

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje clindamycinum 10 mg (1%) (ve formě clindamycinu phosphas) a tretinoinum 0,25 mg (0,025%).

Pomocné látky se známým účinkem:

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Průhledný žlutý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Acnatac je indikován k topické léčbě acne vulgaris s komedony i papulózních a pustulózních forem u pacientů od 12 let (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba zohlednit oficiální doporučení ohledně správného používání antibakteriálních látek a léčby akné.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (≥ 12 let)

Jednou denně, večer před spaním je třeba omýt si celý obličej jemným mýdlem a osušit. Na špičku prstu je třeba vymáčknout množství gelu velikosti hrášku, poklepáváním gel roznést na bradu, tváře, nos a čelo, a poté jemně rozetřít po celém obličej.

Bez pečlivého vyšetření nemá léčba přípravkem Acnatac překročit 12 týdnů souvislého používání. Je třeba upozornit, že terapeutické zlepšení nemusí být pozorováno několik týdnů po zahájení léčby.

V případě, že pacient zapomene použít přípravek Acnatac, má použít následující dávku v obvyklém čase. Pacient nemá zdvojovat následující dávku, aby nahradil zapomenutou dávku.

Použití u dětí do 12 let

Přípravek Acnatac se nedoporučuje k použití u dětí do 12 let, neboť bezpečnost a účinnost přípravku Acnatac u dětí nebyla stanovena.

Použití u starších pacientů (>65 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Acnatac u pacientů starších než 65 let nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin a jater

Vzhledem k nízké systémové expozici klindamycinu a tretinoinu po topickém podání přípravku Acnatac se nepředpokládá, že by středně těžká porucha funkce ledvin či jater vedla ke klinicky závažnému zvýšení systémové expozice. Sérové koncentrace topicky podaného klindamycinu a tretinoinu však nebyly hodnoceny u pacientů s ledvinným či jaterním onemocněním. U závažných případů se doporučuje rozhodnout individuálně.

Způsob podání

Přípravek Acnatac je určen pouze k zevnímu použití (kožnímu podání). Při aplikaci přípravku Acnatac se vyhýbejte očím, očním víčkům, rtům a nosním dírkám. Po aplikaci si má pacient umýt ruce.

4.3. Kontraindikace

- V těhotenství (viz bod 4.6).
- U žen plánujících těhotenství.

Přípravek Acnatac je také kontraindikován:

- U pacientů s anamnézou hypersenzitivity na léčivé látky klindamycin a/nebo tretinoin nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo linkomycin (viz také bod 6.1).
- U pacientů s lokální enteritidou, ulcerózní kolitidou nebo s kolitidou v důsledku léčby antibiotiky v anamnéze.
- U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou karcinomu kůže.
- U pacientů s anamnézou akutních ekzémů, rosacey a periorální dermatitidy.
- U pacientů s pustulózními a hlubokými cystickými nodulárními formami akné (acne conglobata a acne fulminans).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Acnatac není určen k perorálnímu, oftalmologickému, intranasálnímu či intravaginálnímu podání.

Přípravek Acnatac se nedoporučuje k léčbě mírného acne vulgaris.

Je třeba zabránit kontaktu s ústy, očima a sliznicemi a s odřenou nebo ekzematózní kůží. Na citlivé oblasti kůže je třeba přípravek nanášet s opatrností. V případě náhodného zasažení očí je vypláchněte velkým množstvím vody.

Kolitida v souvislosti s léčbou antibiotiky (také nazývaná *kolitida vyvolaná Clostridium difficile* nebo *CDAD*) byla hlášena v souvislosti s použitím některých jiných topických přípravků s klindamycinem. U přípravku Acnatac je to však nepravděpodobné, neboť byly stanovovány plazmatické hladiny a perkutánní absorpce klindamycinu je klinicky zanedbatelná.

Pokud se objeví déle trvající nebo silný průjem nebo pokud pacient trpí křečemi v břiše, léčba přípravkem Acnatac má být ihned ukončena, neboť tyto symptomy mohou nasvědčovat kolitidě v souvislosti s léčbou antibiotiky. Je třeba použít odpovídající diagnostické metody, např. stanovení *Clostridium difficile* a jeho toxinu, a v případě potřeby kolonoskopii, a zvážit léčbu kolitidy.

Použití většího množství přípravku, než je doporučováno, nebo příliš častá aplikace, může vyvolat zčervenání, pálení a nepříjemné pocity. Pokud se objeví závažné podráždění, zejména v rané fázi léčby, pacientovi je třeba doporučit, aby přípravek dočasně vysadil nebo snížil četnost aplikací.

Přípravek Acnatac je třeba předepisovat s opatrností pacientům s atopickým ekzémem.

Přípravek Acnatac nemá být nanášen současně s jinými topickými přípravky (včetně kosmetických) vzhledem k možnosti inkompatibility a interakce s tretinoinem. Zvláštní opatření je zapotřebí při používání

keratolytických látek jako síra, kyselina salicylová, benzoyl-peroxid nebo resorcinol a chemických abraziv. Pokud je pacient léčen takovými přípravky, účinek peelingových přípravků musí vymizet dříve, než je zahájena léčba přípravkem Acnatac.

Některé čisticí přípravky a exfoliační roztoky mají silný vysoušecí účinek na kůži. U pacientů léčených topickými přípravky s tretinoinem nemají být používány. Abrazivní mýdla, mýdla a kosmetické přípravky nebo koření či citrusy je třeba používat s opatrností.

Vzhledem ke zvýšené citlivosti vůči UV záření se během léčby přípravkem Acnatac může vyskytnout fotosenzitivita. Proto je třeba omezit expozici slunečnímu záření na nejnižší možnou míru a používat vhodné přípravky na opalování s SPF (Sun Protection Factor) nejméně 30 spolu s vhodným ochranným oblečením (např. klobouk). Během léčby se nemají používat horská slunce nebo solária a pacienti se spálením od slunce nemají tento přípravek používat dokud nedojde k uzdravení.

Zvláštní opatrnost je zapotřebí u pacientů, u nichž je vzhledem k jejich zaměstnání nutná velká expozice slunečnímu záření nebo u pacientů, kteří jsou silně citliví vůči slunci. Pokud dojde ke spálení sluncem, léčbu přípravkem Acnatac je nutno vysadit dokud závažný erytém a olupování kůže nevymizí.

Během léčby topickými přípravky obsahujícími 1% klindamycinu byly občas hlášeny případy gram-negativní folikulitidy. V takovém případě je třeba léčbu přípravkem Acnatac ukončit a zahájit alternativní léčbu.

Dlouhodobé používání klindamycinu může vyvolat rezistenci a/nebo přerůstání necitlivých kožních bakterií nebo plísní, ačkoli se jedná o vzácné případy.

Může vzniknout zkřížená rezistence s jinými antibiotiky, např. linkomycinem nebo erytromycinem (viz bod 4.5).

Je třeba vyvarovat se souběžného používání perorálních a topických antibiotik, zejména jsou-li chemicky odlišné.

Pomocné látky methylparaben (E218) a propylparaben (E216) mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné). Pomocná látka butylhydroxytoluen (E321) může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžně užívané topické léky a medicínální mýdla a čisticí přípravky mají silný vysoušecí účinek a přípravky s vysokými koncentracemi alkoholu a adstringenty je třeba používat s opatrností. Je třeba vyvarovat se souběžné léčby s kortikosteroidy.

In vitro byl prokázán antagonismus mezi erytromycinem a klindamycinem, synergické působení s metronidazolem, antagonistické i synergistické účinky byly pozorovány s aminoglykosidy a agonistické působení bylo popsáno u neuromuskulárních blokátorů.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených klindamycinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin, acenokumarol a fluindion) byly hlášeny zvýšené hodnoty koagulačních testů (PT / INR) a / nebo případy krvácení.

U pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K mají být proto často prováděny koagulační testy.

Tretinoin zvyšuje permeabilitu jiných topicky podávaných léčiv.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Acnatac může být podáván ženám ve fertilním věku pouze v případě, že používají účinnou antikoncepci během léčby a ještě po dobu 1 měsíce po ukončení léčby.

Těhotenství

Přípravek Acnatac je kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství. Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je nutné léčbu ukončit.

Klindamycin

Omezený počet případů expozice klindamycinu během prvního trimestru těhotenství nenasvědčuje nežádoucím účinkům klindamycinu na těhotenství či zdraví plodu/novorozence. Klindamycin nebyl teratogenní v reprodukčních studiích u potkanů a myši dostávajících subkutánní a perorální dávky klindamycinu (viz bod 5.3).

Tretinoin

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s předepsanými informacemi se předpokládá, že lokálně podávané retinoidy mají za následek nízkou systémovou expozici v důsledku minimální dermální absorpce. Mohly by však existovat individuální faktory (např. poškozená kožní bariéra, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

Kojení

Není známo, zda se tretinoin a klindamycin vylučují do mateřského mléka po použití přípravku Acnatac. Bylo zjištěno, že po perorálním a parenterálním podání klindamycinu se klindamycin objevil v mateřském mléce. Je známo, že perorálně podané retinoidy a jejich metabolity se vylučují do mateřského mléka. **Proto nemá být přípravek Acnatac používán u kojících žen.**

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Acnatac na fertilitu.

Klindamycin

Reprodukční studie u potkanů a myši po subkutánních a perorálních dávkách klindamycinu neodhalily žádné důkazy narušení fertility.

Tretinoin

Systémově podávaný tretinoin závažně poškozuje fertilitu. Dostupné údaje ohledně fertility po topickém podávání u člověka jsou omezené.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že by léčba přípravkem Acnatac měla jakékoli účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uváděny dle četnosti výskytu (počet pacientů, u nichž se očekává daný účinek) za použití následujících kategorií:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Hlášené četnosti výskytu z klinických studií jsou následující:

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: Hypersenzitivita

Endokrinní poruchy:
Vzácné: Hypotyreóza

Poruchy nervového systému:
Vzácné: Bolest hlavy

Poruchy oka:
Vzácné: Podráždění oka

Gastrointestinální poruchy:
Vzácné: Gastroenteritida, nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Méně časté: Akné, suchá kůže, erytém, seborea, fotosenzitivní reakce, svědění, vyrážka, exfoliativní vyrážka, exfoliace kůže, spálení sluncem
Vzácné: Dermatitida, herpes simplex, makulární vyrážka, krvácení do kůže, pocit pálení, depigmentace kůže, podráždění kůže.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Méně časté: Reakce v místě aplikace, pálení v místě aplikace, dermatitida v místě aplikace, suchost v místě aplikace, erytém v místě aplikace,
Vzácné: Podráždění kůže v místě aplikace, otok v místě aplikace, eroze v místě aplikace, zbarvení kůže v místě aplikace, svědění v místě aplikace, deskvamace v místě aplikace, pocit horka, bolest.

Pediatrická populace

Podíl pediatrických pacientů (12-17 let), u nichž byly hlášeny specifické lékové nežádoucí účinky, odpovídal procentu výskytu v celé populaci. Výskyt suché kůže byl v populaci dospívajících (12 – 17 let) v klinických studiích mírně vyšší než v celé populaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Přípravek Acnatac je určen pouze k topickému použití. Je-li přípravek Acnatac aplikován nadměrně, může se vyskytnout výrazné zarudnutí kůže, olupování kůže nebo nepříjemné pocity na kůži. Pokud k nadměrné aplikaci dojde náhodně nebo při příliš usilovném použití, obličej se má jemně omýt jemným mýdlem a vlažnou vodou. Léčba přípravkem Acnatac má být před opětovným zahájením používání na několik dnů přerušena.

V případě předávkování se může topicky podávaný klindamycin-fosfát z přípravku Acnatac absorbovat v natolik velkém množství, že může vyvolat systémové účinky. Mohou se vyskytnout gastrointestinální nežádoucí účinky včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu (viz bod 4.4).

V případě náhodného požití přípravku má být léčba symptomatická. Předpokládají se stejné nežádoucí účinky jako u klindamycinu (tj. bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem) a tretinoinu (včetně teratogeneze u žen ve fertilním věku). V takových případech má být přípravek Acnatac vysazen a u žen ve fertilním věku je třeba provést těhotenský test.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii akné pro lokální aplikaci; klindamycin, kombinace
ATC kód: D10AF51.

Přípravek Acnatac je kombinací dvou léčivých látek, které působí odlišným mechanismem účinku (viz níže).

Klindamycin:

Klindamycin je semisyntetickým derivátem mateřské látky linkomycinu, který je tvořen bakterií *Streptomyces lincolnensis* a je primárně bakteriostatický. Klindamycin se váže na ribozomální podjednotku 50S citlivých bakterií a brání prodlužování peptidových řetězců tím, že narušuje přenos peptidylu, čímž potlačuje syntézu proteinů bakterií. Ačkoli je klindamycin-fosfát neaktivní *in-vitro*, rychlou hydrolýzou *in-vivo* se konvertuje na antibakteriální aktivní klindamycin.

Klindamycin prokázal *in vitro* aktivitu proti *Propionibacterium acnes*, což je jeden z patofyziologických faktorů, které ovlivňují rozvoj acne vulgaris. Klindamycin také vykazuje protizánětlivý účinek na léze acne vulgaris.

Hraniční hodnotou při testování citlivosti klindamycinu je 4 mg/ml u *P. acnes* coby zástupcem gram pozitivních anaerobů (hraniční hodnoty citlivosti doporučené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti - EUCAST).

Tretinoin:

Topický tretinoin má komedolytické a protizánětlivé účinky. Tretinoin snižuje kohezi folikulárních epitelálních buněk, což vede ke snížení tvorby mikrokomedonů. Dále tretinoin stimuluje mitotickou aktivitu a zvyšuje koloběh folikulárních epitelálních buněk, což vyvolává extruzi (vypuzování) komedonů. Komedolytické působení souvisí s normalizací deskvamace folikulárního epitelu. Tretinoin vykazuje protizánětlivý účinek potlačením toll-like receptorů (TLR).

Kombinovaná terapie klindamycinem a tretinoinem, jako v přípravku Acnatac, nekombinuje pouze individuální působení jednotlivých látek, ale v některých účincích se jejich působení doplňuje. V literatuře též existují důkazy, že při současné aplikaci tretinoin zvyšuje penetraci klindamycinu. Tato kombinovaná léčba se tudíž zaměřuje na více patogenních faktorů: abnormální folikulární keratinizace, proliferace *P. acnes*, zánět a snížení tvorby mazu.

Klinická účinnost přípravku Acnatac

Byly provedeny tři randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie, které zahrnuly celkem 4550 pacientů s acne vulgaris se zánětlivými a nezápětlivými lézemi. Z nich bylo 1853 léčeno přípravkem Acnatac, 846 tretinoinem, 1428 klindamycin-fosfátem a 423 vehikulem přípravku Acnatac.

Zařazení byli pacienti s 20-50 zánětlivými aknézními lézemi v obličeji (papuly a pustuly), 20-100 nezápětlivými aknézními lézemi v obličeji (otevřené a uzavřené komedony), dvěma či méně noduly (definovanými jako zánětlivé aknézní léze o průměru 5 mm a více) a bez cyst. Léze byly počítány na začátku studie a ve 2., 4., 8. a 12. týdnu.

Primárním měřítkem účinnosti ve studiích 7001.G2HP-06-02 a 7001.G2HP-07-02 byla (1) průměrná procentuální změna proti počátku ve 12. týdnu v počtu zánětlivých lézí, (2) průměrná procentuální změna proti počátku ve 12. týdnu v počtu nezápětlivých lézí, (3) průměrná procentuální změna proti počátku ve 12. týdnu v celkovém počtu lézí a (4) procento subjektů, kteří neměli žádné nebo téměř žádné léze ve 12. týdnu dle globální hodnotící škály závažnosti (EGSS) pro hodnotitele. Superiorita v porovnání s monoterapiemi byla stanovena v případě, že dvě ze tří proměnných spočívajících v počtu lézí a dichotomizovaná EGSS byly signifikantní.

Léčba byla aplikována jednou denně po dobu 12 týdnů a pacienti byli vyšetřeni a léze spočteny ve 12. týdnu.

Studie 7001.G2HP-06-02 a 7001.G2HP-07-02 porovnávaly přípravek Acnatac s oběma monoterapiemi (klindamycin-fosfát 1,2% gel a tretinoin 0,025% gel) a vehikulem v dvojitě zaslepeném léčebném režimu. Třetí klinická studie (MP1501-02) byla provedena k porovnání přípravku Acnatac se samotným klindamycinem.

Distribuce procentuální změny v počtu lézí byla asymetrická, proto následující tabulky ukazují medián procentuální změny.

Medián procentuální změny (snížení) počtu lézí ve 12. týdnu

Typ léze	Léčba	Studie			Metaanalýza Všechny studie ¹ (n=4550)
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	
Zánětlivé	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	Vehikulum	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
Nezánětlivé	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamycin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	Vehikulum	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
Celkem	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	Vehikulum	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

p-hodnota z testu ANOVA

¹pro párové porovnání versus tretinoin a vehikulum byly použity údaje ze studií 7001-G2HP-06-02 a 7001-G2HP-07-02.

*p ≤ 0,05

Globální skóre závažnosti ve 12. týdnu – uvedeno jako dichotomizované hodnoty

	<u>Acnatac</u>	<u>Klindamycin</u>	<u>Tretinoin</u>	<u>Vehikulum</u>
ITT-bez lézí nebo téměř bez lézí *				
Úspěšnost	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Selhání	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Celkem	420	208	417	207
Hodnota p		0,147	0,037	<0,001
ITT- bez lézí nebo téměř bez lézí **				
Úspěšnost	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Selhání	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Celkem	425	218	429	216
Hodnota p		0,122	0,001	<0,001
ITT- bez lézí nebo téměř bez lézí nebo zlepšení nejméně o 2 stupně***				
Úspěšnost	381 (38%)	318 (32%)		
Selhání	627 (62%)	684 (68%)		
Celkem	1008	1002		
Hodnota p		0,002		

¹ chybějící hodnoty jsou započteny jako selhání

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Pediatrická populace

Procentuální změna v počtu lézí ve 12. týdnu u dospívajících ve věku 12 až 17 let v jednotlivých studiích a metaanalýze je uvedena níže.

Medián procentuální změny (snížení) počtu lézí ve 12. týdnu: Dospívající

Typ léze	Léčba	Studie			Meta-analýza
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Všechny studie ¹ (n = 2915)
Zánětlivé	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Vehikulum	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Nezánětlivé	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Vehikulum	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Celkem	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Vehikulum	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

p-hodnota z testu ANOVA

¹pro párové porovnání versus tretinoin a vehikulum byly použity údaje ze studií 7001-G2HP-06-02 a 7001-G2HP-07-02.

*p ≤ 0,05

Ačkoli studie nebyly uspořádány tak, aby měly sílu pro hodnocení podskupin, a výsledky nejsou tak konzistentní jako u změny počtu lézí, také prokazují superioritu kombinovaného přípravku.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

V otevřené studii opakovaného podávání u 12 subjektů se středně těžkým až těžkým akné byla percutánní absorpce tretinoinu minimální po aplikaci přibližně 4 g přípravku Acnatac denně po dobu 14 dnů po sobě následujících. Plazmatické koncentrace tretinoinu byly pod dolní hranicí stanovitelnosti (LLOQ; 1 ng/ml) u 50% až 92% subjektů v určených časových bodech po podání a u zbývajících subjektů se blížily LLOQ, přičemž hodnoty se pohybovaly mezi 1,0 až 1,6 ng/ml. Plazmatické koncentrace hlavních metabolitů tretinoinu, tj. kyseliny 13-cis-retinové se pohybovaly mezi 1,0 až 1,4 ng/ml a kyseliny 4-oxo-13-cis-retinové mezi 1,6 až 6,5 ng/ml. Plazmatické koncentrace klindamycinu obecně nepřekračovaly 3,5 ng/ml, s výjimkou jednoho subjektu, u něhož plazmatická koncentrace dosáhla 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin se v těle vyskytuje jako metabolit retinolu a vykazuje určitý stupeň aktivity vitamínu A na podporu růstu. Reprezentativní dobře kontrolované klinické studie došly k závěru, že topicky podávaný tretinoin nezvyšuje plazmatické hladiny kyseliny all-trans retinové (tretinoin). Po jednorázové topické aplikaci radioaktivně značeného tretinoinu bylo zjištěno, že koncentrace kyseliny retinové v krvi zůstává nezměněna 2 až 48 hodin. Systémové hladiny retinoidů se nemění po jednorázové dávce ani po dlouhodobé léčbě topickými formami tretinoinu, a zůstávají v rozmezí tělu vlastních endogenních hladin.

Klindamycin

Klindamycin je v kůži konvertován fosfatázami na účinnější formu klindamycinu. Konverze na klindamycin je tedy hlavním faktorem určujícím antimikrobiální aktivitu ve vrstvách kůže po topické aplikaci klindamycin-fosfátu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Následující předklinické studie přípravku Acnatac, klindamycinu a tretinoinu podporují bezpečnost přípravku Acnatac.

Acnatac

13týdenní studie toxicity s opakovaným podáváním u mini-prasat neodhalila žádné toxické účinky kromě malého podráždění kůže (erytém). Ve dvou studiích lokální tolerance u králíků nebylo prokázáno, že by Acnatac byl primárně dráždivý pro kůži nebo oči a u morčat nebylo zjištěno, že by vyvolával kontaktní senzitivitu.

V dermální studii vývojové toxicity u králíků nebyla pozorována reprodukční toxicita.

Klindamycin

Systémově podávaný klindamycin neovlivňuje fertilitu, schopnost páření, embryonální vývoj nebo postnatální vývoj. In-vitro a in-vivo studie neodhalily žádný mutagenní potenciál klindamycinu. Klindamycin nebyl karcinogenní u myší ve dvouleté dermální studii s 1,2% klindamycin-fosfátem a dvouleté perorální studii u potkanů.

Tretinoin

In-vitro a in-vivo studie neodhalily žádný mutagenní potenciál tretinoinu. Tretinoin nebyl karcinogenní u myší ve 2leté dermální studii s 0,1% tretinoinem (vyšší síla než v přípravku Acnatac). Systémový karcinogenní potenciál nebyl hodnocen. Perorálně podávaný tretinoin prokázal teratogenicitu u potkanů, myší, křečků, králíků, opic a lidí. Závažně poškozuje fertilitu a peri-postnatální vývoj. U zvířat nebyl dermálně podávaný tretinoin teratogenní v denních dávkách, které byly několikanásobně vyšší než doporučené denní dávky u lidí po úpravě na povrch těla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěná voda
Glycerol
Karbomer 941
Methylparaben (E 218)
Propylparaben (E 216)
Polysorbát 80
Dinatrium-edetát
Kyselina citronová
Butylhydroxytoluen (E 321)
Trometamol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců
Po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte tubu pevně uzavřenou.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba s epoxyfenolovou vnitřní vrstvou, uzavřená polyethylenovým uzávěrem.

Velikost balení: 30 g a 60 g gelu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 1. 2023:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/202/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 8. 2013

Datum prodloužení registrace: 7. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 7. 2022