

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

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Een gram gel bevat 10 mg (1%) clindamycine (als clindamycine-2dihydrogenfosfaat) en 0,25 mg (0,025%) tretinoïne.

Overige bestanddeel/bestanddelen met bekende werking:

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

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

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

Volledige lijst van de overige bestanddelen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Gel.

Transparante gele gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acnatac wordt gebruikt voor de lokale behandeling van acne vulgaris wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn bij patiënten vanaf 12 jaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen en de behandeling van acne moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

Eenmaal per dag voor het slapengaan wordt het hele gezicht gewassen met een milde zeep en afgedroogd. Een erwtgroot stukje van het geneesmiddel wordt op een vingertop aangebracht, op kin, wangen, neus en voorhoofd gedept en vervolgens voorzichtig over het hele gezicht ingewreven.

De behandeling met Acnatac mag zonder zorgvuldige beoordeling niet langer dan 12 weken duren. Er moet rekening mee worden gehouden dat een therapeutische verbetering mogelijk pas enkele weken na het begin van de behandeling merkbaar is.

Als een dosis van Acnatac wordt overgeslagen, moet de patiënt wachten tot de volgende dosis op de gebruikelijke tijd. Patiënten mogen niet de dubbele dosis gebruiken als de vorige toepassing is vergeten.

Gebruik bij kinderen onder de 12 jaar

Acnatac wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid van Acnatac bij kinderen niet is aangetoond.

Gebruik bij oudere patiënten (boven 65 jaar) Beperking van de nier- of

Leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Acnatac bij patiënten boven de 65 jaar is niet aangetoond. Gezien de lage systemische blootstelling aan Clindamycine en Tretinoïne na topische toediening van Acnatac, wordt niet verwacht dat een matige nier- of leverfunctiestoornis leidt tot een klinisch significante systemische blootstelling. De serumconcentraties van Clindamycine en Tretinoïne zijn echter niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverziekte na topische toediening. In ernstige gevallen moet individueel worden beslist.

Wijze van toediening

Acnatac is uitsluitend bedoeld voor uitwendig (dermatologisch) gebruik. Het gebruik van Acnatac op ogen, oogleden, lippen en neusgaten moet worden vermeden. Na het aanbrengen moet de patiënt de handen wassen.

4.3 Contra-indicaties

Acnatac mag niet worden gebruikt:

Bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen Clindamycine en/of Tretinoïne of een van de in rubriek 6 vermelde andere bestanddelen of Lincomycine.

Bij patiënten met regionale enteritis, colitis ulcerosa of bekende antibiotica-geassocieerde colitis.

Bij patiënten met huidkanker in de eigen of de familiegeschiedenis.

Bij patiënten met acute eczeem, rosacea en periorale dermatitis in de voorgeschiedenis

Bij patiënten met pustuleuze en diepe cystische nodulaire acnevormen (Acne conglobata en Acne fulminans)

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Acnatac is niet bedoeld voor orale, oftalmische, intranasale of intravaginale toepassing.

Acnatac wordt niet aanbevolen voor de behandeling van milde acne vulgaris.

Acnatac mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet tijdens het eerste trimester, en ook niet bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd als er geen anticonceptieve maatregelen zijn genomen (zie rubriek 4.6).

Contact met mond, ogen en slijmvliezen en open of eczeemachtige huid moet worden vermeden. Toepassing op gevoelige huidgebieden moet voorzichtig gebeuren. Bij accidenteel contact met de ogen moet met grote hoeveelheden water worden gespoeld.

In verband met het gebruik van enkele andere topische clindamycine-preparaten is melding gemaakt van antibiotica-geassocieerde colitis (ook bekend als Clostridium difficile-geassocieerde colitis of CDAD). Het is onwaarschijnlijk dat dit bij Acnatac optreedt, aangezien de plasmaspiegels zijn bepaald en de percutane resorptie van clindamycine klinisch verwaarloosbaar is.

Bij aanhoudende of ernstige diarree of bij buikkrampen moet de behandeling met Acnatac onmiddellijk worden stopgezet, omdat deze symptomen kunnen wijzen op een antibiotica-geassocieerde colitis. Er moeten geschikte diagnostische procedures zoals de bepaling van Clostridium difficile en toxine en, indien nodig, een colonoscopie worden uitgevoerd, evenals de behandelingsmogelijkheden van colitis in overweging worden genomen.

Het gebruik van meer dan de aanbevolen hoeveelheid of te frequent gebruik kan roodheid, branderigheid en andere ongemakken veroorzaken. Bij ernstige irritatie, vooral in de vroege stadia van de behandeling, moet de behandeling tijdelijk worden onderbroken of de frequentie van toepassing worden verminderd.

Acnatac moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met atopie.

Acnatac mag niet gelijktijdig met andere topische preparaten (inclusief cosmetica) worden gebruikt, omdat dit kan leiden tot intolerantie en interacties met tretinoïne. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van keratolytische stoffen zoals zwavel, salicylzuur,

benzoylperoxide of resorcinol en chemische schuurmiddelen. Als de patiënt met dergelijke preparaten is behandeld, moet het peelingeffect van deze middelen eerst verdwijnen voordat een behandeling met Acnatac kan worden gestart.

Sommige medische reinigingsmiddelen en wasoplossingen hebben een sterk uitdrogend effect. Ze mogen niet worden gebruikt bij patiënten die een topische behandeling met tretinoïne ondergaan. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van zepen met een peelingeffect, zepen en cosmetica, evenals bij geurstoffen of citrus-extracten. Vanwege de verhoogde gevoeligheid voor UV-straling kan tijdens de behandeling met Acnatac Gel fotosensibiliteit optreden. Blootstelling aan zonlicht moet daarom tot een minimum worden beperkt en geschikte zonnebrandmiddelen met een SPF (zonbeschermingsfactor) van minimaal 30 moeten worden gebruikt, samen met geschikte beschermende kleding (bijv. een hoed). Zonnebanken (UV-lampen) of zonnebanken moeten tijdens de behandeling worden vermeden, en bij zonnebrand mag dit preparaat pas na het verdwijnen worden gebruikt. Patiënten met beroepsmatige sterke blootstelling aan zonlicht en patiënten met aangeboren gevoeligheid voor zonlicht moeten bijzonder voorzichtig zijn. Bij het optreden van een zonnebrand moet de behandeling met Acnatac worden onderbroken totdat ernstige erythemen en het afschilferen van de huid zijn verdwenen. Er is melding gemaakt van occasionele gram-negatieve folliculitis tijdens de behandeling met topische clindamycine 1%-preparaten. Als dit optreedt, moet de behandeling met Acnatac worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden gestart.

Langdurig gebruik van clindamycine kan leiden tot resistentie en/of overmatige groei van niet-gevoelige huidbacteriën of -schimmels; dit komt echter zelden voor. Er kan kruisresistentie optreden met andere antibiotica zoals lincomycine of erytromycine (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van orale en topische antibiotica moet worden vermeden, vooral bij verschillende chemische structuren. De overige bestanddelen methyl-4-hydroxybenzoaat (E218) en propyl-4-hydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagde reacties). Het overige bestanddeel butylhydroxytolueen (E321) kan plaatselijke huidirritaties (bijv. contactdermatitis) of irritaties van de ogen en slijmvliezen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties

Gelijktijdig gebruikte topische geneesmiddelen, medische zepen en huidreinigingsmiddelen die een sterk uitdrogend effect hebben, evenals preparaten met een hoge alcoholconcentratie en adstringentia, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt. Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden moet worden vermeden. In vitro werd een antagonisme tussen erytromycine en clindamycine en een synergisme met metronidazol aangetoond; antagonistische en synergistische effecten werden beschreven bij aminoglycosiden en agonistische effecten bij neuromusculaire blokkers. Tretinoïne veroorzaakt een verhoogde permeabiliteit voor andere topisch toegepaste geneesmiddelen.

Vitamine K-antagonisten

Bij patiënten die clindamycine samen met vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine, acenocoumarol, fluindion) kregen, werden verhoogde bloedstollingswaarden (PT/INR) en/of bloedingen gemeld. De bloedstollingswaarden moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die met vitamine K-antagonisten worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Acnatac mag door vrouwen in de vruchtbare leeftijd alleen worden gebruikt als tijdens de behandeling en tot 1 maand na het einde ervan een effectieve anticonceptiemethode wordt gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen voldoende gegevens over het gebruik van Acnatac bij zwangere vrouwen. Acnatac veroorzaakte in een topische studie naar ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen geen reproductietoxische effecten (zie rubriek 5.3).

Clindamycine

Bij een beperkt aantal zwangerschappen met clindamycineblootstelling in het eerste trimester werden geen ongewenste effecten van clindamycine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/pasgeborene waargenomen. Clindamycine was in reproductiestudies bij ratten en muizen bij toediening van subcutane en orale clindamycinedoses niet teratogeen (zie rubriek 5.3).

Tretinoïne

Tretinoïne is na systemische toediening een algemeen bekend humaan teratogeen; de beschikbare gegevens na topische toediening bij zwangeren zijn echter beperkt. Orale tretinoïnedoses zijn bij dieren teratogeen, en er zijn aanwijzingen voor embryotoxiciteit uit studies waarin tretinoïne dermale werd toegediend (zie rubriek 5.3). Acnatac mag tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, niet worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tretinoïne en clindamycine na gebruik van Acnatac in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is gerapporteerd dat orale en parenterale toediening van clindamycine leidt tot de overgang van clindamycine in de moedermelk. Het is bekend dat oraal toegediende retinoïden en hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Acnatac mag daarom niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid Clindamycine

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid onder Acnatac. Reproductiestudies bij ratten en muizen met gebruik van subcutane en orale doses van clindamycine gaven geen aanwijzingen voor een verminderde vruchtbaarheid.

Tretinoïne

Systemisch toegediend tretinoïne vermindert de vruchtbaarheid aanzienlijk. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid na topische toepassing bij mensen.

4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat de behandeling met Acnatac enige invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Binnen de orgaanklassen zijn de bijwerkingen naar hun frequentie gerangschikt (aantal patiënten bij wie het optreden van de bijwerkingen te verwachten is). Daarbij worden de volgende categorieën gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$),

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (frequentie op basis van de beschikbare gegevens niet in te schatten).

De frequentiegegevens in klinische studies zijn:

Aandoeningen van het immuunsysteem:

Zelden: Overgevoeligheid

Endocriene aandoeningen:

Zelden: Hypothyreoïdie

Aandoeningen van het zenuwstelsel:

Zelden: Hoofdpijn Oogaandoeningen:

Zelden: Oogirritatie

Aandoeningen van het maagdarmkanaal:

Zelden: Gastro-enteritis, misselijkheid

Aandoeningen van de huid en het onderhuidse weefsel:

Soms: Acne, droge huid, erytheem, seborrhoe, lichtgevoeligheidsreacties, jeuk, huiduitslag, exfoliatieve huiduitslag,

Exfoliatie van de huid, zonnebrand

Zelden: Dermatitis, herpes simplex, maculaire uitslag, huidbloedingen, branderig gevoel op de huid, huiddepigmentatie, huidirritatie.

Algemene aandoeningen en klachten op de toedieningsplaats:

Soms: Lokale reacties op de applicatieplaats zoals: branden, dermatitis, droogheid en erytheem

Zelden: Lokale reacties op de applicatieplaats zoals: irritatie, zwelling, erosie, verkleuring, jeuk, schilfering, warmtegevoel, pijn

Kinderen en adolescenten

Het aandeel van kinderen en adolescenten (12 – 17 jaar) met geneesmiddelspecifieke bijwerkingen kwam overeen met het overeenkomstige aandeel in de totale populatie. De incidentie van droge huid bij adolescenten (12 – 17 jaar) was iets hoger dan in de totale populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na de goedkeuring is van groot belang. Het maakt een continue monitoring van de baten-ricoverhouding van het geneesmiddel mogelijk.

Gezondheidsprofessionals worden verzocht om elk vermoeden van een bijwerking via het nationale meldsysteem te melden.

Oostenrijk

Federaal Agentschap voor Veiligheid in de Gezondheidszorg
Traisengasse 5
1200 Wenen
Oostenrijk
Fax. +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Overdosering

Acnatac Gel is uitsluitend bedoeld voor uitwendig gebruik. Bij overmatig gebruik van Acnatac Gel kan er sprake zijn van uitgesproken roodheid, schilfering of andere klachten. Als er door accidenteel of overijverig gebruik een overmatige applicatie plaatsvindt, moet het gezicht voorzichtig worden gewassen met een milde zeep en lauwwarm water. Acnatac moet enkele dagen worden gestopt voordat de behandeling wordt hervat.

In geval van een overdosis kan topisch aangebracht clindamycinefosfaat uit Acnatac in een hoeveelheid worden geabsorbeerd die voldoende is om systemische effecten te veroorzaken. Gastro-intestinale bijwerkingen zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

In geval van accidentele inname moet de behandeling symptomatisch zijn. Dezelfde bijwerkingen worden verwacht als bij clindamycine (zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree) en tretinoïne (zoals teratogenese bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd). In dergelijke gevallen moet Acnatac Gel worden gestopt en moet bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

5. FARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Middelen tegen acne voor uitwendig gebruik; Clindamycine, combinaties ATC-code: D10AF51

Acnatac combineert twee werkzame stoffen die verschillende werkingsmechanismen hebben (zie hieronder).

Clindamycine:

Clindamycine is een halfsynthetisch derivaat van de moedermolecule lincomycine, geproduceerd door *Streptomyces lincolnensis*, en werkt voornamelijk bacteriostatisch. Clindamycine bindt aan de 50S ribosomale subeenheden van gevoelige bacteriën en voorkomt de verlenging van de peptideketens door verstoring van de peptidyltransferase, waardoor de bacteriële eiwitsynthese wordt onderdrukt. Clindamycinefosfaat is in vitro inactief, maar wordt door snelle in vivo hydrolyse omgezet in het antibacterieel actieve clindamycine.

Er is aangetoond dat clindamycine in vitro actief is tegen *Propionibacterium acnes*, een pathofysiologische factor die de ontwikkeling van acne vulgaris beïnvloedt. Clindamycine heeft ook een ontstekingsremmend effect op acne laesies.

De grenswaarde voor het testen van de clindamycinegevoeligheid voor *P. acnes* als vertegenwoordiger van de gram-positieve anaeroben is 4 mg/ml (door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST aanbevolen grenswaarden).

Tretinoïne:

Topische tretinoïne heeft zowel comedolytische als ontstekingsremmende eigenschappen. Tretinoïne vermindert de cohesie van de folliculaire epitheelcellen, waardoor de vorming van microcomedonen wordt verminderd. Daarnaast stimuleert tretinoïne de mitotische activiteit en verhoogt het de celomzet van het folliculaire epitheel, wat leidt tot de uitdrijving van comedonen. De comedolytische activiteit is geassocieerd met een normalisatie van de desquamatie van het folliculaire epitheel. Tretinoïne heeft een ontstekingsremmend effect via Toll-Like Receptoren (TLR's).

Een combinatietherapie met het in Acnatac Gel aanwezige clindamycine en tretinoïne combineert niet alleen de individuele effecten van de twee werkzame stoffen, maar vult ze ook aan. Er zijn ook aanwijzingen in de literatuur dat tretinoïne bij gezamenlijk gebruik de penetratie van clindamycine verhoogt. Deze combinatietherapie richt zich dus op meerdere pathogene factoren: verstoorde folliculaire keratinisatie, proliferatie van *P. acnes*, ontsteking en verhoogde talgproductie.

Klinische werkzaamheid van Acnatac

Er zijn drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies uitgevoerd, waarbij in totaal 4.550 patiënten met acne vulgaris met zowel inflammatoire als niet-inflammatoire laesies werden geïnccludeerd. Van deze patiënten werden 1.853 behandeld met Acnatac Gel, 846 met tretinoïne, 1.428 met clindamycinefosfaat en 423 met het Acnatac Gel-vehikel.

Er werden patiënten geïnccludeerd met 20 – 50 inflammatoire acne laesies (papels en pustels) in het gezicht, 20 – 100 niet-inflammatoire acne laesies (open en gesloten comedonen) in het gezicht, twee of minder knobbeltjes (gedefinieerd als inflammatoire laesie groter of gelijk aan een diameter van 5 mm) en zonder cysten. De laesies werden als baseline en in de weken 2, 4, 8 en 12 geteld.

De primaire werkzaamheidsmaten van de studies 7001.G2HP-06-02 en 7001.G2HP-07-02 waren: (1) de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in het aantal inflammatoire laesies in week 12, (2) de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in het aantal niet-inflammatoire laesies in week 12, (3) de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in het totale aantal laesies in week 12 en (4) het percentage patiënten dat in week 12 vrij of bijna vrij van laesies was, beoordeeld aan de hand van een Evaluator's Global Severity Score (EGSS). Er werd geconcludeerd dat er sprake was van superioriteit ten opzichte van de monotherapieën als twee van de drie variabelen van het aantal laesies en de gedichotomiseerde EGSS significant waren.

De behandeling werd eenmaal daags gedurende 12 weken uitgevoerd, in week 12 werden de patiënten beoordeeld en de laesies geteld.

De studies 7001.G2HP-06-02 en 7001.G2HP-07-02 vergeleken Acnatac met beide monotherapieën (Clindamycinefosfaat 1,2% gel en Tretinoïne 0,025% gel) en vehikel met gebruik van een dubbelblind behandelingschema. De derde klinische studie (MP1501-02) diende ter vergelijking van Acnatac met alleen Clindamycine.

Vanwege de scheve verdeling wordt de procentuele verandering van het aantal laesies in de volgende tabellen als mediane procentuele verandering weergegeven.

Mediane procentuele verandering (vermindering) van het aantal laesies in week 12					
Laesietype	Behandeling	Studie			Meta-analyse
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	
Inflammatoir	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*

	e				
	Tretinoïne	42,9*	50,0*	k.A.	46,4*
	Voertuig	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
Niet-ontstekend	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamycine	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoïne	36,2*	40,0	n.v.t.	37,3*
	Vehiculum	23,0*	24,2*	n.v.t.	23,9*
Totaal	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamycine	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoïne	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Voertuig	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

p-waarden uit ANOVA met gerangschikte variabelen

¹voor een paargewijze vergelijking vs. Tretinoïne en vehikel werden gegevens uit de studies 7001-G2HP06-02 en 7001-G2HP-07-02 in aanmerking genomen.

*p ≤ 0,05

Globale ernstgraad in week 12 - weergegeven als gedichotomiseerde waarden

	Acnatac	Clindamycine	Tretinoïne	Vehikel
ITT - schoon of bijna schoon*				
Succes	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Mislukking	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Totaal	420	208	417	207
p-waarde		0,147	0,037	<0,001
ITT - puur of bijna puur**				
Succes	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Mislukking	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Totaal	425	218	429	216
p-waarde		0,122	0,001	<0,001
ITT- zuiver, bijna zuiver of verbetering met minstens 2 graden***				
Succes	381 (38%)	318 (32%)		
Mislukking	627 (62%)	684 (68%)		
Totaal	1008	1002		
p-waarde		0,002		

1 ontbrekende waarde werd als therapiefalen gerekend

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Kinderen en adolescenten

De procentuele verandering van het aantal laesies in week 12 bij adolescenten van 12 tot 17 jaar in de afzonderlijke studies en in de meta-analyse van deze studies is hieronder weergegeven.

Mediane procentuele verandering (afname) van het aantal laesies in week 12: Adolescenten					
Laesietype	Behandeling	Studie			Meta-analyse
		G2HP-06	G2HP-07	MP1501-02	Alle studies ¹

		-02 (n = 800)	-02 (n = 795)	(n = 1.320)	(n = 2.915)
Ontstekingsremmend	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamycine	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoïne	38,5*	47,3*	n.b.	40,7*
	Voertuig	16,7*	25,4*	n.b.	21,4*
Niet-ontstekend	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamycine	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoïne	30,2*	36,9	n.b.	32,8*
	Voertuig	13,5*	13,7*	n.v.t.	13,5*
Totaal	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamycine	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoïne	31,9*	38,1*	n.v.t.	35,6*
	Vehikel	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*
<p>p-waarden uit ANOVA met gerangschikte variabelen 1 voor een paargewijze vergelijking vs. Tretinoïne en vehikel werden gegevens uit de studies 7001-G2HP06-02 en 7001-G2HP-07-02 in aanmerking genomen. * $p \leq 0,05$</p>					

Hoewel de studies niet voldoende power hadden voor de subgroepen en de resultaten niet zo uniform zijn als voor de veranderingen in het aantal laesies, leveren ze ook bewijs voor de superioriteit van de combinatiepreparaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een open studie met meervoudige dosering, waarin 12 patiënten met matige tot ernstige acne werden behandeld, was de percutane resorptie van tretinoïne na 14 opeenvolgende dagelijkse applicaties van ca. 4 g Acnatac minimaal. De plasmaconcentraties van tretinoïne lagen bij 50 tot 92% van de patiënten op elk willekeurig moment na toediening onder de onderste kwantificeringsgrens (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) en bij de overige patiënten met waarden tussen 1,0 en 1,6 ng/ml in de buurt van de LLOQ. De plasmaconcentraties van de belangrijkste metabolieten van tretinoïne, 13-cis-retinoïnezuur en 4-oxo-13-cis-retinoïnezuur, bedroegen 1,0 tot 1,4 ng/ml respectievelijk 1,6 tot 6,5 ng/ml. De plasmaconcentraties van clindamycine lagen over het algemeen niet boven 3,5 ng/ml, met uitzondering van één patiënt, wiens plasmaconcentratie 13,1 ng/ml bereikte.

Tretinoïne

Tretinoïne komt in het lichaam voor als metaboliet van retinol en vertoont tot op zekere hoogte een groeibevorderende vitamine A-werking. Representatieve, goed gecontroleerde klinische studies hebben aangetoond dat topisch toegediend tretinoïne de plasmaconcentratie van all-trans-retinoïnezuur (tretinoïne) niet verhoogt. Na eenmalige topische applicatie van radioactief gemerkt tretinoïne bleef de bloedconcentratie van retinoïnezuur gedurende een periode van 2 – 48 uur onveranderd. Noch de eenmalige toediening, noch de langdurige behandeling met topische tretinoïne-formuleringen veranderen de systemische retinoïdeniveaus, die binnen het bereik van de natuurlijke endogene niveaus van het lichaam blijven.

Clindamycine

Clindamycinefosfaat wordt in de huid door fosfatasen omgezet in de krachtigere vorm van clindamycine. De omzetting naar clindamycine is daarom een cruciale factor voor de antimicrobiële werking in de huidlagen na topische toepassing van clindamycinefosfaat.

5.3 Preklinische gegevens over veiligheid

De volgende preklinische studies met Acnatac, clindamycine en tretinoïne ondersteunen de veiligheid van Acnatac. Acnatac

Een 13-weeken durende dermale toxiciteitsstudie met herhaalde toediening bij minivarkens toonde, afgezien van een lichte lokale irritatie (erytheem), geen toxische effecten. In twee lokale verdraagbaarheidsstudies bij konijnen bleek Acnatac-gel niet primair huid- of oogirriterend te zijn, en er werd geen contactgevoeligheid waargenomen bij cavia's. In een dermale ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij konijnen werd geen reproductietoxiciteit vastgesteld.

Clindamycine

Systemisch toegediend clindamycine beïnvloedt de vruchtbaarheid, het paringsvermogen, de embryonale ontwikkeling of de postnatale ontwikkeling niet. In-vitro- en in-vivo-studies toonden geen mutageen potentieel van clindamycine. Clindamycine was bij muizen in een 2-jarige huidstudie met 1,2% clindamycinefosfaat en in een 2-jarige orale studie bij ratten niet carcinogeen.

Tretinoïne

In-vitro- en in-vivo-studies toonden geen mutageen potentieel van tretinoïne. Tretinoïne was bij muizen in een 2-jarige huidstudie met 0,1% tretinoïne (in hogere sterkte dan Acnatac) niet carcinogeen. Het systemische carcinogene potentieel werd niet onderzocht. Orale tretinoïne was teratogeen bij ratten, muizen, hamsters, konijnen, apen en mensen. Het beïnvloedt de vruchtbaarheid en de peri-/postnatale ontwikkeling aanzienlijk. Bij dieren was dermale toepassing van tretinoïne niet teratogeen in dagdoseringen die meerdere malen hoger waren dan de voor de mens aanbevolen dagdosis op basis van lichaamsoppervlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van overige bestanddelen gezuiverd water,

Glycerol,
Carbomeer 981,
Methyl-4-hydroxybenzoaat (E218),
Propyl-4-hydroxybenzoaat (E216),
Polysorbaat 80,
Dinatriumedetaat,
Citraenzuur,
Butylhydroxytolueen (E321), trometamol.

6.2 Incompatibiliteiten Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid 18 maanden.

Na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag

Niet boven 25° C bewaren. Niet invriezen. Tube goed gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakkingsgroottes zijn 30 g en 60 g.

Beide verpakkingen bevatten een aluminiumtube met epoxyfenol-binnenlak en een sluitdop van polyethyleen.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

6.6 Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering en overige aanwijzingen voor de hantering

Geen bijzondere vereisten.

7. Houder van de vergunning Meda Pharma GmbH, Wenen.

8. Vergunningsnummer 1–31861

9. Datum van afgifte van de vergunning/verlenging van de vergunning 26 maart 2013.

10. Status van de informatie

Oktober 2014

Voorschriftplicht/apotheekplicht

Recept- en apotheekplichtig, herhaalde afgifte verboden.