

## Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g-Gel

### 2. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Övriga komponenter med känd effekt:

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

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

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

Fullständig förteckning över övriga komponenter, se avsnitt 6.1.

### 3. Läkemedelsform

Gel.

Genomskinlig gul gel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Indikationer

Acnatac används för topisk behandling av acne vulgaris när komedoner, papler och pustler förekommer hos patienter från 12 år (se avsnitt 4.4 och 5.1).

De officiella riktlinjerna för korrekt användning av antibakteriella substanser och aknebehandling bör beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar ( $\geq 12$  år)

En gång dagligen före sänggåendet tvättas hela ansiktet med en mild tvål och torkas. En ärtstor mängd av läkemedlet appliceras på ett finger, duttas på haka, kinder, näsa och panna och gnids sedan försiktigt in i hela ansiktet.

Behandlingen med Acnatac bör inte överstiga 12 veckor utan noggrann bedömning. Det bör noteras att en terapeutisk förbättring kanske inte märks förrän flera veckor efter behandlingsstart.

Om en dos av Acnatac missas, ska patienten vänta till nästa dos vid den vanliga tiden.

Patienter ska inte använda dubbel dos om den föregående dosen glömts bort.

Användning hos barn under 12 år

Acnatac rekommenderas inte för användning hos barn under 12 år eftersom säkerheten och effektiviteten av Acnatac hos barn inte har fastställts.

Användning hos äldre patienter (över 65 år) Begränsning av njur- eller

Leverfunktion

Säkerheten och effektiviteten av Acnatac hos patienter över 65 år har inte fastställts.

Med tanke på den låga systemiska exponeringen för klindamycin och tretinoin efter topisk administrering av Acnatac, förväntas inte att en måttlig njur- eller leverfunktionsnedsättning leder till en kliniskt betydelsefull systemisk exponering. Serumkoncentrationerna av klindamycin och tretinoin har dock inte undersökts hos patienter med njur- eller leversjukdom efter topisk administrering. I svåra fall bör beslut fattas individuellt.

Typ av användning

Acnatac är endast avsett för utvärtes (dermatologisk) användning. Användning av Acnatac på ögon, ögonlock, läppar och näsborrar bör undvikas. Efter applicering bör patienten tvätta händerna.

#### 4.3 Kontraindikationer

Acnatac får inte användas:

Hos patienter med känd överkänslighet mot de aktiva substanserna klindamycin och/eller tretinoin eller någon av de övriga ingredienserna som anges i avsnitt 6 eller lincomycin.

Hos patienter med regional enterit, ulcerös kolit eller känd antibiotika-associerad kolit.

Hos patienter med hudcancer i egen eller familjens sjukdomshistoria.

Hos patienter med akuta eksem, rosacea och perioral dermatit i sjukdomshistorien

Hos patienter med pustulära och djupa cystiska nodulära akneformer (Acne conglobata och Acne fulminans)

#### 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Acnatac är inte avsett för oral, oftalmisk, intranasal eller intravaginal användning.

Acnatac rekommenderas inte för behandling av mild acne vulgaris.

Acnatac ska inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, och inte heller av kvinnor i fertil ålder om inga preventivåtgärder har vidtagits (se avsnitt 4.6).

Kontakt med mun, ögon och slemhinnor samt öppen eller eksematös hud bör undvikas.

Applicering på känsliga hudområden bör ske med försiktighet. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen ska de sköljas med rikliga mängder vatten.

I samband med användning av vissa andra topiska klindamycinpreparat har antibiotikaassocierad kolit (även kallad Clostridium difficile-associerad kolit eller CDAD) rapporterats. Det är osannolikt att detta inträffar med Acnatac eftersom plasmanivåerna har bestämts och den perkutana absorptionen av klindamycin är kliniskt försumbar.

Vid långvarig eller uttalad diarré eller vid buksmärter bör behandlingen med Acnatac omedelbart avbrytas, eftersom dessa symtom kan tyda på antibiotikaassocierad kolit.

Lämpliga diagnostiska metoder såsom bestämning av Clostridium difficile och toxin och, om nödvändigt, en koloskopi bör utföras, samt behandlingsalternativ för kolit övervägas.

Användning av mer än den rekommenderade mängden eller för frekvent applicering kan orsaka rodnad, brännande känsla och andra obehag. Vid stark irritation, särskilt i början av behandlingen, bör behandlingen tillfälligt avbrytas eller appliceringsfrekvensen minskas.

Acnatac bör förskrivas med försiktighet till patienter med atopisk dermatit.

Acnatac bör inte användas samtidigt med andra topiska preparat (inklusive kosmetika), eftersom det kan leda till intolerans och interaktioner med tretinoin. Särskild försiktighet bör iaktas vid användning av keratolytiska ämnen som svavel, salicylsyra, bensoylperoxid eller resorcin och kemiska slipmedel. Om patienten har behandlats med sådana preparat måste peelingeffekten av dessa medel avta innan behandling med Acnatac påbörjas.

Vissa medicinska rengöringsmedel och tvättlösningar har en starkt uttorkande effekt. De bör inte användas på patienter som får en topisk behandling med tretinoin. Försiktighet bör iaktas vid användning av tvålar med peelingeffekt, tvålar och kosmetika samt vid doftämnen eller citrusutdrag.

På grund av ökad känslighet för UV-strålning kan fotosensibilitet uppstå under behandling med Acnatac gel. Exponering för solljus bör därför begränsas till ett minimum och lämpliga solskyddsmedel med en SPF (solskyddsfaktor) på minst 30 bör användas, tillsammans med lämpliga skyddande kläder (t.ex. en hatt). Solarium (UV-lampor) eller solbäddar bör undvikas under behandlingen, och vid solbränna bör detta preparat endast användas efter att brännan har avtagit. Patienter med yrkesmässig stark solexponering och patienter med medfödd ljuskänslighet bör vara särskilt försiktiga. Vid uppkomst av solbränna bör behandlingen med Acnatac avbrytas tills allvarliga erytem och hudavskalning har avtagit.

Det har rapporterats om tillfällig gramnegativ follikulit under behandling med topiska klindamycin 1%-preparat. Om detta inträffar bör behandlingen med Acnatac avbrytas och en alternativ behandling påbörjas.

Långtidsanvändning av klindamycin kan leda till resistens och/eller överdriven tillväxt av icke-känsliga hudbakterier eller -svampar; detta inträffar dock sällan. Det kan uppstå korsresistens med andra antibiotika som linkomycin eller erytromycin (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av orala och topiska antibiotika bör undvikas, särskilt vid olika kemisk struktur.

De övriga ingredienserna metyl-4-hydroxibensoat (E218) och propyl-4-hydroxibensoat (E216) kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda reaktioner). Den övriga ingrediensen butylhydroxitoluen (E321) kan lokalt orsaka hudirritationer (t.ex. kontaktdermatit) eller irritationer i ögon och slemhinnor.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt använda topiska läkemedel, medicinska tvålar och hudrengöringsmedel som har en stark uttorkande effekt samt preparat med hög alkoholkonsentration och adstringerande medel bör användas med försiktighet. Samtidig behandling med kortikosteroider bör undvikas. In vitro har en antagonism mellan erytromycin och klindamycin och en synergism med metronidazol påvisats; antagonistiska och synergistiska effekter har beskrivits för aminoglykosider och agonistiska effekter har beskrivits för neuromuskulära blockerare. Tretinoin orsakar en ökad permeabilitet för andra topiskt applicerade läkemedel.

#### Vitamin K-antagonister

Hos patienter som fick klindamycin tillsammans med vitamin-K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol, fluindion) har förhöjda blodkoagulationsvärden (PT/INR) och/eller blödningar rapporterats. Blodkoagulationsvärdena bör därför noggrant övervakas hos patienter som behandlas med vitamin-K-antagonister.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Acnatac ska endast användas av kvinnor i fertil ålder om en effektiv preventivmetod används under behandlingen samt upp till 1 månad efter dess slut.

#### Graviditet

Det finns inga tillräckliga data om användningen av Acnatac hos gravida kvinnor. Acnatac orsakade inga reproduktionstoxiska effekter i en topisk studie av utvecklingstoxicitet hos kaniner (se avsnitt 5.3).

#### Klindamycin

Hos ett begränsat antal graviditeter med klindamycinexponering under första trimestern visades inga oönskade effekter av klindamycin på graviditeten eller fostrets/nyföddas hälsa. Klindamycin var inte teratogent i reproduktionsstudier på råttor och möss vid subkutan och oral administrering av klindamycindoser (se avsnitt 5.3).

#### Tretinoin

Tretinoin är efter systemisk administrering ett allmänt känt humant teratogen; de tillgängliga uppgifterna efter topisk administrering hos gravida är dock begränsade. Orala tretinoindoser är teratogena hos djur, och det finns bevis för embryotoxicitet från studier där tretinoin applicerats dermalt (se avsnitt 5.3). Acnatac ska inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, och inte hos kvinnor som kan bli gravida.

#### Amning

Det är inte känt om tretinoin och klindamycin utsöndras i bröstmjolk efter användning av Acnatac. Det har rapporterats att oral och parenteral administrering av klindamycin leder till övergång av klindamycin i bröstmjolk. Det är känt att oralt administrerade retinoider och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Acnatac ska därför inte användas av ammande kvinnor.

#### Fertilitet Klindamycin

Det finns inga data om fertilitet under Acnatac.

Reproduktionsstudier på råttor och möss med användning av subkutana och orala doser av klindamycin visade inga tecken på nedsatt fertilitet.

#### Tretinoin

Systemiskt administrerat tretinoin påverkar fertiliteten avsevärt. Det finns endast begränsade data om fertilitet efter topisk applicering hos människor.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är osannolikt att behandling med Acnatac har några effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

Inom organklasserna är biverkningarna listade efter deras frekvens (antalet patienter där biverkningar förväntas uppträda). Följande kategorier används:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ),

Mindre vanliga ( $\geq 1/1.000$  till  $< 1/100$ ),

Sällsynta ( $\geq 1/10.000$  till  $< 1/1.000$ ),

Mycket sällsynta ( $< 1/10.000$ ),

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensangivelser i kliniska studier är:

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighet

Endokrina sjukdomar:

Sällsynta: Hypotyreos

Sjukdomar i nervsystemet:

Sällsynta: Huvudvärk Ögonsjukdomar:

Sällsynta: Ögonirritation

Sjukdomar i mag-tarmkanalen:

Sällsynta: Gastroenterit, illamående

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:

Tillfälligt: Akne, torr hud, erytem, seborré, ljuskänslighetsreaktioner, klåda, hudutslag, exfoliativt hudutslag,

Exfoliering av huden, solbränna

Sällsynt: Dermatit, herpes simplex, makulärt utslag, hudblödningar, brännande känsla på huden, huddepigmentering, hudirritation.

Allmänna sjukdomar och besvär vid administreringsstället:

Tillfälligt: Lokala reaktioner vid applikationsstället såsom: Brännande känsla, dermatit, torrhet och erytem

Sällsynt: Lokala reaktioner vid applikationsstället såsom: Irritation, svullnad, erosion, missfärgning, klåda, fjällning, värmekänsla, smärta

Barn och ungdomar

Andelen barn och ungdomar (12 – 17 år) med läkemedelsspecifika biverkningar överensstämde med motsvarande andel i den totala populationen. Incidensen av torr hud hos ungdomar (12 – 17 år) var något högre än i den totala populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Rapportering av misstänkta biverkningar efter godkännande är av stor vikt. Det möjliggör en kontinuerlig övervakning av läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt fall av biverkning via det nationella rapporteringssystemet.

Österrike

Förbundsbyrån för säkerhet i hälsovården

Traisengasse 5

1200 Wien

Österrike

Fax. +43 (0) 50 555 36207

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

#### 4.9 Överdoser

Acnatac Gel är avsett endast för topisk användning. Vid överdriven användning av Acnatac Gel kan det leda till uttalad rodnad, fjällning eller andra besvär. Om det sker en överdriven applicering av misstag eller överdriven iver, bör ansiktet försiktigt tvättas med mild tvål och ljummet vatten. Acnatac bör avbrytas i flera dagar innan behandlingen återupptas.

Vid överdosering kan topiskt applicerat klindamycinfosfat från Acnatac absorberas i en mängd som är tillräcklig för att orsaka systemiska effekter. Gastrointestinala biverkningar som buksmärta, illamående, kräkningar och diarré kan uppstå (se avsnitt 4.4).

Vid oavsiktligt intag ska behandlingen vara symtomatisk. Samma biverkningar som under klindamycin (som buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré) och tretinoin (som teratogenes hos kvinnor i fertil ålder) kan förväntas. I sådana fall ska Acnatac Gel avbrytas och ett graviditetstest utföras hos kvinnor i fertil ålder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aknebehandling för topisk användning; Klindamycin, kombinationer ATC-kod: D10AF51

Acnatac kombinerar två aktiva substanser med olika verkningsmekanismer (se nedan).

#### Klindamycin:

Klindamycin är ett halvsyntetiskt derivat av modersubstansen linkomycin, som bildas av *Streptomyces lincolnensis* och verkar huvudsakligen bakteriostatiskt. Klindamycin binder till 50S ribosomala underenheter av känsliga bakterier och förhindrar förlängningen av peptidkedjor genom att störa peptidyltransfer, vilket undertrycker den bakteriella proteinsyntesen. Klindamycinfosfat är inaktivt in vitro, men genom snabb in vivo-hydrolys omvandlas substansen till det antibakteriellt aktiva klindamycin.

Det har visats att klindamycin har in vitro-aktivitet mot *Propionibacterium acnes*, en patofysiologisk faktor som påverkar utvecklingen av acne vulgaris. Klindamycin har också en antiinflammatorisk effekt på akneläsioner.

Gränsvärdet för undersökning av klindamycin-känslighet för *P. acnes* som en representant för grampositiva anaerober är 4 mg/ml (rekommenderade gränsvärden av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

#### Tretinoin:

Topiskt tretinoin har både komedolytiska och antiinflammatoriska egenskaper. Tretinoin minskar kohesiviteten hos de follikulära epitelcellerna, vilket minskar bildningen av mikrokomedoner. Dessutom stimulerar tretinoin den mitotiska aktiviteten och den ökade cellomsättningen i folliklepitel, vilket leder till utstötning av komedoner. Den komedolytiska aktiviteten är kopplad till en normalisering av deskvamationen av folliklepitel. Tretinoin utövar en antiinflammatorisk effekt via Toll-Like-receptorer (TLRs).

En kombinationsterapi med klindamycin och tretinoin i Acnatac Gel kombinerar inte bara de enskilda effekterna av de två aktiva substanserna, utan kompletterar dem också. Det finns också bevis i litteraturen som visar att tretinoin vid samtidig användning ökar penetrationen av klindamycin. Således riktar denna kombinationsterapi in sig på flera patogena faktorer: störd follikulär keratinisering, proliferation av *P. acnes*, inflammation och ökad talgproduktion.

#### Klinisk effekt av Acnatac

Tre randomiserade, dubbelblinda kliniska studier genomfördes, där totalt 4 550 patienter med acne vulgaris med både inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner inkluderades. Av dessa behandlades 1 853 patienter med Acnatac Gel, 846 med tretinoin, 1 428 med klindamycinfosfat och 423 med Acnatac Gel-vehikel.

Patienter med 20 – 50 inflammatoriska akneläsioner (papler och pustler) i ansiktet, 20 – 100 icke-inflammatoriska akneläsioner (öppna och slutna komedoner) i ansiktet, två eller färre knölar (definierade som inflammatoriska lesioner större eller lika med en diameter på 5 mm) och utan cystor inkluderades. Lesionerna räknades som baslinje och under veckorna 2, 4, 8 och 12.

De primära effektmått i studierna 7001.G2HP-06-02 och 7001.G2HP-07-02 var: (1) den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen i antalet inflammatoriska lesioner vecka 12, (2) den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen i antalet icke-inflammatoriska lesioner vecka 12, (3) den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen i det totala antalet lesioner vecka 12 och (4) procentandelen patienter som var fria eller nästan fria från lesioner vecka 12, vilket bedömdes med en Evaluator's Global Severity Score (EGSS). Överlägsenhet gentemot monoterapierna fastställdes om två av tre variabler för lesionantal och de dichotomiserade EGSS var signifikanta.

Behandlingen genomfördes en gång dagligen under 12 veckor, och vecka 12 bedömdes patienterna och lesionerna räknades.

Studierna 7001.G2HP-06-02 och 7001.G2HP-07-02 jämförde Acnatac med båda monoterapierna (Clindamycinfosfat 1,2% gel och Tretinoin 0,025% gel) och vehikel med användning av ett dubbelblint behandlingsschema. Den tredje kliniska studien (MP1501-02) syftade till att jämföra Acnatac med Clindamycin ensamt.

På grund av den skeva fördelningen anges den procentuella förändringen av lesionantalet i följande tabeller som median procentuell förändring.

Median procentuell förändring (minskning) av antalet lesioner vecka 12					
Lesionstyp	Behandling	Studie			Metaanalys
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Alla studier <sup>1</sup> (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*
	Vehikel	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
Icke-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*
	Vehikel	23,0*	24,2*	k.A.	23,9*
Totalt	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Vehikel	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

p-värden från ANOVA med rangordnade variabler  
<sup>1</sup>för en parvis jämförelse mot tretinoin och vehikel beaktades data från studierna 7001-G2HP06-02 och 7001-G2HP-07-02.  
 \*p ≤ 0,05

Global svårighetsgrad vecka 12 - presenterad som dikotomiserade värden

	Acnatac	Klindamycin	Tretinoin	Vehikel
ITT - ren eller nästan ren*				
Framgång	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Misslyckande	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Totalt	420	208	417	207
p-värde		0,147	0,037	<0,001
ITT - ren eller nästan ren**				
Framgång	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Misslyckande	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)

Totalt	425	218	429	216
p-värde		0,122	0,001	<0,001
ITT- ren, nästan ren eller förbättring med minst 2 grader***				
Framgång	381 (38%)	318 (32%)		
Misslyckande	627 (62%)	684 (68%)		
Totalt	1008	1002		
p-värde		0,002		

1 saknade värden räknades som behandlingsmisslyckande

\* Studie 7001-G2HP-06-02

\*\* Studie 7001-G2HP-07-02

\*\*\* Studie MP-1501-02

Barn och ungdomar

Den procentuella förändringen av antalet lesioner vecka 12 hos ungdomar i åldern 12 till 17 år i de enskilda studierna och i metaanalysen av dessa studier anges nedan.

Median procentuell förändring (minskning) av antalet lesioner vecka 12: Ungdomar					
Lesionstyp	Behandling	Studie			Metaanalys
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Alla studier <sup>1</sup> (n = 2.915)
Inflammatorisk	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	k.A.	40,7*
	Vehikel	16,7*	25,4*	k.A.	21,4*
Icke-inflammatorisk	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	k.A.	32,8*
	Vehikel	13,5*	13,7*	k.A.	13,5*
Totalt	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	k.A.	35,6*
	Vehikel	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*

p-värden från ANOVA med rangordnade variabler  
 1 för en parvis jämförelse vs. Tretinoin och Vehikel beaktades data från studierna 7001-G2HP06-02 och 7001-G2HP-07-02.  
 \* p ≤ 0,05

Även om studierna inte hade tillräcklig styrka för subgrupperna och resultaten inte är lika enhetliga som för förändringarna i lesionantalet, visar de också på överlägsenheten hos kombinationspreparatet.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en öppen studie med multipeldosering, där 12 patienter med måttlig till svår akne behandlades, var den perkutana absorptionen av Tretinoin efter 14 på varandra följande dagliga applikationer av ca 4 g Acnatac minimal. Plasmakoncentrationerna av Tretinoin låg hos 50 till 92% av patienterna vid varje given tidpunkt efter administrering under den nedre kvantifieringsgränsen (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) och hos de övriga patienterna med värden mellan 1,0 och 1,6 ng/ml nära LLOQ. Plasmakoncentrationerna av

huvudmetaboliterna av Tretionin, 13-cis-retinsyra och 4-oxo-13-cis-retinsyra, var 1,0 till 1,4 ng/ml respektive 1,6 till 6,5 ng/ml. Plasmakoncentrationerna av Klindamycin låg i allmänhet inte över 3,5 ng/ml, med undantag för en patient vars plasmakoncentration nådde 13,1 ng/ml.

#### Tretinoin

Tretinoin förekommer i kroppen som en metabolit av Retinol och visar till viss del tillväxtfrämjande vitamin A-effekt. Representativa, välkontrollerade kliniska studier visade att topiskt administrerat Tretinoin inte ökar plasmanivån av All-trans-retinsyra (Tretinoin). Efter en enda topisk applikation av radioaktivt märkt Tretinoin var blodkoncentrationen av Retinsyra oförändrad under en period av 2 – 48 timmar. Varken engångsdos eller långtidsbehandling med topiska Tretinoin-formuleringar förändrar de systemiska retinoidnivåerna, som förblir inom kroppens naturliga endogena nivåer.

#### Klindamycin

Klindamycinfosfat omvandlas i huden av fosfataser till den mer aktiva formen av Klindamycin. Omvandlingen till Klindamycin är därför en avgörande faktor för den antimikrobiella effekten i hudlagren efter topisk applicering av Klindamycinfosfat.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Följande prekliniska studier med Acnatac, Klindamycin och Tretinoin stödjer säkerheten hos Acnatac. Acnatac

En 13-veckors dermal toxicitetsstudie med upprepad administrering hos minigrisar visade inga toxiska effekter förutom en lätt lokal irritation (erytem). I två lokala toleransstudier på kaniner visade sig Acnatac Gel inte vara primärt hud- eller ögonirriterande, och det visade ingen kontaktsensibiliserande effekt hos marsvin.

I en dermal utvecklingstoxicitetsstudie på kaniner observerades ingen reproduktionstoxicitet.

#### Klindamycin

Systemiskt administrerat klindamycin påverkar inte fertilitet, parningsförmåga, embryonal utveckling eller postnatal utveckling. In vitro- och in vivo-studier visade ingen mutagen potential för klindamycin. Klindamycin var inte karcinogent hos möss i en 2-årig hudstudie med 1,2% klindamycinfosfat och i en 2-årig oral studie på råttor.

#### Tretinoin

In vitro- och in vivo-studier visade ingen mutagen potential för tretinoin. Tretinoin var inte karcinogent hos möss i en 2-årig hudstudie med 0,1% tretinoin (i högre styrka än Acnatac). Den systemiska karcinogena potentialen undersöktes inte. Oralt tretinoin var teratogent hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, apor och människor. Det påverkar fertilitet och peri-/postnatal utveckling avsevärt. Hos djur var dermalt applicerat tretinoin inte teratogent i dagliga doser som var flera gånger högre än den för människor rekommenderade dagliga dosen baserat på kroppsytta.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över övriga beståndsdelar renat vatten,

Glycerol,  
Karbomer 981,  
Metyl-4-hydroxibensoat (E218),

Propyl-4-hydroxibensoat (E216),  
Polysorbat 80,  
Natriumedetat,  
Citronsyra,  
Butylhydroxitoluen (E321), trometamol.

6.2 Inkompatibiliteter Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhetstid 18 månader.

Efter första öppnandet: 3 månader.

6.4 Särskilda försiktighetsåtgärder vid förvaring

Förvara inte över 25° C. Får ej frysas. Håll tuben väl tillsluten.

6.5 Typ och innehåll i behållaren

Förpackningsstorlekarna är 30 g och 60 g.

Båda förpackningarna innehåller en aluminiumtub med epoxifenollack på insidan och en förslutningskapsyl av polyeten.

Det är möjligt att inte alla förpackningsstorlekar kommer att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion och andra hanteringsanvisningar

Inga särskilda krav.

7. Innehavare av godkännandet Meda Pharma GmbH, Wien.

8. Godkännandenummer 1–31861

9. Datum för beviljande av godkännande/förlängning av godkännande  
26 mars 2013.

10. Status för informationen

Oktober 2014

Receptbelagd/apotekspliktig

Recept- och apotekspliktig, upprepad utlämning förbjuden.