

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acnatac, (10 mg + 0,25 mg)/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram żelu zawiera 10 mg (1%) klindamycyny (w postaci klindamycyny fosforanu) i 0,25 mg (0,025%) tretynoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216): 0,3 mg/g (0,03%)

Butylohydroksytoluen (E 321): 0,2 mg/g (0,02%)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Półprzezroczysty żel barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Acnatac jest wskazany do stosowania miejscowego w leczeniu trądziku pospolitego z obecnymi zaskórnikami, grudkami i krostkami u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazówki w sprawie właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych oraz leczenia trądziku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Raz na dobę przed snem należy umyć całą twarz łagodnym mydłem i osuszyć. Na opuszkę palca należy wycisnąć porcję żelu wielkości ziarna grochu, nałożyć go punktowo na brodę, policzki, nos i czoło, a następnie delikatnie rozsmarować na całej twarzy.

Produktu Acnatac nie należy stosować nieprzerwanie dłużej niż 12 tygodni bez starannej oceny zmian. Należy zwrócić uwagę, że poprawa może być widoczna dopiero po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

W przypadku pominięcia zastosowania produktu Acnatac, pacjent powinien poczekać do wcześniej ustalonego terminu podania kolejnej dawki produktu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Acnatac u dzieci poniżej 12 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa jego stosowania ani skuteczności u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Acnatac u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Biorąc pod uwagę mały stopień ekspozycji ustrojowej na klindamycynę i tretynoinę po podaniu miejscowym produktu leczniczego Acnatac, nie przewiduje się znaczącej klinicznie ekspozycji ustrojowej w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby o nasileniu umiarkowanym. Nie badano jednak stężeń klindamycyny ani tretynoiny w surowicy krwi po podaniu produktu miejscowo u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby. W przypadku ciężkich zaburzeń zaleca się podejmowanie decyzji indywidualnie.

Sposób podawania

Acnatac jest wskazany do stosowania wyłącznie zewnętrznego (w leczeniu dermatologicznym). Nakładając produkt Acnatac na skórę, należy omijać okolice oczu, powiek, warg i nozdrzy. Po zastosowaniu produktu pacjent powinien umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Acnatac jest przeciwwskazany:

- u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono nadwrażliwość na substancje czynne – klindamycynę i (lub) tretynoinę, albo na którąkolwiek substancję pomocniczą lub linkomycynę (patrz także punkt 6.1);
- u pacjentów z odcinkowym zapaleniem jelit, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego albo po przebytych w przeszłości poantybiotykowym zapaleniu jelita grubego;
- u pacjentów, u których w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym stwierdzono raka skóry;
- u pacjentów, u których w przeszłości występował ostry wyprysk, trądzik różowaty i okołowargowe zapalenie skóry;
- u pacjentów z ciężką postacią trądziku guzkowo-torbielowatego (trądzik skupiony i trądzik piorunujący).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Acnatac nie jest przeznaczony do stosowania doustnie, do oczu, donosowo i dopochwowo.

Nie zaleca się stosowania produktu Acnatac w leczeniu łagodnej postaci trądziku pospolitego.

Produkt Acnatac nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Należy unikać kontaktu z jamą ustną, oczami i błonami śluzowymi oraz skórą uszkodzoną bądź z wypryskiem. Należy zachować ostrożność w przypadku nakładania na skórę w miejscach wrażliwych. W razie przypadkowego kontaktu z oczami należy przemyć dużą ilością wody.

Zgłaszano występowanie poantybiotykowego zapalenia jelita grubego (znanego także pod nazwą zapalenia jelita grubego wywołanego przez bakterie *Clostridium difficile* [ang. *Clostridium difficile-associated colitis*, CDAD]) po zastosowaniu innych podawanych miejscowo produktów zawierających klindamycynę. Jest to mało prawdopodobne w przypadku stosowania produktu Acnatac, gdyż

ustalono wartości stężeń osoczowych klindamycyny, a jej wchłanianie przez skórę jest klinicznie nieistotne.

W razie długotrwałej lub ciężkiej biegunki albo wystąpienia skurczowych bólów brzucha należy natychmiast zakończyć leczenie produktem Acnatac, ponieważ wspomniane objawy mogą wskazywać na poantybiotykowe zapalenie jelita grubego. Należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, takie jak testy na obecność *Clostridium difficile* i toksyn bakteryjnych oraz – w razie konieczności – kolonoskopię, a następnie rozważyć możliwe metody leczenia zapalenia jelita grubego. Stosowanie leku w ilościach większych lub częściej niż jest to zalecane może spowodować zaczerwienienie skóry, uczucie pieczenia i dyskomfortu. W przypadku silnego podrażnienia, zwłaszcza na początku leczenia, należy zalecić pacjentowi odstawienie leku na pewien czas lub zmniejszenie częstości aplikacji.

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Acnatac osobom ze skłonnością do atopii.

Produkt leczniczy Acnatac nie powinien być aplikowany w tym samym czasie, co inne preparaty stosowane miejscowo (także kosmetyki) ze względu na możliwość niezgodności farmaceutycznej oraz interakcji z tretynoiną. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania substancji o działaniu keratolitycznym, takich jak preparaty siarkowe, kwas salicylowy, nadtlenek benzoilu lub rezorcynol i żrące substancje chemiczne. Jeśli pacjent był leczony takimi preparatami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Acnatac muszą ustąpić skutki działania środków złuszczących.

Niektóre lecznicze preparaty do oczyszczania skóry i roztwory złuszczące mają silne działanie wysuszające. Pacjenci stosujący miejscowo tretynoinę nie powinni ich stosować. Należy zachować ostrożność, używając mydeł ścierających, mydła i kosmetyków, a także przypraw lub soku z cytryny.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość na działanie promieni ultrafioletowych, w trakcie leczenia produktem Acnatac żel może wystąpić nadwrażliwość na światło. Dlatego należy możliwie najbardziej ograniczyć narażenie na światło słoneczne i stosować odpowiednie produkty zawierające filtr przeciwsłoneczny, których współczynnik ochrony przeciwsłonecznej (ang. *Sun Protection Factor*, SPF) wynosi co najmniej 30, wraz z właściwą odzieżą ochronną (np. kapeluszem). Podczas leczenia należy powstrzymać się od korzystania z lamp i łóżek opalających, a pacjenci z oparzeniami słonecznymi nie powinni stosować tego produktu do czasu wygojenia się oparzeń.

Pacjenci, którzy ze względu na wykonywany zawód mogą być zmuszeni do znaczącej ekspozycji na światło słoneczne oraz pacjenci z natury wrażliwi na słońce powinni zachować szczególną ostrożność. Jeśli dojdzie do oparzeń słonecznych, należy przerwać leczenie produktem Acnatac do czasu ustąpienia silnego rumienia i złuszczenia skóry.

Zgłaszano sporadyczne przypadki rozwoju zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez bakterie Gram-ujemne w trakcie leczenia produktami do stosowania miejscowego zawierającymi klindamycynę o stężeniu 1%. W razie pojawienia się takich zmian należy przerwać leczenie produktem Acnatac i zastosować inne leki.

Długotrwałe stosowanie klindamycyny może być przyczyną rozwoju oporności i (lub) nadmiernego wzrostu niewrażliwych bakterii lub grzybów na skórze, choć zdarza się to rzadko. Może pojawić się oporność krzyżowa na inne antybiotyki, takie jak linkomycyna lub erytromycyna (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania antybiotyków podawanych doustnie lub miejscowo, zwłaszcza jeśli różnią się pod względem chemicznym.

Substancje pomocnicze, metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216), mogą wywoływać reakcje alergiczne (prawdopodobnie typu opóźnionego). Substancja pomocnicza butylohydroksytoluen (E 321) może wywoływać miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie leki podawane miejscowo, a także lecznicze mydła i preparaty do oczyszczania skóry o silnym działaniu wysuszającym oraz produkty zawierające alkohol w wysokim stężeniu i środki ściągające. Należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

W badaniach *in vitro* wykazano antagonizm między erytromycyną a klindamycyną, synergistyczne działanie z metronidazolem, obserwowano antagonistyczne i synergistyczne działanie z aminoglikozydami, opisano także antagonistyczne działanie ze środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Antagoniści witaminy K

Zgłaszano zwiększenie wartości parametrów (PT/INR) w badaniach układu krzepnięcia i (lub) przypadki krwawienia u pacjentów leczonych klindamycyną stosowaną w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną, acenokumarolem i fluindionem). Dlatego u pacjentów przyjmujących leki należące do grupy antagonistów witaminy K należy często wykonywać kontrolne badania krzepnięcia krwi.

Tretynoina zwiększa przenikalność innych stosowanych miejscowo produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Acnatac powinien być podawany kobietom w wieku rozrodczym tylko w przypadku, gdy w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu stosowana jest skuteczna metoda antykoncepcji.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Acnatac u kobiet w okresie ciąży. W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu stosowania preparatów podawanych miejscowo na rozwój u królików produkt Acnatac nie działał szkodliwie na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Klindamycyna

Dane dotyczące ograniczonej liczby zastosowań klindamycyny podczas pierwszego trymestru ciąży nie wskazują na szkodliwy wpływ klindamycyny na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu lub noworodka. W badaniach wpływu na rozrodczość prowadzonych u szczurów i myszy z zastosowaniem klindamycyny podawanej podskórnie i doustnie nie wykazano teratogenego wpływu klindamycyny (patrz punkt 5.3).

Tretynoina

Tretynoina to dobrze znana substancja wykazująca teratogenne działanie u ludzi po podaniu ogólnoustrojowym, jednak ilość dostępnych danych dotyczących stosowania miejscowego u kobiet w okresie ciąży jest ograniczona. Tretynoina podawana doustnie działa teratogenicznie u zwierząt, a wyniki badań, w których tretynoinę aplikowano na skórę, wskazują na jej toksyczny wpływ na zarodek (patrz punkt 5.3). **Acnatac nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę.**

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy po zastosowaniu produktu leczniczego Acnatac tretynoina i klindamycyna przenikają do mleka ludzkiego. Istnieją doniesienia dotyczące obecności klindamycyny w mleku ludzkim po podaniu klindamycyny doustnie i pozajelitowo. Wiadomo, że podawane doustnie retinoidy i ich metabolity wydzielane są do mleka ludzkiego. **Dlatego produktu leczniczego Acnatac nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.**

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Acnatac na płodność.

Klindamycyna

W badaniach wpływu na rozrodczość prowadzonych u szczurów i myszy z zastosowaniem klindamycyny podawanej podskórną i doustnie nie wykazano żadnych oznak wskazujących na zmniejszenie płodności.

Tretynoina

Tretynoina podawana ogólnoustrojowo ma silny niekorzystny wpływ na płodność. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące płodności po miejscowym zastosowaniu produktu u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mało prawdopodobny jest jakiegokolwiek wpływ leczenia produktem Acnatac na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgodnie z uporządkowaniem grup układowo-narządowych działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (przewidywana liczba pacjentów, u których może wystąpić objaw) w sposób następujący:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

Częstość występowania zgłaszana w badaniach klinicznych jest następująca:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Nadwrażliwość

Zaburzenia wewnątrzwydzielnicze:

Rzadko: Niedoczynność tarczycy

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: Ból głowy

Zaburzenia oka:

Rzadko: Podrażnienie oka

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: Zapalenie żołądkowo-jelitowe, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Trądzik, suchość skóry, rumień, łojotok, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, wysypka złuszcząca, złuszczenie skóry, oparzenia słoneczne

Rzadko: Zapalenie skóry, opryszczka, wysypka plamista, krwawienie skóry, uczucie pieczenia skóry, utrata barwnika w skórze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: Reakcje w miejscu nałożenia, pieczenie w miejscu nałożenia, zapalenie skóry w miejscu nałożenia, suchość skóry w miejscu nałożenia, rumień w miejscu nałożenia

Rzadko: Podrażnienie w miejscu nałożenia, obrzęk w miejscu nałożenia, nadżerki w miejscu nałożenia, przebarwienie skóry w miejscu nałożenia, świąd w miejscu nałożenia, złuszczenie skóry w miejscu nałożenia, uczucie gorąca, ból

Dzieci i młodzież

Odsetek dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) zgłaszających określone działania niepożądane związane z lekiem odpowiadał odsetkowi osób z całej populacji zgłaszających takie działania.

W badaniach klinicznych częstość występowania suchości skóry u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) była nieco wyższa niż w całej populacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Acnatac żel przeznaczony jest wyłącznie do stosowania miejscowego. W przypadku nakładania produktu Acnatac żel na skórę w nadmiernych ilościach może wystąpić silne zaczerwienienie, łuszczenie się skóry i uczucie dyskomfortu. Jeśli przypadkowo lub przez nadgorliwość zastosowano nadmierną ilość produktu, należy delikatnie umyć twarz łagodnym mydłem i letnią wodą. Należy na kilka dni odstawić produkt leczniczy Acnatac, a następnie wznowić leczenie.

W przypadku przedawkowania zawarty w produkcie Acnatac fosforan klindamycyny po podaniu miejscowym może wchłonąć się w ilościach wystarczających do wywołania działań ogólnoustrojowych. Mogą wystąpić działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit, w tym ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.4).

W razie przypadkowego spożycia produktu należy zastosować leczenie objawowe. Można spodziewać się wystąpienia takich samych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po zastosowaniu klindamycyny (tj. ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka) oraz tretynoiny (włącznie z działaniem teratogennym u kobiet w wieku rozrodczym). W takim wypadku należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Acnatac żel i u kobiet w wieku rozrodczym wykonać testy ciążowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe do stosowania zewnętrznego; klindamycyna w połączeniach

Kod ATC D10AF51

Produkt leczniczy Acnatac stanowi połączenie dwóch substancji czynnych o odmiennym mechanizmie działania (patrz niżej).

Klindamycyna:

Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną linkomycyny, wytwarzanego przez bakterie *Streptomyces lincolnensis* związku macierzystego działającego głównie bakteriostatycznie. Klindamycyna wiąże się z podjednostką rybosomalną 50S wrażliwych bakterii i uniemożliwia wydłużenie łańcuchów peptydowych, zakłócając reakcję transferu peptydydu na rybosomie, co powoduje zahamowanie syntezy białek bakteryjnych. Chociaż fosforan klindamycyny jest nieaktywny *in vitro*, w wyniku zachodzącej *in vivo* hydrolizy związek ten przekształcany jest w działającą przeciwbakteryjnie klindamycynę.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* klindamycyna działa na bakterie *Propionibacterium acnes*, które są jednym z czynników patofizjologicznych wpływających na rozwój trądziku pospolitego. Klindamycyna działa również przeciwzapalnie na zmiany występujące w trądziku pospolitym.

W testach oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki stężenie graniczne (ang. *break-point*) klindamycyny wynosi 4 mg/ml dla bakterii *P. acnes* wybranych jako reprezentatywne dla grupy beztlenowych bakterii Gram-dodatnich (stężenia graniczne zalecane przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości [ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*]).

Tretynoina:

Tretynoina stosowana miejscowo ma działanie komedolityczne i przeciwzapalne. Tretynoina powoduje zmniejszenie zawartości komórek nabłonka mieszków włosowych, w wyniku czego hamuje powstawanie mikrozaskórników. Ponadto pobudza aktywność mitotyczną i przyspiesza wymianę komórek nabłonka mieszków włosowych, ułatwiając wydalanie zaskórników. Działanie komedolityczne wiąże się z normalizacją procesów złuszczenia nabłonka mieszków włosowych. Działanie przeciwzapalne tretynoiny wynika z zahamowania aktywności receptorów toll-podobnych (TLR).

Leczenie jednoczesne klindamycyną i tretynoiną (np. produktem złożonym Acnatac żel) pozwala nie tylko połączyć indywidualne działania obydwu substancji czynnych, lecz także umożliwia wzajemne uzupełnienie się pewnych ich właściwości. Dane z piśmiennictwa wskazują również na to, że gdy obie substancje stosowane są razem, tretynoina zwiększa wchłanianie klindamycyny. Leczenie jednoczesne ukierunkowane jest zatem na wiele czynników patogennych: nieprawidłową keratynizację mieszków włosowych, proliferację *P. acnes*, stan zapalny i zwiększone wytwarzanie łoju.

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Acnatac

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w których wzięło udział ogółem 4550 pacjentów z trądzikiem pospolitym oraz zmianami o charakterze zapalnym i niezapalnym. W tej grupie 1853 pacjentów leczono produktem Acnatac żel, 846 tretynoiną, 1428 fosforanem klindamycyny, a u 423 stosowano podłoże produktu Acnatac żel.

Do badań zakwalifikowano pacjentów z 20–50 trądzikowymi zmianami zapalnymi na twarzy (grudki i krostki), 20–100 trądzikowymi zmianami niezapalnymi na twarzy (zaskórniki otwarte i zamknięte), nie więcej niż dwiema zmianami guzkowymi (zdefiniowanymi jako zmiany zapalne o średnicy nie większej niż 5 mm) i bez zmian torbielowatych. Zmiany liczone w punkcie wyjścia oraz po 2, 4, 8 i 12 tygodniach.

W badaniach 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 pierwszoplanowymi parametrami oceny skuteczności były: (1) średnia procentowa zmiana liczby skórnych zmian zapalnych w tygodniu 12. w porównaniu z punktem wyjścia; (2) średnia procentowa zmiana liczby skórnych zmian niezapalnych w tygodniu 12. w porównaniu z punktem wyjścia; (3) średnia procentowa zmiana liczby wszystkich zmian skórnych w tygodniu 12. w porównaniu z punktem wyjścia; oraz (4) odsetek uczestników, u których w tygodniu 12. doszło do całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian według wyników uzyskanych w skali ogólnej oceny nasilenia zmian przez recenzenta (ang. *Evaluator's Global Severity Score*, EGSS). Przewagę nad monoterapią stwierdzono w przypadku, gdy dwa spośród trzech parametrów dotyczących liczby zmian i wyniki w skali EGSS podzielone na dwie grupy okazały się znaczące.

Leki stosowano raz na dobę przez 12 tygodni, a w 12. tygodniu przeprowadzano ocenę pacjentów i liczono zmiany skórne.

W badaniach 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 porównano metodą podwójnie ślepej próby leczenie produktem Acnatac i obydwoma substancjami stosowanymi w monoterapii (żel z fosforanem klindamycyny o stężeniu 1,2% i żel z tretynoiną o stężeniu 0,025%) oraz samym podłożem produktu. Trzecie badanie kliniczne (MP1501-02) przeprowadzono z zamiarem porównania produktu Acnatac z klindamycyną stosowaną w monoterapii.

Rozkład procentowych liczb zmian skórnych był asymetryczny, dlatego medianę zmiany procentowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Mediana procentowej zmiany (zmniejszenia) liczby zmian skórnych w tygodniu 12.:

Rodzaj zmian	Leczenie	Badanie			Metaanaliza
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Wszystkie badania ¹ (n=4550)
Zapalne	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycyna	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretynoina	42,9*	50,0*	nie dot.	46,4*
	Podłoże	25,0*	38,9*	nie dot.	32,3*
Niezapalne	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycyna	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretynoina	36,2*	40,0	nie dot.	37,3*
	Podłoże	23,0*	24,2*	nie dot.	23,9*
Ogółem	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycyna	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretynoina	39,6*	39,7*	nie dot.	39,6*
	Podłoże	22,2*	25,0*	nie dot.	22,8*

Wartości p z rangowej analizy wariancji (ANOVA)

¹ W przypadku porównań w parach z tretynoiną i podłożem uwzględniono dane z badań 7001-G2HP-06-02 i 7001-G2HP-07-02.

* p ≤ 0,05

Ogólny wynik oceny nasilenia zmian w tygodniu 12. – przedstawiony w postaci wartości podzielonych na dwie grupy

	<u>Acnatac</u>	<u>Klindamycyna</u>	<u>Tretynoina</u>	<u>Podłoże</u>
ITT – całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian*				
Powodzenie	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Niepowodzenie	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Ogółem	420	208	417	207
Wartość P		0,147	0,037	<0,001

ITT – całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian*

Powodzenie	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Niepowodzenie	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)

Ogółem	425	218	429	216
Wartość P		0,122	0,001	<0,001

ITT – całkowite
lub prawie
całkowite
ustąpienie zmian
albo poprawa co
najmniej o 2
stopnie***

Powodzenie	381 (38%)	318 (32%)
Niepowodzenie	627 (62%)	684 (68%)
Ogółem	1008	1002
Wartość P		0,002

¹ Brakujące wartości przypisano jako niepowodzenie

* Badanie 7001-G2HP-06-02

** Badanie 7001-G2HP-07-02

*** Badanie MP-1501-02

Dzieci i młodzież

Poniżej podano procentową zmianę liczby zmian skórnych obserwowaną w tygodniu 12. u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w poszczególnych badaniach oraz dane z metaanalizy tych badań.

Mediana procentowej zmiany (zmniejszenia) liczby zmian skórnych w Tygodniu 12.: Młodzież

Rodzaj zmian	Leczenie	Badanie			Metaanaliza Wszystkie badania ¹ (n = 2915)
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	
Zapalne	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycyna	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretynoina	38,5*	47,3*	nie dot.	40,7*
	Podłoże	16,7*	25,4*	nie dot.	21,4*
Niezapalne	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycyna	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretynoina	30,2*	36,9	nie dot.	32,8*
	Podłoże	13,5*	13,7*	nie dot.	13,5*
Ogółem	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycyna	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretynoina	31,9*	38,1*	nie dot.	35,6*
	Podłoże	14,6*	14,6*	nie dot.	14,6*

Wartości p z rangowej analizy wariancji (ANOVA)

¹ W przypadku porównań w parach z tretynoiną i podłożem uwzględniono dane z badań 7001-G2HP-06-02 i 7001-G2HP-07-02.

* p ≤ 0,05

Chociaż moc statystyczna tych badań nie była wystarczająca do przeprowadzenia oceny w podgrupach, a ich wyniki nie są tak spójne jak w przypadku zmiany liczby zmian skórnych, to jednak również wskazują na przewagę produktu złożonego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym dotyczącym stosowania dawki wielokrotnej, w którym leczono 12 uczestników z trądzikiem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,

wchłanianie przez skórę tretynoiny zawartej w około 4 g produktu Acnatac podawanego przez 14 kolejnych dni było minimalne. Stężenie tretynoiny w osoczu utrzymywało się poniżej dolnej granicy kwantyfikacji (LLOQ; 1 ng/ml) u 50% do 92% uczestników w dowolnie wybranym punkcie czasowym po podaniu produktu, a u pozostałych uczestników było bliskie dolnej granicy kwantyfikacji, przy czym stwierdzone wartości wahały się w zakresie od 1,0 do 1,6 ng/ml. Stężenia osoczowe najważniejszych metabolitów tretynoiny – kwasu 13-cis-retinowego i kwasu 4-oksy-13-cis-retinowego – wahały się odpowiednio w zakresie od 1,0 do 1,4 ng/ml i od 1,6 do 6,5 ng/ml. Stężenie klindamycyny w osoczu na ogół nie było większe niż 3,5 ng/ml, z wyjątkiem jednego uczestnika, u którego dochodziło do 13,1 ng/ml.

Tretynoina

Tretynoina występuje w organizmie jako metabolit retinolu i w pewnym stopniu wykazuje działanie pobudzające wzrost, podobne do działania witaminy A. Na podstawie wyników reprezentatywnych, dobrze kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że tretynoina stosowana miejscowo nie powoduje wzrostu stężenia kwasu *all-trans* retinowego (tretynoiny) w osoczu. Po jednorazowym miejscowym podaniu tretynoiny znakowanej radioaktywnie stężenie kwasu retinowego we krwi nie zmieniło się w okresie 2–48 godzin. Ani jednorazowa dawka, ani długotrwałe leczenie tretynoina podawaną miejscowo nie zmienia ogólnoustrojowego poziomu retinoidów, który utrzymuje się w zakresie endogennych stężeń występujących w organizmie w warunkach naturalnych.

Klindamycyna

Klindamycyna jest przekształcana w skórze przez fosfatazy, w wyniku czego powstaje postać klindamycyny o silniejszym działaniu. Proces przekształcania klindamycyny jest zatem głównym wyznacznikiem przeciwdrobnoustrojowego działania produktu w warstwach skóry po miejscowym zastosowaniu fosforanu klindamycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedstawione poniżej przedkliniczne badania produktu leczniczego Acnatac, klindamycyny i tretynoiny potwierdzają bezpieczeństwo stosowania produktu.

Acnatac

W trwającym 13 tygodni badaniu toksycznego wpływu na skórę po podaniu dawek wielokrotnych u świń miniaturowych nie stwierdzono działań toksycznych, poza niewielkim miejscowym podrażnieniem (rumień). W dwóch badaniach tolerancji miejscowej u królików wykazano, że produkt Acnatac żel nie jest głównym czynnikiem wywołującym podrażnienie skóry i oczu. Wykazano również, że u świńek morskich produkt nie jest czynnikiem uczulającym kontaktowo.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój po zastosowaniu na skórę u królików nie obserwowano toksycznego wpływu na rozrodczość.

Klindamycyna

Klindamycyna podawana ogólnoustrojowo nie wpływa na płodność, zdolność kojarzenia się w pary, rozwój zarodka ani rozwój potomstwa po urodzeniu. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego potencjału klindamycyny. Nie stwierdzono rakotwórczego działania klindamycyny w trwającym 2 lata badaniu dotyczącym aplikowania 1,2% fosforanu klindamycyny na skórę u myszy ani w trwającym 2 lata badaniu dotyczącym podawania klindamycyny doustnie u szczurów.

Tretynoina

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano mutagennego potencjału tretynoiny. Nie stwierdzono rakotwórczego działania tretynoiny w trwającym 2 lata badaniu dotyczącym aplikowania 0,1% tretynoiny na skórę u myszy (stężenie wyższe niż w produkcie Acnatac). Nie badano ogólnoustrojowego potencjału rakotwórczego. Wykazano, że tretynoina podawana doustnie działa teratogennie u szczurów, myszy, chomików, królików, małp i ludzi. Substancja ma silny wpływ na płodność oraz rozwój potomstwa w okresie okołoporodowym i po urodzeniu. Tretynoina aplikowana na skórę u zwierząt w dawkach dobowych kilkakrotnie wyższych niż zalecana u ludzi dawka dobowo dostosowana do pola powierzchni

ciała nie wykazywała działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda oczyszczona
Glicerol
Karbomery
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Polisorbat 80
Disodu edetynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Butylohydroksytoluen (E 321)
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać tubę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 30 g i 60 g.

Obydwa opakowania mają postać aluminiowej tuby pokrytej wewnątrz lakierem epoksyfenolowym i zamkniętej zakrętką z polietylenu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21435

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2013 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 18.05.2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**