

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g-żel

## 2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden gram żelu zawiera 10 mg (1%) klindamycyny (jako klindamycyna-2-dwuwodorofosforan) i 0,25 mg (0,025%) tretynoiny.

Inne składniki o znanym działaniu:

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

Propylu-4-hydroksybenzoesan (E216): 0,3 mg/g (0,03%).

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

Pełna lista innych składników, patrz punkt 6.1.

## 3. Postać farmaceutyczna

Żel.

Przezroczysty żółty żel.

## 4. DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Acnatac jest stosowany miejscowo w leczeniu trądziku pospolitego, gdy występują zaskórniki, grudki i krosty u pacjentów od 12 roku życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania substancji przeciwbakteryjnych i leczenia trądziku.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (≥12 lat)

Raz dziennie przed snem należy umyć całą twarz łagodnym mydłem i osuszyć. Na opuszcze palca umieszcza się ilość leku wielkości ziarnka grochu, nakłada na brodę, policzki, nos i czoło, a następnie delikatnie wciera w całą twarz.

Leczenie preparatem Acnatac nie powinno przekraczać 12 tygodni bez starannej oceny.

Należy zauważyć, że poprawa terapeutyczna może być widoczna dopiero po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Jeśli dawka Acnatac zostanie pominięta, pacjent powinien poczekać do następnej dawki o zwykłej porze. Pacjenci nie powinni stosować podwójnej dawki, jeśli poprzednia aplikacja została zapomniana.

Stosowanie u dzieci poniżej 12 lat

Acnatac nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność Acnatac u dzieci nie zostały potwierdzone.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) Ograniczenie funkcji nerek lub

Funkcja wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność Acnatac u pacjentów powyżej 65 lat nie zostały potwierdzone. Ze względu na niską ogólnoustrojową ekspozycję na klindamycynę i tretynoinę po miejscowym podaniu Acnatac, nie oczekuje się, że umiarkowane zaburzenia funkcji nerek lub wątroby doprowadzą do klinicznie istotnej ogólnoustrojowej ekspozycji. Jednak stężenia w surowicy klindamycyny i tretynoiny nie były badane u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby po miejscowym podaniu. W ciężkich przypadkach decyzję należy podjąć indywidualnie.

## Sposób stosowania

Acnatac jest przeznaczony wyłącznie do zewnętrznego (dermatologicznego) stosowania. Należy unikać stosowania Acnatac na oczy, powieki, usta i nozdrza. Po nałożeniu pacjent powinien umyć ręce.

## 4.3 Przeciwwskazania

Acnatac nie może być stosowany:

U pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne klindamycynę i/lub tretynoinę lub którykolwiek z innych składników wymienionych w punkcie 6 lub linkomycynę.

U pacjentów z regionalnym zapaleniem jelit, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub znaną antybiotykami związaną z zapaleniem jelita grubego.

U pacjentów z rakiem skóry w wywiadzie własnym lub rodzinnym.

U pacjentów z ostrymi wypryskami, trądzikiem różowatym i zapaleniem skóry wokół ust w wywiadzie

U pacjentów z postaciami trądziku krostkowego i głębokiego torbielowatego (Acne conglobata i Acne fulminans)

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Acnatac nie jest przeznaczony do stosowania doustnego, okulistycznego, donosowego ani dopochwowego.

Acnatac nie jest zalecany do leczenia łagodnego trądziku pospolitego.

Acnatac nie powinien być stosowany w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze, ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie podjęto środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

Należy unikać kontaktu z ustami, oczami, błonami śluzowymi oraz otwartą lub wypryskującą skórą. Stosowanie na wrażliwe obszary skóry powinno odbywać się ostrożnie. W przypadku przypadkowego kontaktu z oczami należy przemyć dużą ilością wody.

W związku ze stosowaniem niektórych innych miejscowych preparatów z klindamycyną zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykami (znanego również jako zapalenie jelita grubego związane z Clostridium difficile lub CDAD). Jest mało prawdopodobne, aby wystąpiło to w przypadku Acnatac, ponieważ poziomy w osoczu zostały określone, a przezskórna absorpcja klindamycyny jest klinicznie pomijalna.

W przypadku przedłużającej się lub nasilonej biegunki lub skurczów brzucha należy natychmiast przerwać leczenie Acnatac, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami. Należy przeprowadzić odpowiednie procedury diagnostyczne takie jak oznaczenie Clostridium difficile i toksyny oraz, jeśli to konieczne, kolonoskopię, a także rozważyć możliwości leczenia zapalenia jelita grubego.

Stosowanie większej ilości niż zalecana lub zbyt częste stosowanie może wywołać zaczerwienienie, pieczenie i inne dolegliwości. W przypadku silnego podrażnienia, zwłaszcza na początku leczenia, należy tymczasowo przerwać leczenie lub zmniejszyć częstotliwość stosowania.

Acnatac powinien być przepisywany ostrożnie pacjentom z atopią.

Acnatac nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi miejscowymi preparatami (w tym kosmetykami), ponieważ może dojść do nietolerancji i interakcji z tretynołą. Szczególną ostrożność należy zachować przy stosowaniu substancji keratolitycznych, takich jak siarka, kwas salicylowy, nadtlenek benzoilu lub rezorcyna oraz chemicznych środków ścierających.

Jeśli pacjent był leczony takimi preparatami, działanie złuszczące tych środków musi najpierw ustąpić, zanim rozpocznie się leczenie Acnatac.

Niektóre medyczne środki czyszczące i roztwory do mycia mają silne działanie wysuszające. Nie powinny być stosowane u pacjentów otrzymujących miejscowe leczenie tretynoiną. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu mydeł o działaniu złuszczącym, mydeł i kosmetyków oraz przy zapachach lub ekstraktach cytrusowych.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość na promieniowanie UV, podczas leczenia żelem Acnatac może wystąpić nadwrażliwość na światło. Należy zatem ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne do minimum i stosować odpowiednie środki ochrony przeciwsłonecznej z SPF (faktorem ochrony przeciwsłonecznej) co najmniej 30, wraz z odpowiednią odzieżą ochronną (np. kapeluszem). Należy unikać solarium (lamp UV) lub łóżek opalających podczas leczenia, a w przypadku oparzenia słonecznego preparat ten należy stosować dopiero po jego ustąpieniu. Pacjenci z zawodową ekspozycją na silne światło słoneczne i pacjenci z wrodzoną wrażliwością na światło słoneczne powinni być szczególnie ostrożni. W przypadku wystąpienia oparzenia słonecznego leczenie Acnatac należy przerwać do czasu ustąpienia ciężkich rumieni i złuszczenia się skóry.

Podczas leczenia miejscowymi preparatami z klindamycyną 1% zgłaszano sporadyczne przypadki gram-ujemnego zapalenia mieszków włosowych. Jeśli wystąpi, należy przerwać leczenie Acnatac i rozpocząć alternatywne leczenie.

Długotrwałe stosowanie klindamycyny może prowadzić do oporności i/lub nadmiernego wzrostu niewrażliwych bakterii lub grzybów na skórze; jednakże występuje to rzadko. Może wystąpić oporność krzyżowa z innymi antybiotykami, takimi jak linkomycyna lub erytromycyna (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania doustnych i miejscowych antybiotyków, zwłaszcza o różnej strukturze chemicznej.

Inne składniki, takie jak metyl-4-hydroksybenzoesan (E218) i propyl-4-hydroksybenzoesan (E216), mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje późne). Inny składnik, butylohydroksytoluen (E321), może powodować miejscowe podrażnienia skóry (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienia oczu i błon śluzowych.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednocześnie stosowane miejscowe leki, medyczne mydła i środki do oczyszczania skóry, które mają silne działanie wysuszające, a także preparaty o wysokiej zawartości alkoholu i ściągające, powinny być stosowane ostrożnie. Należy unikać jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.

In vitro wykazano antagonizm między erytromycyną a klindamycyną oraz synergizm z metronidazolem; antagoniczne jak i synergiczne efekty opisano dla aminoglikozydów, a agonistyczne działanie dla blokerów nerwowo-mięśniowych.

Tretinoina powoduje zwiększoną przepuszczalność dla innych miejscowo stosowanych leków.

#### Antagoniści witaminy K

U pacjentów, którzy otrzymywali klindamycynę razem z antagonistami witaminy K (np. warfaryna, acenokumarol, fluindion), zgłaszano podwyższone wartości krzepnięcia krwi (PT/INR) i/lub krwawienia. Dlatego wartości krzepnięcia krwi powinny być ściśle monitorowane u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.

#### 4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Acnatac powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia oraz do 1 miesiąca po jego zakończeniu stosowana jest skuteczna metoda antykoncepcji.

#### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania Acnatac u kobiet w ciąży. Acnatac nie wykazał żadnych działań reprotoxicznych w badaniu toksyczności rozwojowej u królików (patrz punkt 5.3).

#### Klindamycyna

W ograniczonej liczbie ciąż z ekspozycją na klindamycynę w pierwszym trymestrze nie zaobserwowano niepożądanych skutków klindamycyny na ciążę ani zdrowie płodu/novorodka. Klindamycyna nie wykazała działania teratogenego w badaniach reprodukcyjnych na szczurach i myszach przy podawaniu podskórnym i doustnym (patrz punkt 5.3).

#### Tretinoina

Tretinoina jest powszechnie znanym teratogenem ludzkim po podaniu systemowym; jednak dostępne dane po podaniu miejscowym u kobiet w ciąży są ograniczone. Doustne dawki tretinoiny są teratogenne u zwierząt, a istnieją dowody na embriotoksyczność w badaniach, w których tretinoina była stosowana miejscowo (patrz punkt 5.3). Acnatac nie powinien być stosowany w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, ani u kobiet, które mogą zajść w ciążę.

#### Laktacja

Nie wiadomo, czy tretinoina i klindamycyna są wydzielane do mleka matki po zastosowaniu Acnatac. Zgłoszono, że doustne i parenteralne podawanie klindamycyny prowadzi do przenikania klindamycyny do mleka matki. Wiadomo, że doustnie podawane retinoidy i ich metabolity są wydzielane do mleka matki. Dlatego Acnatac nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność Klindamycyna

Brak danych dotyczących płodności pod wpływem Acnatac.

Badania reprodukcyjne na szczurach i myszach z użyciem dawek podskórnych i doustnych klindamycyny nie wykazały żadnych wskazań na zaburzenia płodności.

#### Tretinoina

Systemowo podawana tretinoina znacząco wpływa na płodność. Dane dotyczące płodności po miejscowym stosowaniu u ludzi są ograniczone.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jest mało prawdopodobne, aby leczenie preparatem Acnatac miało jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

W obrębie klas narządowych działania niepożądane są wymienione według częstości występowania (liczba pacjentów, u których można się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych). Stosowane są następujące kategorie:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

Niezbyt często ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

Rzadko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),

Bardzo rzadko ( $< 1/10.000$ ),

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania w badaniach klinicznych:

Choroby układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość

Choroby endokrynologiczne:

Rzadko: niedoczynność tarczycy

Choroby układu nerwowego:

Rzadko: bóle głowy Choroby oczu:

Rzadko: podrażnienie oczu

Choroby układu pokarmowego:

Rzadko: zapalenie żołądka i jelit, nudności

Choroby skóry i tkanki podskórnej:

Sporadycznie: trądzik, sucha skóra, rumień, łojotok, reakcje nadwrażliwości na światło, świąd, wysypka, złuszczająca wysypka,

Złuszczenie skóry, oparzenia słoneczne

Rzadko: zapalenie skóry, opryszczka zwykła, wysypka plamista, krwawienia skórne, uczucie pieczenia na skórze, depigmentacja skóry, podrażnienie skóry.

Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania:

Sporadycznie: miejscowe reakcje w miejscu aplikacji, takie jak: pieczenie, zapalenie skóry, suchość i rumień

Rzadko: miejscowe reakcje w miejscu aplikacji, takie jak: podrażnienie, obrzęk, erozja, przebarwienie, świąd, łuszczenie, uczucie gorąca, ból

Dzieci i młodzież

Odsetek dzieci i młodzieży (12 – 17 lat) z działaniami niepożądanymi specyficznymi dla leku był zgodny z odpowiednim odsetkiem w całej populacji. Częstość występowania suchej skóry u młodzieży (12 – 17 lat) była nieco wyższa niż w całej populacji.

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu jest bardzo ważne.

Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka leku. Pracownicy służby zdrowia są zobowiązani zgłaszać każdy podejrzewany przypadek działania niepożądanego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Austria

Federalny Urząd ds. Bezpieczeństwa w Opiece Zdrowotnej

Traisengasse 5  
1200 Wiedeń  
Austria  
Fax. +43 (0) 50 555 36207  
Strona internetowa: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Przedawkowanie

Żel Acnatac jest przeznaczony wyłącznie do stosowania miejscowego. Nadmierne stosowanie żelu Acnatac może prowadzić do wyraźnego zaczerwienienia, złuszczenia lub innych dolegliwości. W przypadku przypadkowego lub nadmiernego nałożenia, twarz należy ostrożnie umyć łagodnym mydłem i letnią wodą. Przed ponownym rozpoczęciem leczenia Acnatac należy odstawić na kilka dni.

W przypadku przedawkowania, miejscowo stosowany fosforan klindamycyny z Acnatac może zostać wchłonięty w ilości wystarczającej do wywołania ogólnoustrojowych efektów. Mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.4).

W przypadku przypadkowego połknięcia leczenie powinno być objawowe. Oczekuje się tych samych działań niepożądanych jak w przypadku klindamycyny (takich jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka) oraz tretynoiny (takich jak teratogenność u kobiet w wieku rozrodczym). W takich przypadkach należy odstawić żel Acnatac i u kobiet w wieku rozrodczym przeprowadzić test ciążowy.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwtwardzikowe do stosowania miejscowego; Klindamycyna, kombinacje Kod ATC: D10AF51  
Acnatac łączy dwa składniki aktywne, które działają poprzez różne mechanizmy (patrz poniżej).

##### Klindamycyna:

Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną substancji macierzystej linkomycyny, wytwarzaną przez *Streptomyces lincolnensis* i działa głównie bakteriostatycznie. Klindamycyna wiąże się z podjednostkami rybosomalnymi 50S wrażliwych bakterii i zapobiega wydłużaniu łańcuchów peptydowych poprzez zakłócanie transferu peptydylowego, co prowadzi do zahamowania syntezy białek bakteryjnych. Fosforan klindamycyny jest in vitro nieaktywny, ale poprzez szybką hydrolizę in vivo substancja ta jest przekształcana w klindamycynę o działaniu przeciwbakteryjnym.

Wykazano, że klindamycyna wykazuje aktywność in vitro przeciwko *Propionibacterium acnes*, czynnikowi patofizjologicznemu wpływającemu na rozwój trądziku pospolitego.

Klindamycyna ma również działanie przeciwzapalne na zmiany trądzikowe.

Próg badania wrażliwości na klindamycynę dla *P. acnes* jako przedstawiciela Gram-dodatnich beztlenowców wynosi 4 mg/ml (zalecane wartości graniczne przez Europejski Komitet ds. Testowania Wrażliwości na Środki Przeciwdrobnoustrojowe - EUCAST).

##### Tretynoina:

Miejscowo stosowana tretynoina posiada zarówno właściwości komedolityczne, jak i przeciwzapalne. Tretynoina zmniejsza kohezję komórek nabłonka mieszkowego, co zmniejsza

tworzenie się mikrozaskórników. Dodatkowo, tretynoina stymuluje aktywność mitotyczną i zwiększony obrót komórkowy nabłonka mieszkowego, co prowadzi do wydalania zaskórników. Aktywność komedolityczna jest związana z normalizacją złuszczenia nabłonka mieszkowego. Tretynoina wywiera działanie przeciwzapalne poprzez receptory Toll-Like (TLR). Terapia skojarzona z klindamycyną i tretynoiną zawartymi w żelu Acnatac nie tylko łączy indywidualne działania obu składników aktywnych, ale także je uzupełnia. Istnieją również dowody w literaturze, które pokazują, że tretynoina przy wspólnym stosowaniu zwiększa penetrację klindamycyny. W ten sposób ta terapia skojarzona celuje w kilka czynników patogennych: zaburzoną keratynizację mieszkową, proliferację *P. acnes*, stan zapalny i zwiększoną produkcję sebum.

#### Skuteczność kliniczna Acnatac

Przeprowadzono trzy randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne, w których wzięło udział łącznie 4 550 pacjentów z trądzikiem pospolitym z zarówno zmianami zapalnymi, jak i niezapalnymi. Spośród nich 1 853 pacjentów było leczonych żelem Acnatac, 846 tretynoiną, 1 428 fosforanem klindamycyny i 423 pojazdem żelu Acnatac.

W badaniach uwzględniono pacjentów z 20 – 50 zapalnymi zmianami trądzikowymi (grudki i krosty) na twarzy, 20 – 100 niezapalnymi zmianami trądzikowymi (otwarte i zamknięte zaskórniki) na twarzy, dwoma lub mniej guzkami (zdefiniowanymi jako zmiana zapalna o średnicy większej lub równej 5 mm) i bez torbieli. Zmiany były liczone jako punkt wyjściowy oraz w tygodniach 2, 4, 8 i 12.

Podstawowe miary skuteczności badań 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 były następujące: (1) średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie zmian zapalnych w 12. tygodniu, (2) średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie zmian niezapalnych w 12. tygodniu, (3) średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitej liczbie zmian w 12. tygodniu oraz (4) procent pacjentów, którzy w 12. tygodniu byli wolni lub prawie wolni od zmian, co oceniano na podstawie Globalnego Wyniku Ciężkości Oceny (EGSS). Wyższość nad monoterapiami stwierdzono, gdy dwie z trzech zmiennych liczby zmian i zdychotomizowane EGSS były istotne.

Leczenie przeprowadzano raz dziennie przez 12 tygodni, w 12. tygodniu pacjenci byli oceniani i liczono zmiany.

Badania 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 porównywały Acnatac z obiema monoterapiami (żel z fosforanem klindamycyny 1,2% i żel z tretynoiną 0,025%) oraz z nośnikiem, stosując schemat leczenia podwójnie ślepego. Trzecie badanie kliniczne (MP1501-02) służyło porównaniu Acnatac z samą klindamycyną.

Ze względu na skośny rozkład, procentowa zmiana liczby zmian jest przedstawiona w poniższych tabelach jako medianowa procentowa zmiana.

Medianowa procentowa zmiana (zmniejszenie) liczby zmian w 12. tygodniu					
Typ zmiany	Leczenie	Badanie			Metaanaliza
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Wszystkie badania <sup>1</sup> (n=4.550)
Zapalenie	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycyna	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretynoina	42,9*	50,0*	brak danych	46,4*
	Nośnik	25,0*	38,9*	brak	32,3*

				danych	
Niezapalny	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycyna	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoina	36,2*	40,0	brak danych	37,3*
	Nośnik	23,0*	24,2*	brak danych	23,9*
Całkowity	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycyna	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoina	39,6*	39,7*	brak danych	39,6*
	Nośnik	22,2*	25,0*	brak danych	22,8*

wartości p z ANOVA z uporządkowanymi zmiennymi  
<sup>1</sup>do porównania parami z tretynoiną i nośnikiem uwzględniono dane z badań 7001-G2HP06-02 i 7001-G2HP-07-02.

\*p ≤ 0,05

Globalna ciężkość w 12. tygodniu - przedstawiona jako wartości dychotomiczne

	Acnatac	Klindamycyna	Tretinoina	Nośnik
ITT - czysty lub prawie czysty*				
Sukces	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Niepowodzenie	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Ogółem	420	208	417	207
p-Wert		0,147	0,037	<0,001
ITT - czysty lub prawie czysty**				
Sukces	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Niepowodzenie	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Ogółem	425	218	429	216
p-Wert		0,122	0,001	<0,001
ITT- czysty, prawie czysty lub poprawa o co najmniej 2 stopnie***				
Sukces	381 (38%)	318 (32%)		
Niepowodzenie	627 (62%)	684 (68%)		
Ogółem	1008	1002		
wartość p		0,002		

1 brakująca wartość została uznana za niepowodzenie terapii

\* Badanie 7001-G2HP-06-02

\*\* Badanie 7001-G2HP-07-02

\*\*\* Badanie MP-1501-02

Dzieci i młodzież

Procentowa zmiana liczby zmian w 12. tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w poszczególnych badaniach i w metaanalizie tych badań jest przedstawiona poniżej.

Mediana procentowej zmiany (spadku) liczby zmian w 12. tygodniu: młodzież					
Typ zmiany	Leczenie	Badanie			Metaanaliza
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Wszystkie badania <sup>1</sup> (n = 2.915)
Zapalenie	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycyna	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoina	38,5*	47,3*	brak danych	40,7*
	Nośnik	16,7*	25,4*	brak danych	21,4*
Niepalny	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycyna	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoina	30,2*	36,9	brak danych	32,8*
	Nośnik	13,5*	13,7*	brak danych	13,5*
Całkowity	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycyna	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoina	31,9*	38,1*	brak danych	35,6*
	Pojazd	14,6*	14,6*	brak danych	14,6*
Wartości p z ANOVA z uporządkowanymi zmiennymi 1 dla porównania parami vs. Tretinoin i pojazd uwzględniono dane z badań 7001-G2HP06-02 i 7001-G2HP-07-02. * p ≤ 0,05					

Chociaż badania nie miały wystarczającej mocy dla podgrup i wyniki nie są tak jednolite jak dla zmian liczby zmian, również dostarczają dowodów na wyższość preparatu złożonego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W otwartym badaniu z wielokrotnym dawkowaniem, w którym leczono 12 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego trądzikiem, przezskórna resorpcja tretinoiny po 14 kolejnych codziennych aplikacjach około 4 g Acnatac była minimalna. Stężenia tretinoiny w osoczu u 92% pacjentów w dowolnym momencie po podaniu były poniżej dolnej granicy oznaczalności (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml), a u pozostałych pacjentów wartości wynosiły od 1,0 do 1,6 ng/ml w pobliżu LLOQ. Stężenia głównych metabolitów tretinoiny, 13-cis-retinoidowego kwasu i 4-okso-13-cis-retinoidowego kwasu, wynosiły odpowiednio 1,0 do 1,4 ng/ml i 1,6 do 6,5 ng/ml. Stężenia klindamycyny w osoczu zazwyczaj nie przekraczały 3,5 ng/ml, z wyjątkiem jednego pacjenta, którego stężenie w osoczu osiągnęło 13,1 ng/ml.

### Tretinoina

Tretinoina występuje w organizmie jako metabolit retinolu i wykazuje w pewnym stopniu działanie wzrostowe witaminy A. Reprezentatywne, dobrze kontrolowane badania kliniczne

wykazały, że miejscowo podawana tretinoina nie zwiększa poziomu tretinoiny (kwasu all-trans-retinoidowego) w osoczu. Po jednorazowej miejscowej aplikacji radioaktywnie znakowanej tretinoiny stężenie kwasu retinoidowego we krwi w okresie od 2 do 48 godzin pozostawało niezmienione. Ani pojedyncze podanie, ani długoterminowe leczenie miejscowymi formułami tretinoiny nie zmieniają systemowych poziomów retinoidów, które pozostają w zakresie naturalnych endogennych poziomów organizmu.

#### Klindamycyna

Fosforan klindamycyny jest przekształcany w skórze przez fosfatazy w bardziej aktywną formę klindamycyny. Przekształcenie w klindamycynę jest zatem kluczowym czynnikiem dla działania przeciwbakteryjnego w warstwach skóry po miejscowym zastosowaniu fosforanu klindamycyny.

### 5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Następujące badania przedkliniczne z Acnatac, klindamycyną i tretinoiną potwierdzają bezpieczeństwo Acnatac. Acnatac

13-tygodniowe badanie toksyczności skórnej z powtarzaniem podawaniem u miniprasatów wykazało, poza lekkim miejscowym podrażnieniem (rumień), brak toksycznych efektów. W dwóch badaniach lokalnej tolerancji na królikach żel Acnatac nie wykazał pierwotnego działania drażniącego na skórę lub oczy, a także nie wykazał działania uczulającego kontaktowo u świnek morskich.

W badaniu toksyczności rozwojowej na skórze u królików nie stwierdzono toksyczności reprodukcyjnej.

#### Klindamycyna

Systemowo podawana klindamycyna nie wpływa na płodność, zdolność do kojarzenia się, rozwój embrionalny ani rozwój postnatalny. Badania in vitro i in vivo nie wykazały potencjału mutagennego klindamycyny. Klindamycyna nie była rakotwórcza u myszy w 2-letnim badaniu na skórze z 1,2% fosforanem klindamycyny oraz w 2-letnim badaniu doustnym na szczurach.

#### Tretinoina

Badania in vitro i in vivo nie wykazały potencjału mutagennego tretinoiny. Tretinoina nie była rakotwórcza u myszy w 2-letnim badaniu na skórze z 0,1% tretinoiną (w wyższej mocy niż Acnatac). Systemowy potencjał rakotwórczy nie został zbadany. Doustna tretinoina była teratogenna u szczurów, myszy, chomików, królików, małp i ludzi. Znacząco wpływa na płodność oraz rozwój okołoporodowy i postnatalny. U zwierząt tretinoina stosowana na skórę nie była teratogenna w dawkach dziennych wielokrotnie wyższych niż zalecana dawka dzienna dla ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz pozostałych składników woda oczyszczona,

Glicerol,  
Karbomer 981,  
Metylu-4-hydroksybenzoesan (E218),  
Propylu-4-hydroksybenzoesan (E216),  
Polisorbat 80,  
Sól disodowa EDTA,

Kwas cytrynowy,  
Butylohydroksytoluen (E321), Trometamol.

6.2 Niezgodności Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności 18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C. Nie zamrażać. Tubę przechowywać szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Wielkości opakowań to 30 g i 60 g.

Oba opakowania zawierają aluminiową tubę z wewnętrzną powłoką epoksydowo-fenolową i zakrętką z polietylenu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być wprowadzone do obrotu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i inne wskazówki dotyczące postępowania

Brak specjalnych wymagań.

7. Posiadacz pozwolenia Meda Pharma GmbH, Wiedeń.

8. Numer pozwolenia 1–31861

9. Data wydania pozwolenia/przedłużenia pozwolenia  
26 marca 2013.

10. Stan informacji

Październik 2014

Recepta/apteka

Wydawane na receptę i w aptekach, wielokrotne wydanie zabronione.