

5. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Acnatac, gel (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

 27865

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Acnatac

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 g gel indeholder 10 mg (1 %) clindamycin (som clindamycinphosphat) og 0,25 mg (0,025 %) tretinoin.

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Methylparahydroxybenzoat (E 218): 1,5 mg/g (0,15 %).
Propylparahydroxybenzoat (E216): 0,3 mg/g (0,03 %).
Butylhydroxytoluen(E321): 0,2 mg/g (0,02 %).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Gel (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Acnatac er indiceret til topikal behandling af acne vulgaris, når der forekommer komedoner, papler og pustler hos patienter i alderen 12 år og opefter (se pkt. 4.4 og 5.1).

 De officielle retningslinjer vedrørende brug af antibiotika og midler mod akne bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og unge (≥ 12 år)*

En gang daglig, ved sengetid, vaskes hele ansigtet med mild sæbe og tørres. En lille mængde gel (på størrelse med en ært) trykkes ud på spidsen af en finger og duppes på hagen, kinderne, næsen og panden, hvorefter den forsigtigt smøres ind i hele ansigtet.

Behandling med Acnatac bør ikke vare mere end 12 uger i træk uden omhyggelig evaluering. Det bør bemærkes, at terapeutisk forbedring måske ikke ses før adskillige uger efter behandlingsstart.

Hvis en patient glemmer at anvende en dosis Acnatac, skal den næste dosis påføres på det sædvanlige tidspunkt. Patienterne må ikke påføre en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

*Brug hos børn under 12 år*

Acnatac bør ikke anvendes til børn under 12 år, da sikkerheden og virkningen af Acnatac hos børn ikke er klarlagt.

*Brug hos ældre (> 65 år)*

Sikkerhed og virkning af Acnatac til patienter over 65 år er ikke klarlagt.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

I betragtning af den lave systemiske eksponering af clindamycin og tretinoin efter topikal administration af Acnatac forventes moderat nedsat nyre- eller leverfunktion ikke at medføre en systemisk eksponering, der vil resultere i et klinisk signifikant niveau. Serumkoncentrationerne af clindamycin og tretinoin efter topikal administration er dog ikke undersøgt hos patienter med lever- eller nyresygdomme. I svære tilfælde tilrådes en individuel bedømmelse.

Administration

Acnatac er kun indiceret til udvortes (kutan) brug. Patienten skal undgå at smøre Acnatac i øjnene, på øjenlågene, læberne og næseborene. Efter appliceringen skal patienten vaske hænder.

**4.3 Kontraindikationer**

* Graviditet (se pkt. 4.6).
* Kvinder, der planlægger en graviditet.

 Acnatac er også kontraindiceret ved:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer clindamycin og/eller tretinoin eller et eller flere af hjælpestofferne (se også pkt. 6.1) eller lincomycin.
* Regional enteritis, colitis ulcerosa, eller tidligere tilfælde af antibiotika-associeret colitis.
* Tidligere tilfælde af hudkræft, eller hvis der har været tilfælde af hudkræft i familien.
* Akut eksem, rosacea og perioral dermatitis.
* Pustulær og dyb, nodulo-cystisk akne (acne conglobata og acne fulminans).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Acnatac er ikke til oral, oftalmologisk, intranasal eller intravaginal anvendelse.

 Acnatac anbefales ikke til behandling af mild acne vulgaris.

 Kontakt med mund, øjne og slimhinder og irriteret eller eksematøs hud bør undgås. Bør anvendes med forsigtighed på følsomme hudområder. Hvis lægemidlet utilsigtet kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene skylles med rigelige mængder vand.

 Antibiotika-associeret colitis (også kendt som *Clostridium difficile-associeret colitis* eller *CDAD*) er rapporteret ved brug af andre topikale clindamycin-produkter. Det er ikke sandsynligt, at dette sker med Acnatac, da plasmaniveauerne er undersøgt, og den perkutane absorption af clindamycin er klinisk ubetydelig.

 I tilfælde af fortsat eller signifikant diarré, eller hvis patienten lider af mavekramper, bør behandlingen med Acnatac seponeres med det samme, da symptomerne kan være tegn på antibiotika-associeret colitis. Der bør anvendes passende diagnostiske metoder såsom bestemmelse af *Clostridium difficile* og toksin samt, om nødvendigt, koloskopi, og behandlingsmulighederne for colitis bør overvejes.

 Brug af en større mængde end den anbefalede eller for hyppig applicering kan medføre rødme, en stikkende fornemmelse og ubehag. I tilfælde af svær irritation, især i den tidlige fase af behandlingen, bør patienten rådes til at stoppe behandlingen midlertidigt eller til ikke at applicere lægemidlet så hyppigt.

 Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Acnatac til atopiske patienter.

 Acnatac bør ikke appliceres samtidigt med andre topikale præparater (herunder kosmetik) på grund af mulig uforligelighed og interaktion med tretinoin. Der skal udvises særlig forsigtighed ved brug af keratolytiske stoffer såsom svovl, salicylsyre, benzoylperoxid eller resorcinol og kemiske slibemidler. Hvis patienten har været behandlet med sådanne præparater, skal virkningen af dem fortage, inden behandling med Acnatac påbegyndes.

 Nogle medicinske rensepræparater og eksfolierende produkter har en kraftig udtørrende virkning. De bør ikke bruges hos patienter, der er i behandling med topikal tretinoin. Eksfolierende sæber, almindelig sæbe og kosmetiske produkter samt produkter med krydderier eller limefrugt bør anvendes med forsigtighed.

 På grund af øget følsomhed over for UV-stråling kan lysfølsomhed forekomme under behandling med Acnatac gel. Eksponering for sollys bør derfor minimeres, og passende solbeskyttelsesprodukter med en beskyttelsesfaktor på mindst 30 bør anvendes sammen med beskyttende beklædning (f.eks. en hat). Brug af sollamper og solarier bør undgås under behandlingen, og patienter med solskoldning bør ikke anvende dette produkt, før deres hud er helet.

 Patienter, der på grund af deres arbejde udsættes for betydelig eksponering for sollys, og patienter med medfødt følsomhed over for sollys bør udvise særlig forsigtighed. I tilfælde af solskoldning skal behandling med Acnatac seponeres, indtil det svære erytem og afskalningen fortager sig.

 Der er lejlighedsvis rapporteret gramnegativ folliculitis under behandling med topikale produkter indeholdende clindamycin 1 %. Hvis dette sker, bør behandlingen med Acnatac seponeres, og en alternativ behandling bør påbegyndes.

 Længere tids brug af clindamycin kan medføre resistens og/eller overdreven vækst af ikke-følsomme dermale bakterier eller svampe, hvilket dog er sjældent.

 Krydsresistens kan forekomme med andre antibiotika såsom lincomycin eller erythromycin (se pkt. 4.5).

 Samtidig brug af orale og topikale antibiotika bør undgås, især hvis de er kemisk anderledes.

 Hjælpestofferne methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216) kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede). Hjælpestoffet butylhydroxytoluen (E321) kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatit) eller irritation af øjne og slimhinder.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Samtidig brug af topikale lægemidler, medicinske sæber og rensepræparater med en kraftig udtørrende virkning og produkter med høje koncentrationer af alkohol samt adstringerende midler bør ske med forsigtighed.

 Samtidig behandling med kortikosteroider bør undgås.

 I *in vitro*-analyser er der påvist antagonistiske virkninger mellem erythromycin og clindamycin. Synergi er påvist med metronidazol, både antagonistiske og synergistiske virkninger er observeret med aminoglykosider. Ligeledes er agonistisk virkning beskrevet med neuromuskulært blokerende midler.

 Vitamin-K-antagonister

 Øget koagulationstests (PT/INR) og/eller blødning, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med clindamycin i kombination med vitamin-K-antagonister (f.eks. warfarin, acenocoumarol og fluindion). Koagulationstests bør derfor monitoreres hyppigt hos patienter i behandling med vitamin-K-antagonister.

 Tretinoin medfører øget permeabilitet for andre topikalt administrerede lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Acnatac bør kun anvendes til fertile kvinder, hvis de bruger effektiv prævention under behandlingen og i en måned efter behandlingsophør.

Graviditet

Acnatac er kontraindiceret (se pkt. 4.3) under graviditet eller hos kvinder, der planlægger graviditet.

Hvis produktet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, bør behandlingen seponeres.

 *Clindamycin*

 I et begrænset antal graviditeter, der blev eksponeret for clindamycin i første trimester, blev der ikke påvist nogen bivirkninger af clindamycin på graviditeten eller fostrets/det nyfødte barns helbred. Clindamycin var ikke teratogent i reproduktionsstudier hos rotter og mus, hvor der blev testet subkutane og orale doser af clindamycin (se pkt. 5.3).

 *Tretinoin*

 Perorale retinoider har været forbundet med medfødte abnormiteter. Når de anvendes i overensstemmelse med ordinationsforskrifterne antages det, at topikalt administrerede retinoider resulterer i lav systemisk eksponering på grund af minimal dermal absorption. Der kan dog være individuelle faktorer (f.eks. beskadiget hudbarriere, overdreven brug), som bidrager til en øget systemisk eksponering.

Amning

 Det er ukendt, om tretinoin og clindamycin udskilles i human mælk efter brug af Acnatac. Det er rapporteret, at oral og parenteral administration af clindamycin kan medføre forekomst af clindamycin i human mælk. Det er kendt, at oralt administrerede retinoider og deres metabolitter udskilles i human mælk. **Derfor bør Acnatac ikke anvendes af kvinder, der ammer.**

Fertilitet

 Der er ingen tilgængelige data vedrørende indvirkningen af Acnatac på fertiliteten.

 *Clindamycin*

 Reproduktionsstudier hos rotter og mus, hvor der blev givet subkutane og orale doser af clindamycin, har ikke påvist nedsat fertilitet.

 *Tretinoin*

 Systemisk administreret tretinoin påvirker i svær grad fertiliteten. Der er kun begrænsede data vedrørende fertilitet efter topikal administration hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er usandsynligt, at behandling med Acnatac kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Inden for systemorganklasserne kategoriseres bivirkningerne efter hyppighed (antallet af patienter, der forventes at opleve bivirkningen) ved hjælp af følgende kategorier:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

De rapporterede hyppigheder i kliniske studier er som følger:

Immunsystemet

Sjælden: Overfølsomhed.

Det endokrine system

Sjælden: Hypothyroidisme.

Nervesystemet

Sjælden: Hovedpine.

Øjne

Sjælden: Øjenirritation.

Mave-tarm-kanalen

Sjælden: Gastroenteritis, kvalme.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Akne, tør hud, erytem, seborré, lysfølsomhedsreaktion, pruritis, udslæt, eksfoliativt udslæt, hudeksfoliation, solskoldning.

Sjælden: Dermatitis, herpes simplex, makulært udslæt, hudblødninger, brændende fornemmelse i huden, tab af hudpigment, hudirritation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Reaktioner på administrationsstedet, brændende fornemmelse på administrationsstedet, dermatitis på administrationsstedet, tørhed på administrationsstedet, erytem på administrationsstedet.

Sjælden: Irritation på administrationsstedet, hævelse på administrationsstedet, erosion på administrationsstedet, misfarvning på administrationsstedet, pruritis på administrationsstedet, hudafskalning på administrationsstedet, følelse af at være ophedet, smerter.

Pædiatrisk population

Andelen af pædiatriske patienter (12-17 år), som indberettede en speficik lægemiddelrelateret bivirkning, stemte overens med den, der blev indberettet af den samlede population. Incidensen af tør hud hos de unge patienter (12-17 år) var lidt højere end hos den samlede population i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Acnatac gel er kun til topikal anvendelse. Hvis Acnatac gel appliceres i for store mængder, kan der forekomme kraftig rødme, afskalning eller ubehag. Hvis der utilsigtet kommer en for stor mængde på huden, eller hvis gelen bruges for ofte, bør ansigtet vaskes forsigtigt med en mild sæbe og lunkent vand. Acnatac bør seponeres i adskillige dage, før behandlingen genoptages.

 I tilfælde af overdosering kan topikal påført clindamycinphosphat fra Acnatac blive absorberet i tilstrækkeligt store mængder til at fremkalde systemiske virkninger. Gastrointestinale bivirkninger, herunder mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré, kan forekomme (se pkt. 4.4).

 I tilfælde af utilsigtet indtagelse bør dette behandles symptomatisk. De samme bivirkninger som for clindamycin (dvs. mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré) og tretinoin (herunder teratogenese hos fertile kvinder) må forventes. I sådanne tilfælde bør Acnatac gel seponeres, og graviditetstest bør udføres hos fertile kvinder.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: [Antiinfectiva til acne-behandling](http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php?query=D10A);clindamycin, komb.

 ATC-kode:D 10 AF 51.

Acnatac er en kombination af to stoffer, der har forskellige virkningsmekanismer (se nedenfor).

Clindamycin

Clindamycin er et semisyntetisk derivat af moderstoffet lincomycin, der produceres af *Streptomyces lincolnensis*. Virkningen af clindamycin er overvejende bakteriostatisk. Clindamycin binder til de 50S-ribosomale subunit hos følsomme bakterier og forhindrer elongering af peptidkæder ved at forstyrre peptidyloverførslen. Dermed undertrykkes den bakterielle proteinsyntese. Selvom clindamycinphosphat er inaktivt *in vitro*, omdannes stoffet hurtigt *in vivo* ved hydrolyse til det antibakterielt aktive clindamycin.

Det er påvist *in vitro*, at clindamycin virker mod *Propionibacterium acnes*, der er en patofysiologisk faktor, som påvirker udviklingen af acne vulgaris. Clindamycin udviser en antiinflammatorisk virkning på læsioner efter acne vulgaris.

Breakpoint for følsomhedstest af clindamycin er 4 mg/ml for *P. acnes* som repræsentant for grampositive anaerober (breakpoints for følsomhed anbefalet af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Tretinoin

Topikal tretinoin har både komedolytisk og anti-inflammatorisk virkning. Tretinoin hæmmer sammenhængskraften i follikulære epitelceller, hvilket medfører nedsat dannelse af mikrokomedor. Desuden stimulerer tretinoin mitotisk aktivitet og øget omsætning af follikulære epitelceller, hvilket medfører ekstrudering af komedonerne. Den komedolytiske aktivitet er relateret til en normalisering af afskalningen af det follikulære epitel. Tretinoin har en anti-inflammatorisk virkning via suppresion af Toll-like-receptorer (TLR).

En kombinationsbehandling af clindamycin og tretinoin, som i Acnatac gel, kombinerer ikke kun de to aktive stoffers individuelle virkninger, men har også komplementerende effekt på deres kendte virkninger. Der er også evidens for dette i litteraturen, at når stofferne anvendes sammen, øger tretinoin clindamycins penetrering. Denne kombinationsbehandling sigter således mod adskillige patogene faktorer: anormal follikelkeratinering, proliferation af *P. acnes*, inflammation og øget sebumproduktion.

Klinisk virkning af Acnatac

Tre randomiserede dobbeltblindede kliniske studier med i alt 4.550 patienter med acne vulgaris med inflammatoriske og non-inflammatoriske læsioner er blevet gennemført. Af disse blev 1.853 patienter behandlet med Acnatac gel, 846 med tretinoin, 1.428 med clindamycinphosphat og 423 med Acnatac gel-vehikel.

Patienter med 20-50 inflammatoriske aknelæsioner i ansigtet (papler og pustler), 20-100 non-inflammatoriske aknelæsioner i ansigtet (åbne og lukkede komedoner), to eller færre knuder (defineret som en inflammatorisk læsion, der er større end eller lig med 5 mm i diameter) og uden cyster blev inkluderet. Læsionerne blev optalt ved baseline og i uge 2, 4, 8 og 12.

De primære målinger af virkning i studierne 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07-02 var (1) den gennemsnitlige procentvise ændring i antallet af inflammatoriske læsioner fra baseline til uge 12, (2) den gennemsnitlige procentvise ændring i antallet af non-inflammatoriske læsioner fra baseline til uge 12, (3) den gennemsnitlige procentvise ændring i det samlede antal læsioner fra baseline til uge 12 og (4) procentdelen af forsøgspersoner, der var uden eller næsten uden akne i uge 12 som bedømt ved EGSS (Evaluator’s Global Severity Score). Superioritet over monoterapierne blev konkluderet, hvis to ud af de tre variable for antal læsioner og det dikotomiserede EGSS var signifikant.

Lægemidlet blev appliceret en gang daglig i 12 uger, og patienterne blev evalueret og læsioner optalt i uge 12.

I studierne 7001.G2HP-06-02 og 7001.G2HP-07.02 blev Acnatac sammenlignet med begge monoterapier (clindamycinphosphat 1,2 %-gel og tretinoin 0,025 %-gel) og med vehiklet i et dobbelt-blindet behandlingsregimen. Det tredje kliniske studie (MP1501-02) blev gennemført for at sammenligne Acnatac med clindamycin alene.

Fordelingen af procentvis ændring i antallet af læsioner var skæv, og derfor vises den mediane procentvise ændring i de følgende tabeller.

|  |
| --- |
| **Den mediane procentvise ændring (fald) i antallet af læsioner i uge 12**  |
| **Læsions-type** | **Behandling** | **Studie** | **Meta-analyse** |
| **G2HP\_06\_02****(n = 1.252)** | **G2HP\_07\_02****(n = 1.288)** | **MP1501\_02****(n = 2.010)** | **Alle studier1 (n = 4.550)** |
| **Inflam-matorisk** | **Acnatac** | 52,6 | 61,3 | 70,0 | 65,2 |
| **Clindamycin** | 46,4\* | 52,1\* | 64,5\* | 60,0\* |
| **Tretinoin** | 42,9\* | 50,0\* | Ikke relevant | 46,4\* |
| **Vehikel**  | 25,0\* | 38,9\* | Ikke relevant | 32,3\* |
| **Non-inflam-matorisk** | **Acnatac** | 43,8 | 42,3 | 57,6 | 51,6 |
| **Clindamycin** | 27,5\* | 32,2 | 48,2\* | 43,5\* |
| **Tretinoin** | 36,2\* | 40,0 | Ikke relevant | 37,3\* |
| **Vehikel** | 23,0\* | 24,2\* | Ikke relevant | 23,9\* |
| **I alt** | **Acnatac** | 46,3 | 48,4 | 62,0 | 54,5 |
| **Clindamycin** | 33,9\* | 40,9\* | 53,1\* | 48,1\* |
| **Tretinoin** | 39,6\* | 39,7\* | Ikke relevant | 39,6\* |
| **Vehikel** | 22,2\* | 25,0\* | Ikke relevant | 22,8\* |
| p-værdier fra ranked ANOVA.1 Med henblik på parvis sammenligning med tretinoin og vehiklet blev data fra studierne 7001-G2HP-06-02 og 7001-G2HP-07-02 anvendt.\* p ≤ 0,05 |

**Global Severity Score i uge 12 – præsenteret som dikotomiseret værdier**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Acnatac | Clindamycin | Tretinoin | Vehikel |
| ITTHelbredt eller næsten helbredt\* |  |  |  |  |
| Effekt |  85 (20 %) |  32 (15 %) |  62 (15 %) |  18 (9 %) |
| Svigt | 335 (80 %) | 176 (85 %) | 355 (85 %) | 189 (91 %) |
| I alt | 420 | 208 | 417 | 207 |
| p-værdi |  | 0,147 | 0,037 | < 0,001 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ITTHelbredt eller næsten helbredt\*\* |  |  |  |  |
| Effekt |  95 (22 %) |  38 (17 %) |  60 (14 %) |  16 (7 %) |
| Svigt | 330 (78 %) | 180 (83 %) | 369 (86 %) | 200 (93 %) |
| I alt | 425 | 218 | 429 | 216 |
| p-værdi |  | 0,122 | 0,001 | < 0,001 |
|  |  |  |  |  |
| ITTHelbredt eller næsten helbredt eller mindst 2 graders forbedring\*\*\* |  |  |  |  |
| Effekt | 381 (38 %) | 318 (32 %) |  |  |
| Svigt | 627 (62 %) | 684 (68 %) |  |  |
| I alt | 1.008 | 1.002 |  |  |
| p-værdi |  | 0,002 |  |  |

1 manglende værdier medregnet som svigt

\* Studie 7001-G2HP-06-02

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

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

Pædiatrisk population

Den procentvise ændring i antallet af læsioner i uge 12 for unge, mellem 12 og 17 år, i de individuelle studier og meta-analysen af disse studier er vist nedenfor.

|  |
| --- |
| **Den mediane procentvise ændring (fald) i antallet af læsioner i uge 12: Unge** |
| **Læsions-type** | **Behandling** | **Studie** | **Meta-analyse** |
| **G2HP\_06\_02****(n = 800)** | **G2HP\_07\_02****(n = 795)** | **MP1501\_02****(n = 1.320)** | **Alle studier1****(n = 2.915)** |
| **Inflam-matorisk** | **Acnatac** | 50,0 | 56,2 | 66,7 | 62,5 |
| **Clindamycin** | 40,4 | 46,7 | 64,0\* | 58,3\* |
| **Tretinoin** | 38,5\* | 47,3\* | Ikke relevant | 40,7\* |
| **Vehikel**  | 16,7\* | 25,4\* | Ikke relevant | 21,4\* |
| **Non-inflam-matorisk** | **Acnatac** | 43,4 | 40,2 | 55,6 | 50,0 |
| **Clindamycin** | 23,4\* | 26,5\* | 48,7\* | 42,2\* |
| **Tretinoin** | 30,2\* | 36,9 | Ikke relevant | 32,8\* |
| **Vehikel** | 13,5\* | 13,7\* | Ikke relevant | 13,5\* |
| **I alt** | **Acnatac** | 42,0 | 44,8 | 59,4 | 52,5 |
| **Clindamycin** | 31,3\* | 34,2\* | 53,0\* | 46,4\* |
| **Tretinoin** | 31,9\* | 38,1\* | Ikke relevant | 35,6\* |
| **Vehikel** | 14,6\* | 14,6\* | Ikke relevant | 14,6\* |
| p-værdier fra ranked ANOVA.1 Med henblik på parvis sammenligning med tretinoin og vehikel blev data fra studierne 7001-G2HP-06-02 og 7001-G2HP-07-02 anvendt.\* p ≤ 0,05 |

 Selvom disse studier ikke havde tilstrækkelig styrke til analyse af undergrupperne, og selvom resultaterne ikke er så konsistente som for ændringer i antallet af læsioner, påviser de kombinationsproduktets superioritet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 I et åbent flerdosisstudie, hvor 12 forsøgspersoner med moderat til svær akne blev behandlet, var den perkutane absorption af tretinoin minimal efter applicering af cirka 4 g Acnatac en gang daglig i 14 dage i træk. Plasmakoncentrationerne af tretinoin var under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ: 1 ng/ml) hos 50 % til 92 % af forsøgspersonerne på ethvert tidspunkt efter administration, og de var tæt på LLOQ hos de resterende forsøgspersoner med værdier fra 1,0 til 1,6 ng/ml. Plasmakoncentrationerne af de væsentligste tretinoin-metabolitter, 13-cis-retinoidsyre og 4-oxo-13-cis-retinoidsyre, var hhv. mellem 1,0 og 1,4 ng/ml og 1,6 til 6,5 ng/ml. Plasmakoncentrationerne af clindamycin oversteg generelt ikke 3,5 ng/ml med undtagelse af en forsøgsperson, hvis plasmakoncentration nåede op på 13,1 ng/ml.

Tretinoin

Tretinoin findes i kroppen som en metabolit af retinol, og det har en fremmende effekt på A-vitamin-aktiviteten. Det er blevet konkluderet i repræsentative velkontrollerede kliniske studier, at topikal administreret tretinoin ikke øger plasmakoncentrationen af all-trans-retinoidsyre (tretinoin). Efter en enkelt topikal påføring af radioaktivt mærket tretinoin, var koncentrationen af retinoidsyre i blodet uforandret fra 2-48 timer. Hverken enkeltdosis- eller langtidsbehandling med topikal tretinoin formuleringer ændrer de systemiske retinoidniveauer, der forbliver inden for kroppens naturlige endogene niveauer.

Clindamycin

Clindamycinphosphat omdannes i huden ved phosphatase til den mere potente form clindamycin. Omdannelse til clindamycin er derfor en vigtig determinant for antimikrobiel aktivitet i hudlagene efter topikal påføring af clindamycinphosphat.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Følgende prækliniske studier af Acnatac, clindamycin og tretinoin understøtter sikkerheden af Acnatac.

Acnatac

I et 13-ugers dermalt toksicitetsstudie med gentagen dosering hos minigrise blev der ikke fundet nogen toksiske virkninger, bortset fra en mindre lokal irritation (erytem). Det blev påvist, at Acnatac gel ikke er en primær hud- eller øjenirritant i to studier vedrørende lokal tolerance hos kaniner, og det blev påvist, at gelen ikke gør huden hos hamstere mere følsom.

I et dermalt udviklingstoksicitetsstudie hos kaniner blev der ikke fundet reproduktionstoksicitet.

Clindamycin

Systemisk administreret clindamycin påvirker ikke fertilitet, formeringsevne, embryoudvikling eller postnatal udvikling. *In vitro*- og *in vivo*-studier viste intet mutagent potentiale for clindamycin. Clindamycin var ikke karcinogent hos mus i et 2-års dermalt studie med 1,2 % clindamycinphosphat og i et 2-års oralt studie hos rotter.

Tretinoin

*In vitro*- og *in vivo*-studier viste intet mutagent potentiale for tretinoin. Tretinoin var ikke karcinogent hos mus i et 2 års dermalt studie med 0,1 % tretinoin (en højere styrke end i Acnatac). Det systemiske karcinogene potentiale er ikke undersøgt. Oral administreret tretinoin har vist sig at være teratogent i rotter, mus, hamstere, kaniner, aber og mennesker. Ligeledes påvirker der i høj grad fertilitet og peri-postnatal udvikling. I dyr var topikalt administreret tretinion ikke teratogent ved daglige doser højere end den anbefalede humane daglige dosis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand, renset

Glycerol

Carbomere

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Polysorbat 80

Dinatriumedetat

Citronsyre, vandfri

Butylhydroxytoluen (E321)

Trometamol

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

 Efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Hold tuben tæt lukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminiumstube.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 69496

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 5. marts 2024