringsstedet, svie på påføringsstedet, dermatitt på påføringsstedet, tørrhet på påføringsstedet, erytem på påføringsstedet

Sjeldne: Irritasjon på påføringsstedet, hevelse på påføringsstedet, erosjon på påføringsstedet, misfarging av påføringsstedet, kløe på påføringsstedet, avskalling på påføringsstedet, varmfølelse, smerte

Pediatrisk populasjon

Andelen av pediatriske pasienter (12-17 år) som fikk spesifikke legemiddelrelaterte bivirkninger var den samme som det som ble rapportert i den totale populasjonen. Forekomsten av tørr hud i den unge populasjonen (12-17 år) var litt høyere i kliniske studier enn i den totale populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Zalna gel er bare til lokal bruk. Hvis Zalna påføres i store mengder kan markert rødme, avflassing og ubehag forekomme. Hvis overdreven påføring forekommer utilsiktet eller ved overentusiastisk bruk, bør ansiktet vaskes forsiktig med mild såpe i lunkent vann. Zalna skal seponeres i flere dager før behandlingen gjenopptas.

I tilfelle av overdosering kan lokalt påført klindamycinfosfat fra Zalna absorberes i tilstrekkelige mengder til å gi systemiske effekter. Gastrointestinale bivirkninger som omfatter magesmerter, kvalme, oppkast og diare kan forekomme (se pkt. 4.4).

I tilfelle av utilsiktet oralt inntak bør behandlingen være symptomatisk. Det kan forventes de samme bivirkningene som de som er forventet med klindamycin (dvs. magesmerter, kvalme, oppkast og diare) og tretinoin (inkludert teratogenese hos fertile kvinner). I slike tilfeller skal Zalna seponeres og graviditetstesting foretas på fertile kvinner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot akne til lokal bruk, klindamycin, kombinasjoner
ATC-kode: D10A F51

Zalna kombinerer to virkestoffer som virker ved hjelp av forskjellige virkningsmekanismer (se nedenfor).

Klindamycin:

Klindamycin er et semisyntetisk derivat av hovedforbindelsen linkomycin som produseres av *Streptomyces lincolnensis* og er hovedsakelig bakteriostatisk. Klindamycin binder seg til 50S ribosomale underenheter av følsomme bakterier og forhindrer forlengelse av peptidkjeder ved å interferere med overføring av peptidyl og på den måten undertrykker syntesen av bakterielle proteiner. Selv om klindamycinfosfat er inaktivt *in-vitro*, konverterer hurtig *in-vivo*-hydrolyse denne forbindelsen til det antibakterielle aktive klindamycin.

Det er vist at klindamycin har *in-vitro*-aktivitet mot *Cutibacterium acnes*, en patofysiologisk faktor som påvirker utviklingen av acne vulgaris. Klindamycin har også en antiinflammatorisk virkning på lesjonene med acne vulgaris.

Zalna har kun en lokal antibakteriell virkning. MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting overfor *Cutibacterium acnes*, fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST), gjelder ikke.

Tretinoin

Lokal tretinoin har både komedolytiske og antiinflammatoriske effekter. Tretinoin reduserer festeevnen til follikulære epitelceller, og det fører til redusert dannelse av mikrokomedoner. I tillegg stimulerer tretinoin mitotisk aktivitet og økt omsetning av follikulære epitelceller som forårsaker ekstrusjon av komedonene. Den komedolytiske aktiviteten er relatert til en normalisering av avskallingen av det follikulære epitel. Tretinoin utøver antiinflammatorisk effekt via suppresjon av toll-lignende reseptorer (TLRs).

En kombinasjonsbehandling med klindamycin og tretinoin, som i Zalna gel, kombinerer ikke bare de individuelle effektene av begge virkestoffene, men de supplerer hverandres virkninger. Det fins også beviser i litteraturen som viser at når de påføres sammen, øker tretinoin klindamycins penetrasjon. På denne måten er denne kombinasjonsbehandlingen målrettet mot flere patogene faktorer: unormal follikulær keratinisering, proliferasjon av *C.acnes*, inflammasjon og økt sebumproduksjon.

Klinisk effekt av Zalna

Tre randomiserte dobbelt-blinde kliniske studier med totalt 4550 pasienter med acne vulgaris med både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske lesjoner ble utført. Av disse ble 1853 pasienter behandlet med Zalna gel, 846 med tretinoin, 1428 med klindamycinfosfat og 423 med Zalna gel vehikkel.

Pasienter med 20-50 inflammatoriske aknelesjoner i ansiktet (papler og pustler), 20-100 ikke-inflammatoriske aknelesjoner i ansiktet (åpne og lukkede komedoner), to eller færre noder (definert som en inflammatorisk lesjon større enn eller lik 5 mm i diameter) og uten cyster ble inkludert. Lesjonene ble talt opp ved start og etter uke 2, 4, 8 og 12.

Primære effektmål for studiene 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07-02 var (1) gjennomsnittlig prosent endring fra start til uke 12 i antall inflammatoriske lesjoner, (2) gjennomsnittlig prosent

endring fra start til uke 12 i antall ikke-inflammatoriske lesjoner, (3) gjennomsnittlig prosent endring fra start til uke 12 i antall totale lesjoner og (4) prosentandeler av prøvepersoner som var lesjonsfrie eller nesten lesjonsfrie i uke 12, vurdert ved hjelp av Evaluator's Global Severity Score (EGSS). Overlegenhet versus monoterapi ble konkludert hvis 2 av 3 opptalte lesjonsvariabler og dikotomisert EGSS var signifikant.

Behandlingen ble påført en gang daglig i 12 uker, og pasientene ble vurdert og lesjonene talt opp i uke 12.

Studiene 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07-02 sammenlignet Zalna med både monoterapi (klindamycinfosfat 1,2 % gel og tretinoin 0,025 % gel) og vehikkel ved bruk av et dobbel-blindet behandlingsregime. Den tredje kliniske studien (MP1501-02) ble utført for å sammenligne Zalna med klindamycin alene.

Fordeelingen av prosentvise endringer i opptelling av lesjoner ble skjev, derfor vises median prosentvise endringer i de følgende tabellene.

Median prosentvis endring (reduksjon) i antall lesjoner i uke 12

Type lesjon	Behandling	Studie			Meta-analyse Alle studier ¹ (n=4550)
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	
Inflammatorisk	Zalna	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	Vehikkel	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
Ikke-inflammatorisk	Zalna	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	Vehikkel	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
Totalt	Zalna	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	Vehikkel	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

p--verdier fra rangert ANOVA

¹ for parvis sammenligning vs. tretinoin og vehikkeldata fra studiene 7001-G2HP-06-02 og 7001-G2HP-07-02 ble vurdert.

* p ≤ 0,05

Global Severity Score i uke 12 – presentert som dikotomiserte verdier

	<u>Zalna</u>	<u>Klindamycin</u>	<u>Tretinoin</u>	<u>Vehikkel</u>
ITT-lesjonsfrie eller nesten lesjonsfrie *				
Vellykket	85 (20 %)	32 (15 %)	62 (15 %)	18 (9 %)
Ikke vellykket	335 (80 %)	176 (85 %)	355 (85 %)	189 (91 %)
Totalt	420	208	417	207
P-verdi		0,147	0,037	<0,001
ITT-lesjonsfrie eller nesten lesjonsfrie *				
Vellykket	95 (22 %)	38 (17 %)	60 (14 %)	16 (7 %)
Ikke vellykket	330 (78 %)	180 (83 %)	369 (86 %)	200 (93 %)
Totalt	425	218	429	216

P-verdi		0,122	0,001	<0,001
ITT-lesjonsfri, nesten lesjonsfri eller minst 2 graders forbedring***				
Vellykket	381 (38 %)	318 (32 %)		
Ikke vellykket	627 (62 %)	684 (68 %)		
Totalt	1008	1002		
P-verdi		0,002		

¹ manglende verdier vurdert som ikke vellykket

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Pediatrisk populasjon

Prosentvis endring i antall lesjoner i uke 12 for ungdommer mellom 12 og 17 år i de enkelte studiene og i metaanalysen av disse studiene står nedenfor.

Median prosentvis endring (reduksjon) i antall lesjoner i uke 12: Ungdommer

Type lesjon	Behandling	Studie			Meta-analyse
		G2HP_06_02 (n= 800)	G2HP_07_02 (n= 795)	MP1501_02 (n= 1320)	Alle studier ¹ (n= 2915)
Inflammat orisk	Zalna	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Vehikkel	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Ikke-inflammat orisk	Zalna	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Vehikkel	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Totalt	Zalna	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Vehikkel	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

p-verdier fra rangert ANOVA

¹ for parvis sammenligning vs. tretinoin og vehikkeldata fra studiene 7001-G2HP-06-02 og 7001-G2HP-07-02 ble vurdert.

* p ≤ 0,05

Selv om disse studiene ikke var ikke var dimensjonerte for undergruppene og resultatene ikke var så konsistente som for endringene i antall lesjoner, gir de likevel bevis for overlegenhet for kombinasjonspreparatet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en åpen flerdosestudie som behandlet 12 forsøkspersoner med moderat til alvorlig akne var den perkutane absorpsjonen av tretinoin etter 14 påfølgende daglige påføringer med ca. 4 g Zalna minimal. Plasmakonsentrasjonene av tretinoin var under nedre kvantitetsgrense (LLOQ; 1 ng/ml) hos 50 til 92 % av forsøkspersonene på ethvert gitt målepunkt etter administrasjon og var nært LLOQ hos de gjenværende forsøkspersonene med verdier i området fra 1,0 til 1,6 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene av de viktigste tretinoinmetabolittene, 13-cis-retinoinsyre og 4-okso-13-cis-retinoinsyre, var henholdsvis i

områdene fra 1,0 til 1,4 ng/ml og fra 1,6 <til 6,5 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene av klindamycin oversteg generelt ikke 3,5 ng/ml med unntak av en forsøksperson hvis plasmakonsentrasjon nådde 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin forekommer i kroppen som en metabolitt av retinol, og det utviser en viss grad av vekstfremmende aktivitet for vitamin A. Representative velkontrollerte kliniske studier konkluderer med at lokalt påført tretinoin ikke øker all-trans retinoinsyre (tretinoin) i plasma. Etter en enkelt lokal påføring av radiomerket tretinoin ble det funnet at blodkonsentrasjonen av retinoinsyre var uforandret fra 2 til 48 timer. Verken enkelt doser eller langtidsbehandling med lokale tretinoinformuleringer endrer systemiske retinoidnivåer som forblir innenfor området for kroppens naturlige endogene nivåer.

Klindamycin

Klindamycin konverteres i huden av fosfataser som fører til en mer potent form av klindamycin. Derfor er konversjon av klindamycin en viktig determinant for antimikrobiell aktivitet i hudlagene etter lokal påføring av klindamycinfosfat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende prekliniske studier av Zalna, klindamycin og tretinoin understøtter sikkerheten med Zalna.

Zalna

En 13-ukers dermal toksisitetstudie med gjentatt dosering hos minigriser viste ingen toksiske effekter, bortsett fra en mindre lokal irritasjon (erytem). Det ble vist at Zalna gel ikke er en primær hudirritant eller okulær irritant i 2 studier av lokal toleranse hos kaniner, og det ble vist at det ikke var en kontaktsensibiliserer hos marsvin.

I en dermal studie av utviklingstoksitet på kaniner ble det ikke sett noen reproduksjonstoksitet.

Klindamycin

Systemisk administrert klindamycin påvirker ikke fertilitet, paringsevne, fosterutvikling eller postnatal utvikling. *In-vitro*- og *in-vivo*-studier viste intet mutagent potensiale av klindamycin. Klindamycin var ikke karsinogent hos mus i en 2-årig dermalstudie med 1,2 % klindamycinfosfat og en 2-årig oral studie på rotter.

Tretinoin

In-vitro- og *in-vivo*-studier viste intet mutagent potensiale av tretinoin. Tretinoin var ikke karsinogent hos mus i en 2-årig dermalstudie med 0,1 % tretinoin (en høyere styrke enn Zalna). Det systemiske karsinogene potensialet er ikke studert. Det er vist at oralt tretinoin er teratogent hos rotter, mus, hamstere, kaniner, aper og mennesker. Det har en alvorlig påvirkning på fertilitet og postnatal utvikling. Dermalt påført tretinoin hos dyr var ikke teratogent i daglige doser som var flere ganger høyere enn anbefalt dose hos mennesker, justert etter kroppsoverflate.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

renset vann
glyserol
karbomerer
metylparahydroksybenzoat (E218)
propylparahydroksybenzoat (E216)
polysorbat 80 (E433)
dinatriumedetat
sitronsyre, vannfri

butylhydroksytoluen (E321)
trometamol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

18 måneder
Etter anbrudd: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Hold tuben godt lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelsene er 30 g og 60 g.
Begge pakninger består av en aluminiumtube med innvendig epoksyfenollakk med en polyetylenkork.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8356

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.11.2013 / 28.02.2018

10. OPPDATERINGSDATO

24.10.2024