

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram gel innehåller 10 mg (1 %) klindamycin (som klindamycinfosfat) och 0,25 mg (0,025 %) tretinoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Propylparahydroxibensoat (E216): 0,3 mg/g (0,03 %)

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

Polysorbat 80 (E433): 0,6 mg/g (0,06 %)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Halvgenomskinlig gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topikal behandling av acne vulgaris när pormaskar, papler och pustlar förekommer hos patienter som är 12 år eller äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Officiell vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel och acnebehandling ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

En gång dagligen vid sänggåendet ska hela ansiktet tvättas med en mild tvål och torkas. En ärtstor dos av läkemedlet ska klämmas ut på en fingertopp, duttas ut på haka, kinder, näsa och panna, och därefter försiktigt masseras in över hela ansiktet.

Behandling med Acnatac ska inte pågå kontinuerligt längre än 12 veckor utan noggrann utvärdering. Det ska noteras att terapeutisk förbättring eventuellt inte märks förrän ett antal veckor efter påbörjad behandling.

Om patienten råkar glömma en dos Acnatac, ska han/hon avvakta tills det är dags för nästa dos vid den sedvanliga tidpunkten. Patienten ska inte använda dubbel dos som kompensation för den bortglömda dosen.

Användning för barn under 12 år

Acnatac rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom säkerhet och effekt för Acnatac hos barn inte har fastställts.

Användning för äldre (>65 år)

Säkerhet och effekt för Acnatac hos patienter över 65 år har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Då topikal administrering av Acnatac leder till låg systemisk exponering av klindamycin och tretinoin förväntas inte moderat nedsatt njur- eller leverfunktion resultera i systemisk exponering av klinisk betydelse. Klindamycin- och tretinoinserumkoncentrationer har dock inte studerats hos patienter med njur- eller leversjukdom efter topikal administrering. Individuella beslut rekommenderas i svåra fall.

Administreringssätt

Acnatac används endast för utvärtes (dermatologiskt) bruk. Vid applicering av Acnatac ska ögon, ögonlock, läppar och näsborrar undvikas. Patienten ska tvätta händerna efter applicering.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor som planerar att bli gravida

Acnatac är även kontraindicerat för:

- Patienter med känd överkänslighet mot de aktiva substanserna klindamycin och/eller tretinoin eller mot något hjälpämne eller linkomycin (se även avsnitt 6.1).
- Patienter med regional enterit, ulcerös kolit eller känd antibiotikaassocierad kolit.
- Patienter som själva haft hudcancer eller som har släktingar som har haft hudcancer.
- Patienter som har haft akuta eksem, rosacea och perioral dermatit.
- Patienter med pustulös och djup nodulo-cystisk acne (acne conglobata och acne fulminans).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Acnatac rekommenderas inte för behandling av mild acne vulgaris.

Kontakt med mun, ögon och slemhinnor samt hud som är skadad eller har eksem ska undvikas. Applicering på känsliga hudområden ska göras med försiktighet. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj med rikligt med vatten.

Antibiotikaassocierad kolit (även känt som *Clostridium difficile*-associerad sjukdom, CDAD) har rapporterats vid användning av vissa andra topikala klindamycinprodukter. Detta inträffar

sannolikt inte med Acnatac, eftersom plasmanivåerna har bestämts och den perkutana absorptionen av klindamycin är kliniskt försumbar.

Vid långvarig eller signifikant diarré eller om patienten drabbas av bukkramper, ska behandlingen med Acnatac genast avbrytas, eftersom symptomen kan indikera förekomst av antibiotikaassocierad kolit. Lämpliga diagnostiska metoder, som exempelvis bestämning av *Clostridium difficile* och toxin och, vid behov, koloskopi ska användas och behandlingsalternativ för kolit ska övervägas.

Om den rekommenderade mängden eller rekommenderat appliceringsintervall överskrids, kan det leda till rodnad, stickande känsla och obehag. Vid allvarlig irritation, i synnerhet i början av behandlingen, ska patienten rådask att avbryta behandlingen tillfälligt eller att applicera läkemedlet mer sällan.

Acnatac ska ordineras med försiktighet till atopiska patienter.

Acnatac ska inte appliceras samtidigt med andra topikala preparat (inklusive kosmetika) på grund av risken för möjlig inkompatibilitet och interaktion med tretinoin. Särskild försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av keratolytiska medel som exempelvis svavel, salicylsyra, bensoylperoxid eller resorcinol och kemiska slipmedel. Om patienten har behandlats med sådana preparat, måste effekten av peelingmedlen avklinga innan behandling med Acnatac påbörjas.

Vissa medicinska rengöringsmedel och tvättlösningar har en starkt uttorkande effekt. De ska inte användas på patienter som erhåller topikal tretinoinbehandling. Tvålar med slipeffekt, tvålar och kosmetika samt kryddor eller lime ska användas med försiktighet.

På grund av förhöjd känslighet för UV-strålning, kan fotosensitivitet inträffa under behandling med Acnatac gel. Därför ska exponering för solljus minimeras och lämpliga solskyddsprodukter med en SPF (solskyddsfaktor) på minst 30 användas, tillsammans med lämpligt solskyddsplagg (t.ex. en solhatt). Användning av sollampor eller solarier ska undvikas under behandlingen och patienter med solbrännskador ska inte använda denna produkt förrän huden har läkt.

Patienter som ofrånkomligen utsätts för stor solexponering i sitt arbete och patienter med medfödd känslighet för solbestrålning ska vara extra försiktiga. Vid solbrännskada, avbryt behandlingen med Acnatac tills allvarligt erytem och hudavflagning har lagt sig.

Sporadiska rapporter om gramnegativ follikulit under behandling med klindamycin 1 % topikala produkter har förekommit. Om detta skulle inträffa, ska behandlingen med Acnatac avbrytas och en alternativ behandling initieras.

Långvarig användning av klindamycin kan orsaka resistens och/eller överväxt av icke-känsliga hudbakterier eller svamp, även om detta är sällsynt.

Korsresistens kan inträffa med andra antibiotika som exempelvis linkomycin eller erytromycin (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av orala och topikala antibiotika ska undvikas, särskilt om de skiljer sig åt kemiskt.

Hjälpämnenä metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd). Hjälpämnet butylhydroxitoluen (E321) kan ge lokala

hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor. Hjälpmidlet polysorbat 80 (E433) kan orsaka allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig topikal läkemedelsbehandling liksom medicinska tvålar och rengöringsmedel som har en starkt uttorkande effekt och produkter med hög alkoholkoncentration eller som är kärlsammandragande ska användas med försiktighet. Samtidig behandling med kortikosteroider ska undvikas.

In vitro har antagonism demonstrerats mellan erytromycin och klindamycin, synergi har visats med metronidazol, både antagonistiska och synergistiska effekter har observerats med aminoglykosider och agonistisk verkan har beskrivits med neuromuskulära blockeringsmedel.

Tretinoin orsakas förhöjd permeabilitet för andra topikalt applicerade läkemedel.

Vitamin K-antagonister

Ökade koagulationstester (PT / INR) och / eller blödning, har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Koagulationstester bör därför undersökas ofta hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Acnatac ska endast ordineras till kvinnor i fertil ålder som använder en effektiv preventivmetod under behandlingstiden och fram till 1 månad efter avslutad behandling.

Graviditet

Acnatac är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Klindamycin

Ett begränsat antal graviditeter som under den första trimestern exponerades för klindamycin indikerar inga skadliga effekter av klindamycin på graviditeten eller hälsan hos foster/nyfött barn. Klindamycin var inte teratogent i reproduktionsstudier med råttor och möss, vid användning av subkutana och orala doser av klindamycin (se avsnitt 5.3).

Tretinoin

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Amning

Det är inte känt huruvida vare sig tretinoin eller klindamycin utsöndras i bröstmjolk efter användning av Acnatac. Oral och parenteral administrering av klindamycin har rapporterats

resultera i förekomst av klindamycin i bröstmjolk. Det är känt att oralt administrerade retinoider och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. **Därför ska Acnatac inte användas av kvinnor som ammar.**

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om Acnatac inverkan på fertilitet.

Klindamycin

Reproduktionsstudier på råttor och möss, gav inga belägg för försämrad fertilitet vid användning av subkutana och orala doser av klindamycin.

Tretinoin

Systemisk administrering av tretinoin påverkar fertiliteten allvarligt. Tillgängliga data gällande fertilitet efter topikal administrering till människa är begränsade.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har gjorts. Det är osannolikt att behandling med Acnatac skulle ha någon påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Inom systemorganklasserna listas biverkningar under frekvensrubriker (det antal patienter som förväntas drabbas av biverkningen) med användning av följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Rapporterade frekvenser i kliniska studier är som följer:

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet

Endokrina systemet

Sällsynta: Hypotyreooidism

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: Huvudvärk

Ögon

Sällsynta: Ögonirritation

Mag-tarmkanalen

Sällsynta: Gastroenterit, illamående

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Acne, torr hud, erytem, seborré, fotosensitivitetsreaktion, klåda, utslag, exfoliativa utslag, hudexfoliering, solbrännskada

Sällsynta: Dermatit, herpes simplex, makulära utslag, hudblödning, brännande känsla i huden, huddepigmentering, hudirritation.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Reaktion på appliceringsstället, brännande känsla på appliceringsstället, dermatit på appliceringsstället, torrhet på appliceringsstället, erytem på appliceringsstället.

Sällsynta: Irritation på appliceringsstället, svullnad på appliceringsstället, erosion på appliceringsstället, hudmissfärgning på appliceringsstället, klåda på appliceringsstället, deskvamation på appliceringsstället, värmekänsla, smärta.

Pediatrisk population

Andelen pediatrika patienter (12-17 år) som rapporterade en specifik läkemedelsrelaterad biverkning överensstämde med frekvensen i den totala populationen. Förekomsten av torr hud i ungdomspopulationen (12-17 år) var något högre i kliniska studier än för populationen i stort.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Acnatac är endast avsedd för topikal användning. Om Acnatac appliceras i för stor mängd kan markerad rodnad, hudavflagnings eller obehag förekomma. Om för stor mängd appliceras av misstag eller på grund av överdriven användning, ska ansiktet försiktigt tvättas med en mild tvål och ljummet vatten. Behandlingen med Acnatac ska avbrytas i ett antal dagar innan den återupptas.

Vid överdosering kan topikalt applicerad klindamycinfosfat från Acnatac absorberas i tillräckliga mängder för att orsaka systemiska effekter. Gastrointestinala biverkningar, inklusive buksmärtor, illamående, uppkastningar och diarré kan förekomma (se avsnitt 4.4).

I händelse av oavsiktlig förtäring, gäller symptomatisk behandling. Samma biverkningar som de som förväntas med klindamycin (dvs. buksmärtor, illamående, uppkastningar och diarré) och tretinoin (inklusive teratogenes hos kvinnor i fertil ålder) förväntas. I sådana fall ska behandlingen med Acnatac avbrytas och kvinnor i fertil ålder ska göra ett graviditetstest.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel mot akne; klindamycin, kombinationer
ATC-kod: D10AF51

Acnatac kombinerar två aktiva substanser, som har olika verkningsätt (se nedan).

Klindamycin

Klindamycin är ett semisyntetiskt derivat av modersubstansen linkomycin som framställs av *Streptomyces lincolnensis* och som huvudsakligen är bakteriostatiskt. Klindamycin binds till 50S ribosomala subenheter av mottagliga bakterier och förhindrar elongering av peptidkedjor genom att påverka peptidylöverföringen, och undertrycker på så vis bakteriell proteinsyntes. Trots att klindamycinfosfat är inaktivt *in-vitro*, konverterar snabb *in-vivo*-hydrolys denna substans till antibakteriellt aktivt klindamycin.

Klindamycin har visat sig ha *in vitro*-aktivitet mot *Cutibacterium acnes*, en patofysiologisk faktor som påverkar utvecklingen av acne vulgaris. Klindamycin har även en anti-inflammatorisk effekt på acne vulgaris-lesioner.

Acnatac har endast en lokal antibakteriell verkan. MIC (minsta hämmande koncentration) tolkningskriterier för känslighetstestning av *Cutibacterium acnes*, fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility (EUCAST), gäller inte.

Tretinoin

Topikalt tretinoin har både komedolytiska och anti-inflammatoriska effekter. Tretinoin minskar kohesionen hos follikulära epitelceller, vilket leder till en minskad mikrokomedonbildning. Dessutom stimulerar tretinoin mitotisk aktivitet och ökad omsättning av follikulära epitelceller, vilket orsakar extrusion av komedoner. Den komedolytiska aktiviteten är relaterad till en normalisering av fjällningen av det follikulära epitelet. Tretinoin utövar en anti-inflammatorisk effekt genom att undertrycka Toll-like receptors (TLR).

En kombinationsterapi med klindamycin och tretinoin, som i Acnatac, kombinerar inte bara de båda aktiva substansernas verkan utan kompletterar även deras specifika effekter. Det finns även belägg i litteraturen för att när de appliceras tillsammans, ökar tretinoin penetreringen av klindamycin. Därmed inriktar sig denna kombinationsterapi på flera patogena faktorer: onormal follikulär keratinisering, *C.acnes*-tillväxt, inflammation och ökad talgproduktion.

Klinisk effekt för Acnatac

Tre randomiserade dubbelblindade kliniska studier, omfattande totalt 4550 patienter med acne vulgaris med både inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner har utförts. Av dessa behandlades 1853 patienter med Acnatac, 846 med tretinoin, 1428 med klindamycinfosfat och 423 med Acnatac-vehikel.

Patienter med 20-50 inflammatoriska acne-lesioner i ansiktet (paplar och pustlar), 20-100 icke-inflammatoriska acne-lesioner i ansiktet (öppna och slutna komedoner), två eller färre noder (definierade som en inflammatorisk lesion större än eller motsvarande 5 mm i diameter) och utan cystor inkluderades. Lesionerna räknades vid baslinjen och vid vecka 2, 4, 8 och 12.

Primära effektmått för studierna 7001.G2HP-06-02 and 7001.G2HP-07-02 var (1) genomsnittlig procentuell förändring av antalet inflammerade lesioner från baslinjen till vecka 12, (2) genomsnittlig procentuell förändring av antalet icke-inflammerade lesioner från baslinjen till vecka 12, (3) genomsnittlig procentuell förändring av totalt antal lesioner från baslinjen till vecka 12, och (4) den andel studiedeltagare som var acne-fria eller nästan acne-fria vid vecka 12 enligt bedömning med EGSS (Evaluator's Global Severity Score). Överlägsenhet jämfört med monoterapi ansågs föreligga om två av tre lesionsvariabler och dikotomiserade EGSS var signifikanta.

Behandlingen applicerades en gång dagligen i 12 veckor och patienterna utvärderades och lesionerna räknades vid vecka 12.

Studierna 7001.G2HP-06-02 och 7001.G2HP-07-02 jämförde Acnatac med både monobehandlingar (klindamycinfosfat 1,2 % gel och tretinoin 0,025 % gel) och vehikel genom ett dubbelblindat behandlingsprotokoll. Den tredje kliniska studien (MP1501-02) utfördes för att jämföra Acnatac med enbart klindamycin.

Fördelningen av den procentuella förändringen av antalet lesioner var skev och därför visas medelvärden för den procentuella förändringen i de följande tabellerna.

Medelvärden för den procentuella förändringen (minskning) i antalet lesioner vid vecka 12

Lesionstyp	Behandling	Studie			Meta-analys
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Alla studier ¹ (n=4550)
Inflammatorisk	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	-	46,4*
	Bärare	25,0*	38,9*	-	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	-	37,3*
	Bärare	23,0*	24,2*	-	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*	-	39,6*
	Bärare	22,2*	25,0*	-	22,8*

p-värden från rankad ANOVA

¹ för parvis jämförelse med tretinoin och vehikel från studierna 7001-G2HP-06-02 och 7001-G2HP-07-02 beaktades.

* p ≤ 0,05

Global Severity Score vid vecka 12 – presenterade som dikotomiserade värden

	Acnatac	Klindamycin	Tretinoin	Bärare
ITT-fri eller nästan fri *				
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-fri eller nästan fri **				
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-fri, nästan fri eller åtminstone 2-gradig förbättring***				
Framgång	381 (38 %)	318 (32 %)		
Misslyckande	627 (62 %)	684 (68 %)		
Totalt	1008	1002		
P-värde		0,002		

¹ saknade värden inmatade som misslyckanden

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Pediatrisk population

Den procentuella förändringen av antalet lesioner vid vecka 12 för ungdomar, mellan 12 och 17 år, i de individuella studierna och meta-analysen av dessa studier visas nedan.

Medelvärden för den procentuella förändringen (minskning) i antalet lesioner vid vecka 12: Ungdomar

Lesionstyp	Behandling	Studie			Meta-analys
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Alla studier ¹ (n = 2915)
Inflammatorisk	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	-	40,7*
	Bärare	16,7*	25,4*	-	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	-	32,8*
	Bärare	13,5*	13,7*	-	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*	-	35,6*
	Bärare	14,6*	14,6*	-	14,6*

p-värden från rankad ANOVA

¹ för parvis jämförelse med tretinoin och vehikel från studierna 7001-G2HP-06-02 och 7001-G2HP-07-02 beaktades.

* p ≤ 0,05

Trots att studierna inte var utformade för subgruppsanalyser och resultaten inte var lika enhetliga som för förändringarna i antal lesioner, ger de ändå bevis för kombinationsprodukten överlägsenhet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en öppen flerdosstudie som behandlade 12 studiedeltagare med moderat till svår acne, var den perkutana absorptionen av tretinoin minimal efter 14 sammanhängande dagliga appliceringar med cirka 4 g Acnatac. Tretinoinplasmakoncentrationerna låg under den nedre gränsen för kvantifiering (LLOQ; 1 ng/ml) i 50 % till 92 % av studiedeltagarna vid varje given tidpunkt efter administration, och låg nära LLOQ hos de återstående studiedeltagarna, med värden som varierade från 1,0 till 1,6 ng/ml. Plasmakoncentrationerna av viktiga tretinoinmetaboliter, 13-cis-retinoinsyra och 4-oxo-13-cis-retinoinsyra, sträckte sig från 1,0 till 1,4 ng/ml respektive från 1,6 till 6,5 ng/ml. Plasmakoncentrationer för klindamycin överskred i allmänhet inte 3,5 ng/ml, med undantag för en studiedeltagare vars plasmakoncentration uppnådde 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin förekommer i kroppen som en metabolit av retinol, och uppvisar en viss grad av Vitamin A-tillväxtfrämjande aktivitet. Representativa välkontrollerade kliniska studier visar att topikalt applicerad tretinoin inte ökar all-trans-retinoinsyra (tretinoin) i plasma. Efter en enda topikal applicering av radiomärkt tretinoin, befanns blodets koncentration av retinoinsyra vara oförändrad under 2-48 timmar. Varken enkeldos eller långvarig behandling med topikala tretinoinformuleringar förändrar systemiska retinoidnivåer, som förblir inom intervallet för kroppens naturliga endogena nivåer.

Klindamycin

Klindamycin konverteras i huden av fosfataser, vilket resulterar i den potentare formen av klindamycin. Därmed är konverteringen till klindamycin en viktig faktor för antimikrobiell aktivitet i hudlagren efter topikal applicering av klindamycinfosfat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier av Acnatac, klindamycin och tretinoin stöder säkerheten för Acnatac.

Acnatac

En 13 veckors topikal toxicitetsstudie med upprepad dos på minigrisar visade inga toxiska effekter, med undantag för smärre lokal irritation (erytem). Acnatac visade sig inte vara en primär hudirritant eller okulär irritant i två lokala toleransstudier med kaniner, och visade sig inte vara ett kontaktsensibiliserande ämne.

I en dermal utvecklingstoxicitetsstudie med kaniner framkom ingen reproduktionstoxicitet.

Klindamycin

Systemiskt administrerat klindamycin påverkar inte fertilitet, parningsförmåga, embryonal utveckling eller post-natal utveckling. In-vitro- och in-vivo-studier påvisade ingen mutagen potential hos klindamycin. Klindamycin var inte carcinogent hos möss i en tvåårig dermal studie med 1,2 % klindamycininfosfat och en tvåårig oral studie med råttor.

Tretinoin

In-vitro- och in-vivo-studier påvisade ingen mutagen potential hos tretinoin. Tretinoin var inte carcinogent hos möss i en tvåårig dermal studie med 0,1 % tretinoin (en högre styrka än i Acnatac). Den systemiska carcinogena potentialen har inte studerats. Oralt administrerat tretinoin har visats vara teratogent i råttor, mus, hamster, kanin, apa och människa. Det har en allvarlig påverkan på fertilitet och peri-postnatal utveckling. Topikalt applicerat tretinoin var inte teratogent hos djur i dagliga doser som var flera gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen, justerad för kroppsytan, för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

renat vatten
glycerol
karbomerer
metylparahydroxibensoat (E218)
propylparahydroxibensoat (E216)
polysorbat 80 (E433)
dinatriumedetat
citronsyra, vattenfri
butylhydroxitoluen (E321)
trometamol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter första öppnandet: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

Tillslut tuben väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekarna är 30 g och 60 g.

Båda förpackningar består av en aluminiumtub med invändig epoxyfenollack, utrustad med en polyetenhätta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 maj 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 28 februari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-30