

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram gélu obsahuje 10 mg (1 %) klindamycínu (ako klindamycínium-fosfát) a 0,25 mg (0,025 %) tretinoínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Metyl-parahydroxybenzoát (E 218): 1,5 mg/g (0,15 %).
Propyl-parahydroxybenzoát (E 216): 0,3 mg/g (0,03 %).
Butylhydroxytoluén (E 321): 0,2 mg/g (0,02 %).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Priesvitný žltý gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Acnatac je indikovaný 12-ročným a starším pacientom na lokálnu liečbu acne vulgaris, keď sú prítomné uhry, pupence a pustuly (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné zohľadniť oficiálne smernice o vhodnom používaní antibakteriálnych látok a o liečbe akné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (≥ 12 rokov)

Jedenkrát denne pred spaním sa má celá tvár umyť jemným mydlom a vysušiť. Množstvo lieku veľkosti hrášku sa má vytlačiť na konček prsta – urobte bodku na bradu, líce, nos a čelo a potom krém jemne rozotrie po celej tvári.

Bez starostlivého prehodnotenia nesmie liečba Acnatacom presiahnuť 12 týždňov nepretržitého používania. Je potrebné upozorniť, že terapeutické zlepšenie nemusí byť pozorovateľné niekoľko týždňov od začatia liečby.

V prípade, že si pacient zabudne aplikovať dávku Acnatacu, má počkať do nasledujúcej dávky vo zvyčajnom čase. Pacienti nesmú používať dvojnásobnú dávku, aby tak nahradili vynechanú dávku.

Používanie u detí vo veku do 12 rokov

Neodporúča sa používať Acnatac u detí vo veku do 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť Acnatacu u detí nie sú stanovené.

Používanie u starších pacientov (vo veku > 65 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Acnatacu u pacientov vo veku nad 65 rokov nie sú stanovené.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na nízku systémovú expozíciu klindamycínu a tretinoínu po lokálnom podávaní Acnatacu sa neočakáva, že by stredne závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene spôsobila systémovú expozíciu klinického rozsahu. Sérové koncentrácie klindamycínu a tretinoínu sa však po lokálnom podávaní pacientom s ochorením obličiek alebo pečene neskúmali. V závažných prípadoch sa odporúča rozhodnúť individuálne.

Spôsob podávania

Acnatac je indikovaný len na vonkajšie (dermatologické) použitie. Pri nanášaní Acnatacu sa treba vyhnúť kontaktu s očami, očnými viečkami, perami a nosovými dierkami. Po nanosení si má pacient umyť ruky.

4.3 Kontraindikácie

- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré plánujú otehotnieť.

Acnatac je kontraindikovaný aj:

- U pacientov s precitlivosťou na liečivá klindamycín a/alebo tretinoín v anamnéze alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok alebo na linkomycín (pozri aj časť 6.1).
- U pacientov s regionálnou enteritídou, ulceróznou kolitídou alebo ktorí majú v anamnéze kolitídu spojenú s užívaním antibiotík.
- U pacientov, ktorí majú v osobnej alebo rodinnej anamnéze rakovinu kože.
- U pacientov, ktorí majú v anamnéze akútne ekzémy, rosaceu a periorálnu dermatitídu.
- U pacientov s pustulárnymi a hlbokými cystickými nodulárnymi typmi akné (acne conglobata a acne fulminans).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Acnatac nie je určený na perorálne, oftalmologické, intranazálne ani intravaginálne použitie.

Acnatac sa neodporúča na liečbu miernych prejavov acne vulgaris.

Treba sa vyhnúť kontaktu s ústami, očami a sliznicami a s odretou či ekzematóznou pokožkou. Na citlivé plochy kože sa má nanášať opatrne. Ak náhodou liek príde do kontaktu s očami, vypláchnite ich veľkým množstvom vody.

Kolitída spojená s užívaním antibiotík (známa aj ako kolitída spojená s *Clostridium difficile* alebo *Clostridium difficile-associated colitis* – CDAD) sa hlásila pri používaní niektorých iných lokálnych liekov s obsahom klindamycínu. Nie je pravdepodobné, že by sa vyskytla pri používaní Acnatacu, pretože plazmatické hladiny boli stanovené a perkutánna absorpcia klindamycínu je klinicky zanedbateľná.

Ak sa vyskytne dlhodobá alebo silná hnačka alebo má pacient krče v bruchu, liečba Acnatacom sa má okamžite ukončiť, pretože symptómy môžu poukazovať na kolitídu spojenú s užívaním antibiotík. V takom prípade sa majú použiť vhodné diagnostické metódy, ako je dôkaz prítomnosti

Clostridium difficile a jeho toxínu, a ak je to potrebné, má sa vykonať kolonoskopia a zvážiť možnosti liečby kolitídy.

Používanie väčšieho množstva než sa odporúča alebo príliš častá aplikácia môže spôsobiť sčervenanie, pichanie a miernu bolesť. Ak sa objaví závažné podráždenie, najmä v skorej fáze liečby, pacientovi sa má odporučiť, aby liečbu dočasne vysadil alebo znížil frekvenciu nanášania.

U atopických jedincov sa má Acnatac predpisovať s opatrnosťou.

Acnatac sa nesmie nanášať v rovnakom čase ako iné lokálne prípravky (vrátane kozmetiky) z dôvodu možnej inkompatibility a interakcie s tretinoínom. Osobitná opatrnosť je potrebná pri používaní keratolytických látok, ako je síra, kyselina salicylová, benzoylperoxid alebo rezorcínol a chemických abrazív. Ak sa pacient lieči takými prípravkami, pred začiatkom liečby Acnatacom musí najprv odznieť účinok peelingových látok.

Niektoré liečivé čistiace prípravky a čistiace roztoky majú silný vysušujúci účinok. Nesmú sa používať u pacientov, ktorí sa liečia lokálnym tretinoínom. Abrazívne mydlá, mydlá a kozmetika, ako aj korenia alebo limetka sa majú používať s opatrnosťou.

Z dôvodu zvýšenej citlivosti na UV žiarenie sa môže počas liečby gélom Acnatac vyskytnúť fotosenzitivita. Expozícia slnečnému žiareniu sa má preto minimalizovať a majú sa používať vhodné prípravky na opaľovanie s ochranným faktorom minimálne 30 spolu s vhodným ochranným odevom (napr. klobúk). Počas liečby sa nemá používať horské slnko ani soláriá a pacienti, ktorí majú spáleniny od slnka, nemajú používať tento liek, kým sa nezotavia.

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých je vzhľadom na zamestnanie nutná značná expozícia slnečnému žiareniu a u pacientov citlivých na slnečné žiarenie. Ak dôjde ku spáleniu slnkom, liečba Acnatacom sa má vysadiť pokiaľ sa neupokojí závažný erytém a olupovanie kože.

Počas liečby lokálnymi liekmi s obsahom 1 % klindamycínu bola ojedinele hlásená gramnegatívna folikulitída. Ak sa vyskytne, liečba Acnatacom sa má ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

Dlhodobé používanie klindamycínu môže spôsobiť rezistenciu a/alebo premnoženie sa necitlivých kožných baktérií alebo plesní, i napriek tomu, že sa to vyskytuje zriedkavo. Skrížená rezistencia sa môže vyskytnúť pri iných antibiotikách, ako je linkomycín alebo erytromycín (pozri časť 4.5).

Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu perorálnych a lokálnych antibiotík, najmä ak sú chemicky rozdielne.

Pomocné látky metyl-parahydroxybenzoát (E 218) a propyl-parahydroxybenzoát (E 216) môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené). Pomocná látka butylhydroxytoluén (E 321) môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Opatrnosť je potrebná v prípade súbežného použitia lokálnych liekov, ako aj liečivých mydiel a čistiacich prípravkov, ktoré majú silný vysušujúci účinok a prípravkov s vysokou koncentráciou alkoholu, ako aj adstringencií. Treba sa vyhnúť súbežnej liečbe kortikosteroidmi.

In vitro sa preukázal antagonizmus medzi erytromycínom a klindamycínom, synergizmus sa potvrdil pri metronidazole, antagonisticke a zároveň synergické účinky sa pozorovali pri aminoglykozidoch a agonistické pôsobenie sa popísalo pri neuromuskulárnych blokátormoch.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov liečených klindamycínom v kombinácii s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol a fluindión) sa hlásili zvýšené hodnoty koagulačných testov (PT/INR) a/alebo krvácanie. Preto sa majú koagulačné testy častejšie sledovať u pacientov liečených antagonistami vitamínu K.

Tretinoín zvyšuje permeabilitu iných lokálne aplikovaných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Acnatac sa môže u žien vo fertilnom veku použiť iba vtedy, ak používajú účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 1 mesiac po jej ukončení .

Gravidita

Acnatac je kontraindikovaný (pozri časť 4.3) v tehotenstve, alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť. Ak sa liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka v priebehu liečby otehotnie, liečbu treba ukončiť.

Klindamycín

Obmedzený počet gravidít vystavených v prvom trimestri pôsobeniu klindamycínu nepreukázal žiadne nežiaduce účinky klindamycínu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Klindamycín nebol teratogénny v štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a myšiach; použili sa subkutánne a perorálne dávky klindamycínu (pozri časť 5.3).

Tretinoín

Perorálne podávané retinoidy boli spájané s vrodenými poruchami. Všeobecne sa predpokladá, že ak sa lokálne retinoidy používajú v súlade s preskripčnými informáciami, majú za následok nízku systémovú expozíciu kvôli minimálnej absorpcii kožou. Môžu však existovať individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné použitie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Dojčenie

Nie je známe, či sa po použití Acnatacu vylučuje tretinoín a klindamycín do materského mlieka. Hlásilo sa, že klindamycín sa po perorálnom a parenterálnom podaní objavil v materskom mlieku. Nie je známe, či sa perorálne podávané retinoidy a ich metabolity vylučujú do materského mlieka. **Preto sa Acnatac nemá používať u žien, ktoré dojčia.**

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku Acnatacu na fertilitu.

Klindamycín

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach s použitím subkutánnych a perorálnych dávok klindamycínu neodhalili žiadny dôkaz o poruche fertility.

Tretinoín

Systémové podávanie tretinoínu závažne ovplyvňuje fertilitu. Dostupné údaje týkajúce sa fertility po lokálnom podávaní u ľudí sú obmedzené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie je pravdepodobné, že by liečba Acnatacom mala nejaký účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené podľa frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa očakáva, že sa u nich vyskytne reakcia) pomocou nasledovných kategórií:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Hlásené frekvencie v klinických skúšaniach sú nasledovné:

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: precitlivosť.

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: hypotyreóza.

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy.

Poruchy oka

Zriedkavé: podráždenie oka.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: gastroenteritída, nauzea.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: akné, suchá koža, erytém, seborea, fotosenzitívna reakcia, svrbenie, vyrážka, exfoliatívna vyrážka, exfoliácia kože, spálenie od slnka.

Zriedkavé: dermatitída, herpes simplex, makulárna vyrážka, kožné krvácanie, pocit pálenia kože, depigmentácia kože, podráždenie kože.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: reakcia v mieste podania, pálenie v mieste podania, dermatitída v mieste podania, suchosť v mieste podania, erytém v mieste podania.

Zriedkavé: podráždenie v mieste podania, opuch v mieste podania, erózia v mieste podania, zmena farby v mieste podania, svrbenie v mieste podania, deskvamácia v mieste podania, pocit horúčavy, bolesť.

Pediatrická populácia

Podiel pediatrických pacientov (12 – 17 rokov), u ktorých boli hlásené špecifické nežiaduce reakcie súvisiace s liekom, zodpovedal podielu výskytu v celkovej populácii. Incidencia suchej kože v populácii dospelých pacientov (12 – 17 rokov) bola mierne vyššia v klinických skúšaníach než v celkovej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Gél Acnatac je určený len na lokálne použitie. Ak sa gél Acnatac nanáša v nadmernom množstve, môže sa vyskytnúť výrazné sčervenenie, odlupovanie alebo celkové podráždenie kože. Ak ku nadmernej aplikácii dôjde náhodou alebo v dôsledku nadmerne entuziastického použitia, tvár sa má šetrne umyť jemným mydlom a vlažnou vodou. Liečba Acnatacom sa má pred opätovným začatím liečby na niekoľko dní prerušiť.

V prípade predávkovania sa môže lokálne aplikovaný klindamycínium-fosfát z Acnatacu absorbovať v takom množstve, ktoré môže spôsobiť systémové účinky. Môžu sa vyskytnúť gastrointestinálne nežiaduce účinky zahŕňajúce bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačku (pozri časť 4.4).

V prípade náhodného požitia lieku má byť liečba symptomatická. Očakávajú sa rovnaké nežiaduce účinky ako pri klindamycíne (t. j. bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka) a tretinoíne (vrátane teratogenézy u žien vo fertilnom veku). V takýchto prípadoch sa má gél Acnatac vysadiť a u žien vo fertilnom veku treba urobiť tehotenský test.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá proti akné na lokálne použitie; klindamycín, kombinácie; ATC kód: D10AF51.

Acnatac je kombináciou dvoch liečiv, ktoré pôsobia prostredníctvom odlišných mechanizmov účinku (pozri nižšie).

Klindamycín

Klindamycín je semisyntetický derivát materskej zlúčeniny – linkomycínu, ktorá sa vyrába pomocou *Streptomyces lincolnensis* a je prevažne bakteriostatický. Klindamycín sa viaže na 50S podjednotky ribozómov citlivých baktérií a bráni predlžovaniu peptidových reťazcov tým, že narúša transfer peptidov, a tak potláča syntézu bakteriálnych proteínov. Hoci je klindamycínium-fosfát inaktívny *in vitro*, rýchlou hydrolyzou *in vivo* sa premieňa na antibakteriálne účinný klindamycín.

In vitro sa potvrdila účinnosť klindamycínu voči *Propionibacterium acnes*, čo je jeden z patofyziologických faktov, ktoré ovplyvňujú rozvoj acne vulgaris. Klindamycín vykazuje aj protizápalový účinok na lézie acne vulgaris.

Hraničná hodnota pri testovaní citlivosti klindamycínu je 4 mg/ml pre *P. acnes*, ako predstaviteľa grampozitívnych anaeróbov (hraničné hodnoty citlivosti odporúčané Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti – EUCAST).

Tretinoín

Lokálny tretinoín má komedolytické aj protizápalové účinky. Tretinoín znižuje súdržnosť epitelových buniek folikulov čo znižuje tvorbu mikrokomedónov. Okrem toho tretinoín stimuluje mitotickú aktivitu a zvyšuje výmenu epitelových buniek folikulov, čo spôsobuje extrúziu (vypudzovanie) komedónov. Komedolytická aktivita súvisí s normalizáciou deskvamácie epitelu folikulov. Tretinoín vykazuje protizápalový účinok prostredníctvom supresie *toll-like* receptov (TLRs).

Kombinovaná liečba klindamycínom a tretinoínom, ako je gél Acnatac, nie je iba kombináciou jednotlivých účinkov oboch liečiv, ale v určitých účinkoch sa ich pôsobenie dopĺňa. V literatúre sú aj dôkazy, ktoré potvrdzujú, že pri súbežnom nanášaní tretinoín zvyšuje penetráciu klindamycínu. Táto kombinovaná liečba je teda zameraná na viacero patogénnych faktorov: abnormálnu keratinizáciu folikulov, proliferáciu *P. acnes*, zápal a zvýšenú tvorbu mazu.

Klinická účinnosť Acnatacu

Vykonal sa tri randomizované dvojito-zaslepené klinické štúdie zahŕňajúce celkovo 4 550 pacientov s acne vulgaris so zápalovými aj nezápalovými léziami. Z nich sa 1 853 pacientov liečilo gélom Acnatac, 846 tretinoínom, 1 428 klindamycíniom-fosfátom a 423 vehikulom gélu Acnatac.

Zaradení boli pacienti s 20 – 50 zápalovými léziami akné na tvári (papuly a pustuly), 20 – 100 nezápalovými léziami akné na tvári (otvorenými a uzavretými komedónmi), dvoma alebo menej uzlíkmi (definovanými ako zápalová lézia s priemerom 5 mm a viac) a bez cýst. Lézie sa počítali na začiatku a v 2., 4., 8. a 12. týždni.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti v štúdiách 7001.G2HP-06-02 a 7001.G2HP-07-02 boli (1) priemerná percentuálna zmena v počte zápalových lézií od začiatku do 12. týždňa, (2) priemerná percentuálna zmena v počte nezápalových lézií od začiatku do 12. týždňa, (3) priemerná percentuálna zmena v celkovom počte lézií od začiatku do 12. týždňa a (4) percento jedincov, ktorí podľa hodnotenia pomocou skóre na hodnotenie celkovej závažnosti (Evaluator's Global Severity Score, EGSS) nemali v 12. týždni žiadne alebo takmer žiadne lézie. Superiorita voči monoterapiám sa stanovila vtedy, ak dve z troch premenných spočívajúcich v počte lézií a dichotomizované EGSS boli signifikantné.

Liečba sa nanášala jedenkrát denne počas 12 týždňov a v 12. týždni sa stav pacientov vyhodnotil a spočítali sa lézie.

Štúdie 7001.G2HP-06-02 a 7001.G2HP-07-02 porovnávali Acnatac voči monoterapiám (1,2 % gél klindamycíniom-fosfátu a 0,025 % gél tretinoínu) aj voči vehikulu v dvojito-zaslepenom liečebnom režime. Tretia klinická štúdia (MP1501-02) sa vykonala na porovnanie Acnatacu so samotným klindamycínom.

Distribúcia percentuálnej zmeny v počte lézií bola asymetrická, preto sa v nasledujúcich tabuľkách uvádza medián percentuálnej zmeny.

Medián percentuálnej zmeny (zníženie) počtu lézií v 12. týždni

| Typ lézie | Liečba | Štúdia | | | Metaanalýza |
|------------|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---|
| | | G2HP_06_02 (n = 1 252) | G2HP_07_02 (n = 1 288) | MP1501_02 (n = 2 010) | Všetky štúdie ¹ (n = 4 550) |
| Zápalové | Acnatac | 52,6 | 61,3 | 70,0 | 65,2 |
| | klindamycín | 46,4* | 52,1* | 64,5* | 60,0* |
| | tretinoín | 42,9* | 50,0* | n. a. | 46,4* |
| | vehikulum | 25,0* | 38,9* | n. a. | 32,3* |
| Nezápalové | Acnatac | 43,8 | 42,3 | 57,6 | 51,6 |
| | klindamycín | 27,5* | 32,2 | 48,2* | 43,5* |
| | tretinoín | 36,2* | 40,0 | n. a. | 37,3* |
| Celkovo | vehikulum | 23,0* | 24,2* | n. a. | 23,9* |
| | Acnatac | 46,3 | 48,4 | 62,0 | 54,5 |
| | klindamycín | 33,9* | 40,9* | 53,1* | 48,1* |
| | tretinoín | 39,6* | 39,7* | n. a. | 39,6* |
| | vehikulum | 22,2* | 25,0* | n. a. | 22,8* |

p-hodnoty z testu ANOVA

¹ na párové porovnanie voči tretinoínu a vehikulu sa použili údaje zo štúdií 7001-G2HP-06-02 a 7001-G2HP-07-02.

* p ≤ 0,05

Celkové skóre závažnosti v 12. týždni – uvedené ako dichotomizované hodnoty.

| | <u>Acnatac</u> | <u>klindamycín</u> | <u>tretinoín</u> | <u>vehikulum</u> |
|---|----------------|--------------------|------------------|------------------|
| ITT-bez lézií alebo takmer bez lézií* | | | | |
| Úspech | 85 (20 %) | 32 (15 %) | 62 (15 %) | 18 (9 %) |
| Zlyhanie | 335 (80 %) | 176 (85 %) | 355 (85 %) | 189 (91 %) |
| Celkovo | 420 | 208 | 417 | 207 |
| p-hodnota | | 0,147 | 0,037 | < 0,001 |
| ITT-bez lézií alebo takmer bez lézií** | | | | |
| Úspech | 95 (22 %) | 38 (17 %) | 60 (14 %) | 16 (7 %) |
| Zlyhanie | 330 (78 %) | 180 (83 %) | 369 (86 %) | 200 (93 %) |
| Celkovo | 425 | 218 | 429 | 216 |
| p-hodnota | | 0,122 | 0,001 | < 0,001 |
| ITT-bez lézií, takmer bez lézií alebo zlepšenie minimálne o 2 stupne*** | | | | |
| Úspech | 381 (38 %) | 318 (32 %) | | |
| Zlyhanie | 627 (62 %) | 684 (68 %) | | |
| Celkovo | 1 008 | 1 002 | | |
| p-hodnota | | 0,002 | | |

¹ chýbajúce hodnoty sú započítané ako zlyhanie

* Štúdia 7001-G2HP-06-02

** Štúdia 7001-G2HP-07-02

*** Štúdia MP-1501-02

Pediatrická populácia

Percentuálna zmena v počte lézií u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov v 12. týždni v individuálnych klinických skúšaní a metaanalýza týchto klinických skúšaní sú uvedené nižšie.

Medián percentuálnej zmeny (zníženie) počtu lézií v 12. týždni: Dospievajúci

| Typ lézie | Liečba | Štúdia | | | Metaanalýza |
|------------|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---|
| | | G2HP_06_02 (n = 800) | G2HP_07_02 (n = 795) | MP1501_02 (n = 1 320) | Všetky štúdie ¹ (n = 2 915) |
| Zápalové | Acnatac | 50,0 | 56,2 | 66,7 | 62,5 |
| | klindamycín | 40,4 | 46,7 | 64,0* | 58,3* |
| | tretinoín | 38,5* | 47,3* | n.a. | 40,7* |
| | vehikulum | 16,7* | 25,4* | n.a. | 21,4* |
| Nezápalové | Acnatac | 43,4 | 40,2 | 55,6 | 50,0 |
| | klindamycín | 23,4* | 26,5* | 48,7* | 42,2* |
| | tretinoín | 30,2* | 36,9 | n.a. | 32,8* |
| | vehikulum | 13,5* | 13,7* | n.a. | 13,5* |
| Celkovo | Acnatac | 42,0 | 44,8 | 59,4 | 52,5 |
| | klindamycín | 31,3* | 34,2* | 53,0* | 46,4* |
| | tretinoín | 31,9* | 38,1* | n.a. | 35,6* |
| | vehikulum | 14,6* | 14,6* | n.a. | 14,6* |

p-hodnoty z testu ANOVA

¹ na párové porovnanie voči tretinoínu a vehikulu sa použili údaje zo štúdií 7001-G2HP-06-02 a 7001-G2HP-07-02.

* p ≤ 0,05

Napriek tomu, že štúdie neboli usporiadané tak, aby mali silu na hodnotenie podskupín a výsledky nie sú natoľko konzistentné ako pri zmenách v počte lézií, tiež preukazujú superioritu kombinovaného lieku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V otvorenej štúdií s opakovaným podávaním dávok, v ktorej podstúpilo liečbu 12 jedincov so stredne závažným až závažným akné, bola perkutánná absorpcia tretinoínu po 14 po sebe nasledujúcich denných nanášaní približne 4 g Acnatacu minimálna. U 50 % až 92 % jedincov boli v určených časoch po nanosení plazmatické koncentrácie tretinoínu pod dolnou hranicou stanoviteľnosti (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) a u zvyšných jedincov sa blížili LLOQ, pričom sa hodnoty pohybovali v rozmedzí od 1,0 do 1,6 ng/ml. Plazmatické koncentrácie kľúčových metabolitov tretinoínu, kyseliny 13-cis-retinovej a kyseliny 4-oxo-13-cis-retinovej boli v rozmedzí od 1,0 do 1,4 ng/ml a od 1,6 do 6,5 ng/ml (v uvedenom poradí). Plazmatické koncentrácie klindamycínu vo všeobecnosti nepresiahli 3,5 ng/ml, s výnimkou jedného jedinca, ktorého plazmatická koncentrácia dosiahla 13,1 ng/ml.

Tretinoín

Tretinoín sa v tele vyskytuje ako metabolit retinolu a vykazuje určitý stupeň aktivity vitamínu A na podporu rastu. Reprezentatívne dobre kontrolované klinické štúdie vyvodili záver, že lokálne nanášanie tretinoínu nezvyšuje v plazme kyselinu all-*trans*-retinovú (tretinoín). Po jednorazovom lokálnom nanosení rádioaktívne značeného tretinoínu sa zistilo, že koncentrácia kyseliny retinovej v krvi zostáva nezmenená 2 – 48 hodín. Ani jednorazová dávka ani dlhodobá liečba lokálnymi liekmi s obsahom tretinoínu nemenia systémové hladiny retinoidov, ktoré zostávajú v rozmedzí telu vlastných endogénnych hladín.

Klindamycín

Klindamycín sa v koži konvertuje fosfatázami, čo vedie k účinnejšej forme klindamycínu. Konverzia klindamycínu je preto hlavným faktorom určujúcim antimikrobiálnu aktivitu vo vrstvách kože po lokálnom nanášaní klindamycínium-fosfátu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nasledujúce predklinické štúdie s Acnatacom, klindamycínom a tretinoínom podporujú bezpečnosť Acnatacu.

Acnatac

13-týždňová štúdia dermálnej toxicity po opakovanom podávaní dávok miniprasatám neodhalila žiadne toxické účinky, okrem malého lokálneho podráždenia (erytému). V dvoch štúdiách lokálnej znášanlivosti na králikoch sa nepotvrdilo, že by bol gél Acnatac primárne dráždivý pre kožu alebo že by dráždil oči a u morčiat sa nezistilo, že by vyvolával kontaktnú sensitivitu.

V dermálnej štúdii vývojovej toxicity na králikoch sa nepozorovala žiadna reprodukčná toxicita.

Klindamycín

Systémové podávanie klindamycínu neovplyvnilo fertilitu, schopnosť párenia, embryonálny vývoj ani postnatálny vývoj. Štúdie *in vitro* a *in vivo* neodhalili žiadny mutagénny potenciál klindamycínu. Klindamycín nebol karcinogénny u myší v 2-ročnej dermálnej štúdii s 1,2 % klindamycínium-fosfátom a 2-ročnej perorálnej štúdii u potkanov.

Tretinoín

Štúdie *in vitro* a *in vivo* neodhalili mutagénny potenciál tretinoínu. Tretinoín nebol karcinogénny u myší v 2-ročnej dermálnej štúdii s podávaním 0,1 % tretinoínu (vyššia sila než je Acnatac). Systémový karcinogénny potenciál sa neskúmal. Pri perorálne podávanom tretinoíne sa potvrdila teratogenita u potkanov, myší, škrečkov, králikov, opíc a ľudí. Závažne poškodzuje fertilitu a peri-postnatálny vývoj. U zvierat nebol dermálne nanášaný tretinoín teratogénny pri denných dávkach, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie než odporúčané denné dávky pre ľudí po úprave vzhľadom na povrch tela.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
glycerol
karboméry
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)
propyl-parahydroxybenzoát (E 216)
polysorbát 80
edetán disodný
bezvodá kyselina citrónová
butylhydroxytoluén (E 321)
trometamol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Po prvom otvorení: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Tabu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balení sú 30 g a 60 g.

Obe balenia sa skladajú z hliníkovej taby s epoxyfenolovým vnútorným lakom a sú uzavreté polyetylénovým uzáverom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0464/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022