

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

2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Ett gram gel inneholder 10 mg (1 %) klindamycin (som klindamycin-2-dihydrogenfosfat) og 0,25 mg (0,025 %) tretinoin.

Andre bestanddeler med kjent effekt:

Metyl-4-hydroksybenzoat (E218): 1,5 mg/g (0,15 %).

Propyl-4-hydroksybenzoat (E216): 0,3 mg/g (0,03 %).

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

Fullstendig liste over andre bestanddeler, se avsnitt 6.1.

3. Legemiddelform

Gel.

Gjennomsiktig gul gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Acnatac brukes til lokal behandling av acne vulgaris når komedoner, papler og pustler er til stede hos pasienter fra 12 år (se avsnitt 4.4 og 5.1).

De offisielle retningslinjene for riktig bruk av antibakterielle stoffer og aknebehandling bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (≥ 12 år)

En gang daglig før sengetid vaskes hele ansiktet med mild såpe og tørkes. En ertestor mengde av legemidlet påføres en fingertupp, dottes på hake, kinn, nese og panne, og gnis deretter forsiktig inn i hele ansiktet.

Behandlingen med Acnatac bør ikke overstige 12 uker uten nøye vurdering. Det bør bemerkes at en terapeutisk forbedring kanskje ikke er merkbar før flere uker etter behandlingsstart.

Hvis en dose av Acnatac glemmes, skal pasienten vente til neste dose til vanlig tid. Pasienter skal ikke bruke dobbel dose hvis forrige dose ble glemt.

Bruk hos barn under 12 år

Acnatac anbefales ikke til bruk hos barn under 12 år, da sikkerheten og effekten av Acnatac hos barn ikke er bevist.

Bruk hos eldre pasienter (over 65 år) Begrensning av nyre- eller

Leverfunksjon

Sikkerheten og effekten av Acnatac hos pasienter over 65 år er ikke bevist.

Gitt den lave systemiske eksponeringen for klindamycin og tretinoin etter topisk administrasjon av Acnatac, er det ikke forventet at en moderat nyre- eller leverfunksjonsforstyrrelse vil føre til en klinisk betydningsfull systemisk eksponering.

Serumkonsentrasjonene av klindamycin og tretinoin har imidlertid ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyre- eller leversykdom etter topisk administrasjon. I alvorlige tilfeller bør det tas en individuell beslutning.

Administrasjonsmåte

Acnatac er kun beregnet for utvendig (dermatologisk) bruk. Bruk av Acnatac på øyne, øyelokk, lepper og nesebor bør unngås. Etter påføring bør pasienten vaske hendene.

4.3 Kontraindikasjoner

Acnatac skal ikke brukes:

- Hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffene klindamycin og/eller tretinoin eller noen av de andre ingrediensene nevnt i avsnitt 6, eller lincomycin.
- Hos pasienter med regional enteritt, ulcerøs kolitt eller kjent antibiotika-assosiert kolitt.
- Hos pasienter med hudkreft i egen eller familiens sykehistorie.
- Hos pasienter med akutte eksemer, rosacea og perioral dermatitt i sykehistorien
- Hos pasienter med pustulære og dype cystiske nodulære akneformer (Acne conglobata og Acne fulminans)

4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk

Acnatac er ikke beregnet for oral, oftalmisk, intranasal eller intravaginal bruk.

Acnatac anbefales ikke til behandling av mild acne vulgaris.

Acnatac skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, og heller ikke hos kvinner i fertil alder hvis det ikke er tatt prevensjonstiltak (se avsnitt 4.6).

Kontakt med munn, øyne og slimhinner samt åpen eller eksematøs hud skal unngås. Bruk på sensitive hudområder bør gjøres med forsiktighet. Ved utilsiktet kontakt med øynene skal det skylles med store mengder vann.

Det er rapportert om antibiotika-assosiert kolitt (også kjent som Clostridium difficile-assosiert kolitt eller CDAD) i forbindelse med bruk av noen andre topiske klindamycin-preparater. Det er usannsynlig at dette oppstår med Acnatac, da plasmanivåene er bestemt og den perkutane absorpsjonen av klindamycin er klinisk ubetydelig.

Ved vedvarende eller alvorlig diaré eller ved magesmerter skal behandlingen med Acnatac umiddelbart avbrytes, da disse symptomene kan indikere antibiotika-assosiert kolitt. Det bør utføres passende diagnostiske prosedyrer som bestemmelse av Clostridium difficile og toksin, og om nødvendig en koloskopi, samt vurdering av behandlingsmuligheter for kolitt.

Bruk av mer enn anbefalt mengde eller for hyppig bruk kan forårsake rødhet, svie og andre ubehag. Ved sterk irritasjon, spesielt i tidlig fase av behandlingen, bør behandlingen midlertidig avbrytes eller bruksfrekvensen reduseres.

Acnatac bør forskrives med forsiktighet til pasienter med atopisk eksem.

Acnatac bør ikke brukes samtidig med andre topiske preparater (inkludert kosmetikk), da det kan føre til intoleranse og interaksjoner med tretinoin. Spesiell forsiktighet bør utvises ved bruk av keratolytiske stoffer som svovel, salisylsyre, benzoylperoksid eller resorcinol og kjemiske slipemidler. Hvis pasienten har blitt behandlet med slike preparater, må peelingeffekten av disse midlene avta før behandling med Acnatac kan begynne.

Noen medisinske rensemidler og vaskeløsninger har en sterkt uttørrkende effekt. De skal ikke brukes hos pasienter som får topisk behandling med tretinoin. Forsiktighet bør utvises ved bruk av såper med peelingeffekt, såper og kosmetikk samt ved duftstoffer eller sitrusekstrakter.

På grunn av økt følsomhet for UV-stråling kan det oppstå fotosensibilitet under behandling med Acnatac gel. Eksponering for sollys bør derfor begrenses til et minimum, og passende

solbeskyttelsesmidler med en SPF (solbeskyttelsesfaktor) på minst 30 bør brukes, sammen med passende beskyttende klær (f.eks. en hatt). Solarium (UV-lamper) eller solsenger bør unngås under behandlingen, og ved solbrenthet skal dette preparatet først brukes etter at det har gått over. Pasienter med yrkesmessig sterk solesponering og pasienter med medfødt lysfølsomhet bør være spesielt forsiktige. Ved solbrenthet skal behandlingen med Acnatac avbrytes inntil alvorlig erytem og avskalling av huden har gått over.

Det er rapportert om sporadisk gram-negativ follikulitt under behandling med topiske klindamycin 1%-preparater. Hvis dette oppstår, bør behandlingen med Acnatac avbrytes og en alternativ behandling startes.

Langtidsbruk av klindamycin kan føre til resistens og/eller overvekst av ikke-sensitive hudbakterier eller -sopp; dette forekommer imidlertid sjelden. Det kan oppstå kryssresistens med andre antibiotika som lincomycin eller erytromycin (se avsnitt 4.5).

Samtidig bruk av orale og topiske antibiotika bør unngås, spesielt ved ulik kjemisk struktur. De øvrige bestanddelene metyl-4-hydroksybenzoat (E218) og propyl-4-hydroksybenzoat (E216) kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens sene reaksjoner). Den øvrige bestanddelen butylhydroksytoluen (E321) kan forårsake lokale hudirritasjoner (f.eks. kontaktdermatitt) eller irritasjoner av øyne og slimhinner.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre interaksjoner

Samtidig brukte topiske legemidler, medisinske såper og hudrensemidler som har en sterk uttørkende effekt, samt preparater med høy alkoholkonentrasjon og adstringerende midler bør brukes med forsiktighet. Samtidig behandling med kortikosteroider bør unngås. In vitro ble det påvist en antagonisme mellom erytromycin og klindamycin og en synergisme med metronidazol; antagonistiske så vel som synergistiske effekter ble beskrevet ved aminoglykosider og agonistiske virkninger ble beskrevet ved nevro-muskulære blokkere. Tretinoin forårsaker økt permeabilitet for andre topisk anvendte legemidler.

Vitamin K antagonister

Hos pasienter som fikk klindamycin sammen med vitamin-K-antagonister (f.eks. warfarin, acenokumarol, fluindion) ble det rapportert om økte blodkoagulasjonsverdier (PT/INR) og/eller blødninger. Blodkoagulasjonsverdiene bør derfor overvåkes nøye hos pasienter som behandles med vitamin-K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Acnatac skal kun brukes av kvinner i fertil alder dersom en effektiv prevensjonsmetode brukes under behandlingen og i opptil 1 måned etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av Acnatac hos gravide kvinner. Acnatac forårsaket ingen reproduksjonstoksiske effekter i en topisk studie på utviklingstoksisitet hos kaniner (se avsnitt 5.3).

Klindamycin

Hos et begrenset antall graviditeter med klindamycin-eksponering i første trimester ble det ikke observert noen uønskede effekter av klindamycin på graviditeten eller helsen til fosteret/nyfødte. Klindamycin var ikke teratogent i reproduksjonsstudier på rotter og mus ved subkutan og oral administrasjon av klindamycindoser (se avsnitt 5.3).

Tretinoin

Tretinoin er etter systemisk administrasjon et velkjent humant teratogen; de tilgjengelige dataene etter topisk administrasjon hos gravide er imidlertid begrenset. Orale tretinoindoser er teratogene hos dyr, og det finnes bevis for embryotoksisitet fra studier der tretinoin ble påført dermalt (se avsnitt 5.3). Acnatac skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, og hos kvinner som kan bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om tretinoin og klindamycin skilles ut i morsmelk etter bruk av Acnatac. Det er rapportert at oral og parenteral administrasjon av klindamycin fører til overføring av klindamycin i morsmelk. Det er kjent at oralt administrerte retinoider og deres metabolitter skilles ut i morsmelk. Acnatac skal derfor ikke brukes av ammende kvinner.

Fertilitet Klindamycin

Det foreligger ingen data om fertilitet under bruk av Acnatac. Reproduksjonsstudier på rotter og mus ved bruk av subkutane og orale doser av klindamycin viste ingen tegn til nedsatt fertilitet.

Tretinoin

Systemisk administrert tretinoin påvirker fertiliteten betydelig. Det er kun begrensede data tilgjengelig om fertilitet etter topisk bruk hos mennesker.

4.7 Virkninger på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på virkninger på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er usannsynlig at behandling med Acnatac har noen innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Innenfor organklassene er bivirkningene listet etter hyppighet (antall pasienter hvor bivirkningene forventes å oppstå). Følgende kategorier brukes:

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 ut fra tilgjengelige data).

Hyppighetsangivelsene i kliniske studier er:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhet

Endokrine sykdommer:

Sjeldne: Hypotyreose

Sykdommer i nervesystemet:

Sjeldne: Hodepine Øyesykdommer:

Sjeldne: Øyeirritasjon

Sykdommer i mage-tarmkanalen:

Sjeldne: Gastroenteritt, kvalme

Sykdommer i hud og underhud:

Av og til: Akne, tørr hud, erytem, sebore, lysfølsomhetsreaksjoner, pruritus, utslett, eksfoliativt utslett,

Eksfoliering av huden, solbrenthet

Sjeldne: Dermatitt, herpes simplex, makulært utslett, hudblødninger, brennende følelse på huden, huddepigmentering, hudirritasjon.

Generelle sykdommer og plager på administrasjonsstedet:

Av og til: Lokale reaksjoner på applikasjonsstedet som: Brenning, dermatitt, tørrhet og erytem

Sjeldne: Lokale reaksjoner på applikasjonsstedet som: Irritasjon, hevelse, erosjon, misfarging, pruritus, flassing, varmfølelse, smerte

Barn og ungdom

Andelen barn og ungdom (12 – 17 år) med legemiddelspesifikke bivirkninger samsvarte med den tilsvarende andelen i totalpopulasjonen. Forekomsten av tørr hud hos ungdom (12 – 17 år) var noe høyere enn i totalpopulasjonen.

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering av mistenkte bivirkninger etter godkjenning er av stor betydning. Det muliggjør kontinuerlig overvåking av nytte-risiko-forholdet til legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning gjennom det nasjonale rapporteringssystemet.

Østerrike

Føderalt kontor for sikkerhet i helsevesenet

Traisengasse 5

1200 Wien

Østerrike

Faks. +43 (0) 50 555 36207

Nettsted: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Overdosering

Acnatac Gel er kun beregnet for topisk bruk. Ved overdreven bruk av Acnatac Gel kan det oppstå betydelig rødhet, avskalling eller andre plager. Hvis det ved et uhell eller overivrig bruk påføres for mye, bør ansiktet vaskes forsiktig med mild såpe og lunkent vann. Acnatac bør avbrytes i flere dager før behandlingen gjenopptas.

Ved overdosering kan topisk påført klindamycinfosfat fra Acnatac absorberes i en mengde som er tilstrekkelig til å utløse systemiske effekter. Gastrointestinale bivirkninger som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré kan oppstå (se avsnitt 4.4).

Ved utilsiktet inntak skal behandlingen være symptomatisk. De samme bivirkningene som ved klindamycin (som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré) og tretinoin (som teratogenese hos kvinner i fertil alder) kan forventes. I slike tilfeller skal Acnatac Gel avbrytes, og en graviditetstest skal utføres hos kvinner i fertil alder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aknepreparater for topisk bruk; Klindamycin, kombinasjoner ATC-kode: D10AF51

Acnatac kombinerer to virkestoffer som har forskjellige virkningsmekanismer (se nedenfor).

Klindamycin:

Klindamycin er et halvsyntetisk derivat av modersubstansen linkomycin, som produseres av *Streptomyces lincolnensis* og virker hovedsakelig bakteriostatisk. Klindamycin binder seg til 50S ribosomale underenheter av sensitive bakterier og forhindrer forlengelsen av peptidkjedene ved å forstyrre peptidyltransferasen, noe som undertrykker bakteriell proteinsyntese. Klindamycinfosfat er inaktiv *in vitro*, men ved rask *in vivo*-hydrolyse omdannes substansen til det antibakterielt aktive klindamycin.

Det er vist at klindamycin har *in vitro*-aktivitet mot *Propionibacterium acnes*, en patofysiologisk faktor som påvirker utviklingen av *acne vulgaris*. Klindamycin har også en betennelsesdempende effekt på aknelesjoner.

Grenseverdien for undersøkelse av klindamycinfølsomhet for *P. acnes* som en representant for grampositive anaerober er 4 mg/ml (anbefalte grenseverdier fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Tretinoin:

Topisk tretinoin har både komedolytiske og betennelsesdempende egenskaper. Tretinoin reduserer kohesiviteten til de follikulære epitelcellene, noe som reduserer dannelsen av mikrokomedoner. I tillegg stimulerer tretinoin den mitotiske aktiviteten og den økte celleomsetningen i follikelepitel, noe som fører til utstøting av komedoner. Den komedolytiske aktiviteten er forbundet med en normalisering av deskvamasjonen av follikelepitel. Tretinoin utøver en betennelsesdempende effekt via Toll-Like-reseptorer (TLRs).

En kombinasjonsbehandling med klindamycin og tretinoin i Acnatac Gel kombinerer ikke bare de individuelle effektene av de to virkestoffene, men utfyller dem også. Det finnes også bevis i litteraturen som viser at tretinoin ved samtidig bruk øker penetrasjonen av klindamycin.

Dermed retter denne kombinasjonsbehandlingen seg mot flere patogene faktorer: forstyrret follikulær keratinisering, proliferasjon av *P. acnes*, betennelse og økt talgproduksjon.

Klinisk effekt av Acnatac

Det ble gjennomført tre randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier, hvor totalt 4.550 pasienter med *acne vulgaris* med både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske lesjoner ble inkludert. Av disse ble 1.853 pasienter behandlet med Acnatac Gel, 846 med tretinoin, 1.428 med klindamycinfosfat og 423 med Acnatac Gel-vehikkel.

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

De primære effektmålene for studiene 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07-02 var: (1) den gjennomsnittlige prosentvise endringen fra baseline i antall inflammatoriske lesjoner i uke 12, (2) den gjennomsnittlige prosentvise endringen fra baseline i antall ikke-inflammatoriske lesjoner i uke 12, (3) den gjennomsnittlige prosentvise endringen fra baseline i totalt antall lesjoner i uke 12, og (4) prosentandelen av pasientene som var fri eller nesten fri for lesjoner i uke 12, vurdert ved hjelp av en Evaluator's Global Severity Score (EGSS). Overlegenhet over monoterapiene ble konkludert når to av tre variabler for lesjonstall og de dikotomiserte EGSS var signifikante.

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

Studiene 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07-02 sammenlignet Acnatac med begge monoterapiene (Clindamycinfosfat 1,2% gel og Tretinoin 0,025% gel) og vehikkel ved bruk av en dobbeltblind behandlingsplan. Den tredje kliniske studien (MP1501-02) var for å sammenligne Acnatac med Clindamycin alene.

På grunn av den skjeve fordelingen er den prosentvise endringen i lesjonstall oppført som median prosentvis endring i de følgende tabellene.

Median prosentvis endring (reduksjon) i antall lesjoner i uke 12					
Lesjonstype	Behandling	Studie			Metaanalyse
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Alle studier ¹ (n=4.550)
Inflammatorisk	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	k.A.	46,4*
	Vehikkel	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
Ikke-inflammatorisk	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	k.A.	37,3*
	Vehikkel	23,0*	24,2*	k.A.	23,9*
Totalt	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Vehikkel	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

p-verdier fra ANOVA med rangerte variabler
¹for en parvis sammenligning vs. Tretinoin og vehikkel ble data fra studiene 7001-G2HP06-02 og 7001-G2HP-07-02 vurdert.
 *p ≤ 0,05

Global alvorlighetsgrad i uke 12 - presentert som dikotomiserte verdier

	Acnatac	Clindamycin	Tretinoin	Vehikkel
ITT - ren eller nesten ren*				
Suksess	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Feil	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
p-verdi		0,147	0,037	<0,001
ITT - ren eller nesten ren**				
Suksess	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Feil	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
p-verdi		0,122	0,001	<0,001
ITT- ren, nesten ren eller forbedring med minst 2 grader***				
Suksess	381 (38%)	318 (32%)		
Feil	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
p-verdi		0,002		

1 manglende verdi ble regnet som behandlingssvikt

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Barn og ungdom

Den prosentvise endringen i antall lesjoner i uke 12 hos ungdom i alderen 12 til 17 år i de enkelte studiene og i metaanalysen av disse studiene er oppført nedenfor.

Median prosentvis endring (reduksjon) i antall lesjoner i uke 12: Ungdom					
Lesjonstype	Behandling	Studie			Metaanalyse
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Alle studier ¹ (n = 2.915)
Betennelsesaktig	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	ikke tilgjengelig	40,7*
	Kjøretøy	16,7*	25,4*	ikke tilgjengelig	21,4*
Ikke-inflammatorisk	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	ikke tilgjengelig	32,8*
	Vehikkel	13,5*	13,7*	ikke tilgjengelig	13,5*
Totalt	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	ikke tilgjengelig	35,6*
	Vehikkel	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*
p-verdier fra ANOVA med rangerte variabler 1 for en parvis sammenligning vs. Tretinoin og vehikkel ble data fra studiene 7001-G2HP06-02 og 7001-G2HP-07-02 vurdert. * $p \leq 0,05$					

Selv om studiene ikke hadde tilstrekkelig styrke for undergruppene og resultatene ikke er så enhetlige som for endringene i lesjonstall, gir de også bevis for overlegenheten til kombinasjonspreparatet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en åpen studie med gjentatt dosering, der 12 pasienter med moderat til alvorlig akne ble behandlet, var den perkutane absorpsjonen av Tretinoin etter 14 påfølgende daglige applikasjoner av ca. 4 g Acnatac minimal. Plasmakonsentrasjonene av Tretinoin var hos 50 til 92% av pasientene til enhver tid etter administrering under den nedre kvantifiseringsgrensen (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) og hos de øvrige pasientene med verdier mellom

1,0 og 1,6 ng/ml nær LLOQ. Plasmakonsentrasjonene av hovedmetabolittene av Tretinoin, 13-cis-retinsyre og 4-oxo-13-cis-retinsyre, var 1,0 til 1,4 ng/ml henholdsvis 1,6 til 6,5 ng/ml. Plasmakonsentrasjonene av Clindamycin var generelt ikke over 3,5 ng/ml, med unntak av en pasient, hvis plasmakonsentrasjon nådde 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin forekommer i kroppen som en metabolitt av retinol og viser til en viss grad vekstfremmende vitamin A-effekt. Repräsentative, godt kontrollerte kliniske studier viste at topisk administrert Tretinoin ikke øker plasmanivået av all-trans-retinsyre (Tretinoin). Etter en enkelt topisk applikasjon av radioaktivt merket Tretinoin var blodkonsentrasjonen av retinsyre uendret i en periode på 2 – 48 timer. Verken enkeltdose eller langtidsbehandling med topiske Tretinoin-formuleringer endrer de systemiske retinoidnivåene, som forblir innenfor området for kroppens naturlige endogene nivåer.

Clindamycin

Clindamycinfosfat omdannes i huden av fosfataser til den mer aktive formen av Clindamycin. Omdannelsen til Clindamycin er derfor en avgjørende faktor for den antimikrobielle effekten i hudlagene etter topisk anvendelse av Clindamycinfosfat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De følgende prekliniske studiene med Acnatac, Clindamycin og Tretinoin underbygger sikkerheten til Acnatac. Acnatac

En 13-ukers dermal toksisitetstudie med gjentatt administrering hos minigriser viste bortsett fra en lett lokal irritasjon (erytem) ingen toksiske effekter. I to lokale toleransestudier på kaniner viste Acnatac Gel seg å ikke være primært hud- eller øyeirriterende, og det ble ikke påvist noen kontaktsensibiliserende effekt hos marsvin.

I en dermal utviklingstoksisitetstudie på kaniner ble det ikke funnet reproduksjonstoksitet.

Clindamycin

Systemisk administrert clindamycin påvirker ikke fertilitet, paringsevne, embryonal utvikling eller postnatal utvikling. In-vitro- og in-vivo-studier viste ingen mutagent potensial av clindamycin. Clindamycin var ikke karsinogent i en 2-årig hudstudie med 1,2 % clindamycinfosfat på mus og i en 2-årig oral studie på rotter.

Tretinoin

In-vitro- og in-vivo-studier viste ingen mutagent potensial av tretinoin. Tretinoin var ikke karsinogent i en 2-årig hudstudie med 0,1 % tretinoin (i høyere styrke enn Acnatac) på mus. Det systemiske karsinogene potensialet ble ikke undersøkt. Oralt tretinoin var teratogent hos rotter, mus, hamstere, kaniner, aper og mennesker. Det påvirker fertilitet og peri-/postnatal utvikling betydelig. Hos dyr var dermalt påført tretinoin ikke teratogent i daglige doser som var flere ganger høyere enn den anbefalte daglige dosen for mennesker basert på kroppsoverflate.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over andre bestanddeler rensset vann,

Glyserol,
Karbomer 981,

Metyl-4-hydroksybenzoat (E218),
Propyl-4-hydroksybenzoat (E216),
Polysorbat 80,
Natriumedetat,
Sitronsyre,
Butylhydroksytoluen (E321), trometamol.

6.2 Uforlikeligheter Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet 18 måneder.

Etter første åpning: 3 måneder.

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Oppbevares ved ikke over 25° C. Må ikke fryses. Hold tuben godt lukket.

6.5 Type og innhold i beholderen

Pakningsstørrelsene er 30 g og 60 g.

Begge pakninger inneholder en aluminiumtube med epoxyfenol innvendig lakk og en skrukork av polyetylen.

Det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser blir markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og andre håndteringsanvisninger

Ingen spesielle krav.

7. Innehaver av markedsføringstillatelsen Meda Pharma GmbH, Wien.

8. Markedsføringstillatelsesnummer 1–31861

9. Dato for utstedelse/fornylse av markedsføringstillatelsen
26. mars 2013.

10. Status for informasjonen

Oktober 2014

Reseptplikt/Apotekplikt

Resept- og apotekpliktig, gjentatt utlevering forbudt.