

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Acnatac® (10 mg/ 0,25mg)/g, gel

INN: klindamicin/tretinoin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 10 mg (1%) klindamicina (u obliku klindamicin- fosfata ) i 0,25 mg (0,025%) tretinoina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

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

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel

Providan, žuti gel.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Acnatac je indikovao za lokalno lečenje akni (*acne vulgaris*) kada su prisutni komedoni, papule i pustule kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih (videti odeljak 4.4 i 5.1).

Potrebno je pratiti zvanična uputstva za pravilnu primenu antibiotika i lečenje akni.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti (≥12 godina)*

Jednom dnevno pred spavanje oprati lice blagim sapunom i osušiti. Istisnuti količinu gela veličine zrna graška na vrh prsta, utapkati na bradu, obraze, nos i čelo, a zatim nežno utrljati preko celog lica.

Terapija lekom Acnatac ne treba da traje duže od 12 nedelja u kontinuitetu bez pažljive procene. Treba napomenuti da može proći i nekoliko nedelja od početka primene leka do toga da se uoče terapijska poboljšanja.

Ukoliko propusti da nanese gel Acnatac, pacijent treba da sačeka vreme kada treba sledeći put da ga primeni i da ga tada nanese. Pacijenti ne treba da primenjuju duplu dozu da bi nadomestili propuštenu.

*Primena kod dece mlađe od 12 godina*

Lek Acnatac se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 12 godina jer bezbednost i efikasnost primene leka Acnatac kod dece nije potvrđena..

*Primena kod starijih pacijenata (>65 godina )*

Bezbednost i efikasnost primene leka Acnatac kod pacijenata starijih od 65 godina nije potvrđena..

### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

S obzirom na to da je mala sistemska izloženost klindamicinu i tretinoinu nakon topikalne primene leka Acnatac, ne očekuje se da će umereno oštećenje funkcije bubrega ili jetre dovesti do klinički značajne sistemske izloženosti. Međutim, koncentracije klindamicina i tretinoina u serumu nakon topikalne primene nisu određivane kod pacijenata sa oboljenjem bubrega ili jetre. Preporučuje se donošenje odluka o lečenju kod svakog pacijenta individualno u zavisnosti od ozbiljnosti stanja pacijenta

### *Način primene*

Lek Acnatac je indikovano samo za primenu na kožu (dermalnu) upotrebu. Prilikom primene leka Acnatac, treba izbegavati kontakt gela sa očima, očnim kapcima, usnama i nozdrvama. Nakon primene, pacijent treba da opere ruke.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Trudnoća (videti odeljak 4.6)
- Žene koje planiraju trudnoću

Lek Acnatac je takođe kontraindikovano:

- kod pacijenata koji imaju u istoriji bolesti preosetljivost na aktivne supstance klindamicin ili tretinoin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ili linkomicin (videti odeljak 6.1)
- kod pacijenata sa regionalnim enteritisom, ulceroznim kolitisom ili koji u istoriji bolesti imaju kolitis zbog primene antibiotika
- kod pacijenata koji imaju u ličnoj ili porodičnoj istoriji bolesti rak kože .
- kod pacijenata koji imaju u istoriji bolesti akutni ekcem, rozaceu i perioralni dermatitis.
- kod pacijenata sa pustularnim i dubokim cističnim nodularnim aknama (*acne conglobata* i *acne fulminans*).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Lek Acnatac nije namenjen za oralnu, okularnu, nazalnu i vaginalnu primenu.

Lek Acnatac se ne preporučuje za lečenje blagog oblika akni.

Treba izbegavati kontakt ovog leka sa ustima, očima, sluzokožom i oštećenom ili ekcematoznom kožom. Potreban je oprez prilikom primene leka na osetljivim delovima kože. Ukoliko dođe do slučajnog kontakta leka sa očima, isprati većom količinom vode.

Kolitis povezan sa uzimanjem antibiotika (takođe poznat kao kolitis povezan sa prisustvom *Clostridium difficile* (CDAD)) je zabeležen pri lokalnoj primeni nekih drugih proizvoda koji sadrže klindamicin. Postoji mala verovatnoća da se ovo desi pri primeni leka Acnatac, jer je koncentracija klindamicina u plazmi i resorpcija kroz kožu klinički zanemarljiva.

U slučaju dugotrajne ili teške dijareje ili grčeva u stomaku, odmah prekinuti sa primenom leka Acnatac, jer ovi simptomi mogu da ukažu na kolitis izazvan primenom antibiotika. Uraditi odgovarajuće dijagnostičke testove kao što su testovi na prisustvo bakterije *Clostridium difficile* i toksina i ako je potrebno kolonoskopiju, a zatim razmotriti moguće načine lečenja kolitisa.

Primena leka u većim količinama od preporučene ili češće nego što je propisano, može da izazove crvenilo, peckanje i nelagodnost na koži. U slučaju ozbiljne iritacije, posebno na početku lečenja, pacijenta treba savetovati da prekine sa primenom leka privremeno ili da smanji učestalost primene.

Potreban je oprez prilikom propisivanja leka Acnatac pacijentima sa atopijom.

Lek Acnatac ne treba primenjivati istovremeno sa drugim preparatima, koji se primenjuju na kožu (uključujući kozmetičke preparate) zbog mogućih inkompatibilnosti i interakcija sa tretinoinom. Potreban je poseban oprez pri primeni supstanci koje deluju keratolitički, kao što su sumpor, salicilna kiselina, benzoil-

peroksid ili resorcinol i hemijski abrazivi. Ukoliko je pacijent primenjivao ove preparate, potrebno je da se prvo smiri efekat pilinga pre početka terapije lekom Acnatac.

Neka medicinska sredstva za čišćenje i piling lica imaju jak efekat isušivanja. Pacijenti koji dermalno koriste tretinoin ne bi trebalo da koriste ove preparate. Potreban je oprez pri korišćenju abrazivnih sapuna, sapuna i kozmetike, kao i parfema i kozmetičkih preparata koji sadrže ekstrakte limete.

Zbog povećanje osetljivosti na UV zračenje tokom terapije lekom Acnatac, može doći do fotosenzitivnosti. Zbog toga je potrebno da se izlaganje sunčevoj svetlosti smanji na minimum i da se koriste odgovarajući proizvodi sa najmanje 30 faktorom zaštite (*Sun Protection Factor* -SPF) i zaštitna odeća (npr. šešir). Tokom terapije, treba izbegavati upotrebu kvarcnih lampi i solarijuma, a pacijenti sa opekotinama od sunca ne smeju da koriste ovaj lek do potpunog oporavka.

Pacijenti koji su zbog prirode posla značajno izloženi sunčevoj svetlosti i pacijenti koji su osetljivi na sunčevu svetlost, treba da budu posebno oprezni pri primeni leka. U slučaju pojave opekotina, prekinuti terapiju lekom Acnatac dok se ozbiljan eritem i ljuštenje kože ne smire.

Prijavljeni su sporadični slučajevi folikulitisa izazvanog gram-negativnim bakterijama tokom dermalne primene proizvoda koji sadrže 1% klindamicina. U ovom slučaju potrebno je da se terapija odmah prekine i da se koriste drugi lekovi.

Dugotrajna primena klindamicina može da dovede do rezistencije i/ili porasta broja neosetljivih bakterija ili gljivica na koži, mada su to retki slučajevi. Može se javiti i ukrštena rezistencija sa drugim antibioticima, kao što su linkomicin ili eritromicin (videti odeljak 4.5).

Istovremenu primenu oralnih i topikalnih antibiotika treba izbegavati, posebno onih sa različitom hemijskom strukturom.

Pomoćne supstance metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E216) mogu prouzrokovati alergijske reakcije (moguće odložene). Pomoćna supstanca butilhidroksitoluen (E321) može da izazove lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis) ili iritaciju očiju i sluzokože.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Potreban je oprez kod istovremene dermalne primene drugih lekova, medicinskih sapuna i proizvoda za čišćenje kože koji imaju jak isušujući efekat i proizvoda sa visokom koncentracijom alkohola kao i adstringensa. Istovremenu terapiju kortikosteroidima treba izbegavati.

*In vitro*, antagonizam je pokazan između eritromicina i klindamicina, sinergizam je pokazan sa metronidazolom, antagonističko i sinergističko dejstvo je primećeno sa aminoglikozidima, a agonističko dejstvo je opisano sa neuromuskularnim blokatorima.

##### **Antagonisti vitamina K**

Povećane vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenje su prijavljeni kod pacijenata lečenih klindamicinom u kombinaciji sa antagonistima vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol i flunidion). Zato treba redovno sprovoditi testove koagulacije kod pacijenata na terapiji antagonistima vitamina K.

Tretinoin izaziva povećanu permeabilnost za druge dermalno primenjene lekove.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Žene u reproduktivnom periodu**

Lek Acnatac mogu primenjivati žene u reproduktivnom periodu samo ako primenjuju efikasnu kontracepciju tokom terapije i mesec dana nakon prekida terapije.

## Primena leka u periodu trudnoće

Lek Acnatac je kontraindikovano (videti odeljak 4.3) kod trudnica i žena koje planiraju da zatrudne. Ukoliko se lek koristi u toku trudnoće, ili tokom primene leka dođe do trudnoće, terapiju treba prekinuti.

### *Klindamicin*

Kod ograničenog broja trudnica koje su bile izložene klindamicinu u toku prvog trimestra, nisu se javila neželjena dejstva klindamicina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Klindamicin nije ispoljio teratogenost u studijama reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima, pri supkutanoj i oralnoj primeni klindamicina (vidi odeljak 5.3).

### *Tretinoin*

Oralno primenjeni retinoidi povezani su sa kongenitalnim anomalijama. Kada se primenjuju u skladu sa preporukama, topikalno primenjeni retinoidi uglavnom imaju nizak nivo sistemskog dejstva usled minimalne dermalne apsorpcije. Međutim, individualni faktori (npr. oštećena koža, preterana upotreba) mogu doprineti povećanoj sistemskoj izloženosti.

## Primena leka u periodu dojenja

Nije poznato da li se tretinoin i klindamicin izlučuju u majčino mleko nakon primene leka Acnatac. Nakon oralne i parenteralne primene klindamicina zabeleženo je da se javio u majčinom mleku. Poznato je da se oralno primenjeni retinoidi i njihovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. **Zbog toga, lek Acnatac ne treba da koriste žene koje doje.**

## Fertilitet

Ne postoje raspoloživi podaci o dejstvu leka Acnatac na fertilitet.

### *Klindamicin*

Studije reproduktivne toksočnosti na pacovima i miševima nakon supkutane i oralne primene klindamicina, nisu pokazale uticaj na plodnost.

### *Tretinoin*

Sistemski primenjen tretinoin ozbiljno utiče na plodnost. Ograničeni su raspoloživi podaci o uticaju na fertilitet nakon dermalne primene kod ljudi.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama. Malo je verovatno da će terapija lekom Acnatac uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su navedena prema sistemima organa i učestalosti (broj pacijenata kod kojih se očekuje da će se javiti neželjena reakcija). Kategorije učestalosti su sledeće:

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su sledeće:

Veoma često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ );

Povremeno ( $\geq 1/1.000$  i  $<1/100$ );

Retko ( $\geq 1/10.000$  i  $<1/1.000$ );

Veoma retko ( $<1/10.000$ ),

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Zabeležene učestalosti u kliničkim ispitivanjima su sledeće:

Imunski poremećaji:

Retko: preosetljivost

Endokrinološki poremećaji:

Retko: Hipotireoza

Poremećaji nervnog sistema:

Retko: Glavobolja

Poremećaji oka:

Retko: Iritacija očiju

Gastrointestinalni poremećaji:

Retko: Gastroenteritis, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: akne, suva koža, eritem, seboreja, fotosenzitivne reakcije, pruritus, osip, ekfolijativni osip, ekfolijacija kože, opekotine od sunca

Retko: Dermatitis, *herpes simplex*, makularni osip, krvarenje kože, peckanje kože, depigmentacija kože, iritacija kože.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: reakcije na mestu primene, pečenje na mestu primene, dermatitis na mestu primene, isušenost kože na mestu primene, eritem na mestu primene.

Retko: iritacija na mestu primene, otok na mestu primene, erozija kože na mestu primene, promena boje na mestu primene, pruritus na mestu primene, deskvamacija na mestu primene, osećaj toplote, bol.

#### **Pedijatrijska populacija**

Učestalost neželjenih reakcija povezanih sa primenom leka kod pedijatrijskih pacijenata (12-17 godina) bila je u skladu sa učestalošću u ukupnoj populaciji. U kliničkim ispitivanjima, učestalost javljanja suve kože kod adolescenata (12-17 godina) bila je neznatno veća, nego kod ukupne populacije.

#### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Lek Acnatac je namenjen samo za lokalnu primenu. Prekomerna upotreba leka Acnatac, može da dovede do intenzivnog crvenila, ljuštenja kože i osećaja nelagodnosti. Ako do prekomerne upotrebe dođe slučajno ili zbog želje da se što brže postigne efekat, lice treba nežno oprati blagim sapunom i mlakom vodom. Primenu leka Acnatac treba prekinuti na nekoliko dana pre nastavka terapije.

U slučaju predoziranja, dermalno primenjen klindamicin-fosfat iz leka Acnatac može biti resorbovan u količini koja je dovoljna da izazove sistemsko dejstvo. Mogu se javiti gastrointestinalna neželjena dejstva, uključujući abdominalni bol, mučninu, povraćanje i proliv (videti odeljak 4.4).

Ukoliko dođe do slučajnog gutanja leka, lečenje treba da bude simptomatsko. Mogu se očekivati neželjene reakcije koje se dešavaju kod predoziranja klindamicinom (npr. bol u stomaku, mučnina, povraćanje i dijareja) i tretinoinom (uključujući teratogenezu kod žena u reproduktivnom dobu). U takvim slučajevima terapiju lekom Acnatac treba prekinuti i treba uraditi testiranje na trudnoću kod žena u reproduktivnom dobu.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** preparati protiv akni za lokalnu primenu;

**ATC šifra:** D10AF51

Lek Acnatac sadrži dve aktivne supstance, koje imaju različite mehanizme delovanja. (vidi tekst ispod).

#### Klindamicin:

Klindamicin je polusintetski derivat linkomicina, koji proizvode bakterije *Streptomyces lincolnensis* i ima pretežno bakteriostatsko delovanje. Klindamicin se vezuje na 50S ribozomsku subjedinicu osetljivih bakterija i sprečava produženje peptidnih lanaca ometanjem peptidil-transferaze čime se inhibira bakterijska sinteza proteina. Iako je klindamicin-fosfat neaktivan *in vitro*, brza *in vivo* hidroliza konvertuje ovo jedinjenje u antibakterijski aktivan klindamicin.

Klindamicin pokazuje *in vitro* aktivnost protiv *Propionibacterium acnes*, patofiziološki faktor koji utiče na razvoj *acne vulgaris*. Klindamicin takođe ima antiinflamatorno dejstvo na lezije *acne vulgaris*.

Granična vrednost osetljivosti *P. acnes* kao predstavnika grupe anaerobnih gram-pozitivnih bakterija na klindamicin je 4 mg/mL (granične vrednosti osetljivosti koje je utvrdio Evropski komitet za testiranje antimikrobne osetljivosti. (EUCAST).).

#### Tretinoin:

Dermalno primenjen tretinoin ima i komedolitičko i antiinflamatorno dejstvo. Tretinoin smanjuje kohezivnost folikularnih epitelnih ćelija, što dovodi do smanjenja formiranja mikrokomedona. Pored toga, tretinoin stimuliše mitotsku aktivnost i povećanje broja folikularnih epitelnih ćelija, što dovodi do izbacivanja komedona. Komedolitičko dejstvo je povezano sa normalizacijom deskvamacije ćelija folikularnog epitela. Tretinoin ima antiinflamatorno dejstvo putem supresije TLR receptora (*toll-like receptors*).

Kombinovana terapija klindamicinom i tretinoinom, kao u leku Acnatac, ne kombinuje samo pojedinačno dejstvo obe aktivne supstance, već i dopunjuje njihovo pojedinačno dejstvo. Takođe, postoje dokazi u literaturi, koji pokazuju da istovremena primena tretinoina povećava penetraciju klindamicina. Stoga, ova kombinovana terapija je usmerena na nekoliko patogenih faktora: poremećaj folikularne keratinizacije, proliferaciju *P. acnes*, zapaljenje i povećanu proizvodnju sebuma.

#### Klinička efikasnost leka Acnatac

Sprovedene su tri randomizovane dvostruko-slepe kliničke studije koje su uključivale ukupno 4550 pacijenata sa oboljenjem *acne vulgaris* sa inflamatornim i neinflamatornim lezijama. Od ukupnog broja, 1853 pacijenta je lečeno lekom Acnatac, 846 tretinoinom, 1428 klindamicin-fosfatom i 423 podlogom leka Acnatac (bez aktivnih supstanci).

Bili su uključeni pacijenti sa 20-50 inflamatornih lezija akni na licu (papule i pustule), 20-100 neinflamatornih lezija akni na licu (otvoreni i zatvoreni komedoni), dva ili više nodula (definisani kao inflamatorna lezija od 5 mm ili više u prečniku) i bez cisti. Lezije su brojane na početku studije, zatim 2., 4., 8. i 12. nedelje.

Primarna procena efikasnosti za studije 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 je bila: (1) prosečni procenat promene broja inflamatornih lezija u 12. nedelji u odnosu na početnu vrednost, (2) prosečni procenat

promene broja neinflamatornih lezija u 12. nedelji u odnosu na početnu vrednost, (3) prosečni procenat promene ukupnog broja lezija u 12. nedelji u odnosu na početnu vrednost, i (4) procenat pacijenata koji su u 12. nedelji bili bez ili skoro bez lezija što je procenjeno na osnovu. *Evaluator's Global Severity Score* (EGSS). Smatralo se da je dokazana superiornost kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju kada su 2 od 3 varijable broja lezija i dihotomizirani EGSS rezultat bili značajni.

Terapija je primenjivana jednom dnevno tokom perioda od 12 nedelja, a u 12. nedelji je vršena procena pacijenata i brojanje lezija.

Studije 7001.G2HP-06-02 i 7001.G2HP-07-02 poredile su lek Acnatac sa monoterapijama (klindamicin-fosfat 1,2% u gelu i tretinoin 0,025% u gelu) i podlogom leka uz primenu dvostruko-slepog terapijskog režima. Treća klinička studija (MP1501-02) je sprovedena radi poredjenja leka Acnatac i klindamicina.

Distribucija procenta promene u broju lezija je bila asimetrična, stoga srednji procenat promene je prikazan u donjim tabelama.

### Srednji procenat promene (smanjenje) broja kožnih lezija u 12. nedelji

Vrsta lezije	Terapija	Studija			Meta-analiza
		G2HP 06_02 (br=1252)	G2HP 07 02 (br=1288)	MP1501 02 (n=2010)	Sve studije <sup>1</sup> (br=4550)
Inflamatorne	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Klindamicin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	Baza/podloga	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
Neinflamatorne	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Klindamicin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	Baza/podloga	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
Ukupno	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Klindamicin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	Baza/podloga	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

p-vrednosti iz ANOVA analize varijanse

<sup>1</sup> za poredjenje u parovima tretinoina i baze/podloge uzeti su u obzir podaci iz studija 7001-G2HP-06-02 i 7001-G2HP-07-02.

\* p < 0,05

### Global Severity Score stanja u 12. nedelji – naveden u formi dihotomiziranih vrednosti

	<u>Acnatac</u>	<u>Klindamicin</u>	<u>Tretinoin</u>	<u>Baza/podloga</u>
ITT- potpuno uklanjanje ili skoro potpuno uklanjanje *				
Uspešno	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Neuspešno	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Ukupno	420	208	417	207
P-vrednost		0,147	0,037	<0,001
ITT- potpuno uklanjanje ili skoro potpuno uklanjanje				

\*\*

Uspešno	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Neuspešno	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Ukupno	425	218	429	216
P-vrednost		0,122	0,001	<0,001
ITT-potpuno uklanjanje ili skoro potpuno uklanjanje ili najmanje poboljšanje 2. stepena ***				
Uspešno	381 (38%)	318 (32%)		
Neuspešno	627 (62%)	684 (68%)		
Ukupno	1008	1002		
P-vrednost		0,002		

<sup>1</sup> nepostojeće vrednosti se računaju kao neuspeh terapije

\* Study 7001-G2HP-06-02

\*\* Study 7001-G2HP-07-02

\*\*\* Study MP-1501-02

Pedijatrijska populacija

Procenat promene broja lezija u 12. nedelji za adolescente između 12 i 17 godina, u pojedinačnim studijama i meta-analizama ovih studija su dole prikazani.

### Srednji procenat promene (smanjenje) broja kožnih lezija u 12. nedelji: Adolescenti

Vrsta lezije	Terapija	Studija			Meta-analiza Sve studije <sup>1</sup> (n = 2915)
		G2HP 06 02 (br=800)	G2HP 07 02 (br = 795)	MP1501 02 (br = 1320)	
Inflamatorne	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Klindamicin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Baza/podloga	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Neinflamatorne	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Klindamicin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Baza/podloga	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Ukupno	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Klindamicin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Baza/podloga	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

p-vrednosti iz ANOVA analize varijanse

<sup>1</sup> za poređenje u parovima tretinoina i baze/podloge uzeti su u obzir podaci iz studija 7001-G2HP-06-02 i 7001-G2HP-07-02.

\* p < 0,05

Iako statistički podaci iz ovih studija nisu bili dovoljni da se procene podgrupe i rezultati nisu toliko konzistentni kao u slučaju promena u broju kožnih lezija, oni ukazuju na superiornost kombinovanog proizvoda/leka.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

U otvorenoj studiji sa primenom višestrukih doza, koja je uključivala 12 pacijenata sa umerenim do tešim oblikom akni, perkutana resorpcija tretinoina nakon 14 uzastopnih dnevnih primena sa oko 4 g leka Acnatac



je bila minimalna. Koncentracije tretinoina u plazmi su bile ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ; 1 nanogram/mL) kod 50-92% pacijenata u bilo koje vreme posle primene i bile su blizu LLOQ kod preostalih pacijenata, sa vrednostima od 1,0 do 1,6 nanogram/mL. Koncentracije u plazmi glavnih metabolita tretinoina, su za 13 cis- retinoinsku kiselinu u opsegu od 1,0 do 1,4 nanogram/mL i za 4-okso-13-cis- retinoinsku kiselinu u opsegu od 1,6 do 6,5 nanogram/mL. Koncentracije klindamicina u plazmi generalno nisu premašile 3,5 nanogram/mL sa izuzetkom jednog pacijenta čija koncentracija u plazmi je dostigla 13,1 nanogram/mL.

#### Tretinoin

Tretinoin je prisutan u telu kao metabolit retinola i pokazuje određeni stepen dejstva na stimulaciju rasta, sličan kao vitamin A. Rezultati reprezentativnih dobro-kontrolisanih kliničkih studija pokazuju da dermalno primenjen tretinoin ne povećava koncentraciju retinoiniske kiseline (tretinoina) u plazmi. Nakon jedne topikalne primene radioaktivno obeleženog tretinoina, koncentracija retinoiniske kiseline u krvi se nije promenila u toku 2-48 sati. Dermalna primena pojedinačne doze, ili dugotrajno lečenje formulacijama tretinoina ne menja sistemske nivoe retinoida, koji se održavaju u opsegu prirodnog endogenog nivoa tela.

#### Klindamicin

Klindamicin se u koži konvertuje dejstvom fosfataze, što dovodi do stvaranja aktivnijeg oblika klindamicina. Stoga, proces konverzije klindamicina je odlučujući faktor antimikrobne aktivnosti u slojevima kože nakon dermalne primene klindamicin-fosfata.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Sledeće pretkliničke studije leka Acnatac, klindamicina i tretinoina, potvrđuju bezbednost leka Acnatac.

#### Acnatac

U trinaestonedeljnoj studiji ispitivanja toksičnosti na koži posle primene višestrukih doza kod patuljastih svinja nije bilo toksičnog dejstva, osim male lokalne iritacije (eritema). Dve studije lokalne tolerancije kod kunića su pokazale da lek Acnatac gel nije glavni faktor javljanja iritacije na koži ili očima i pokazano je da nije bio kontaktni senzibilizator kod zamorčića.

U studiji ispitivanja dermalne toksičnosti kod zečeva nije zapažena reproduktivna toksičnost.

#### Klindamicin

Sistemski primenjen klindamicin ne utiče na plodnost, sposobnost razmnožavanja, embrionalni razvoj ili post-natalni razvoj. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja ne ukazuju na mutageni potencijal klindamicina. Klindamicin nije pokazao kancerogeno dejstvo kod miševa tokom dvogodišnje studije koja je uključivala dermalnu primenu 1,2% klindamicin-fosfata i tokom dvogodišnje studije oralne primene kod pacova.

#### Tretinoin

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja ne ukazuju na mutageni potencijal tretinoina. Tretinoin nije pokazao kancerogeno dejstvo kod miševa tokom dvogodišnje studije dermalne primene 0,1% tretinoina (veća jačina od leka Acnatac). Sistemski kancerogeni potencijal nije ispitivan. Oralno primenjen tretinoin je pokazao teratogeno dejstvo kod pacova, miševa, hrčkova, kunića, majmuna i ljudi. Tretinoin značajno utiče na plodnost i prenatalni i postnatalni razvoj. Kod životinja, tretinoin primenjen na koži nije imao teratogeno dejstvo pri dnevnim dozama, koje su bile nekoliko puta veće od preporučenih dnevnih doza kod ljudi i koje su bile prilagođene prema površini tela.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

voda, prečišćena  
glicerol  
karbomeri  
metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)  
polisorbat 80  
dinatrijum-edetat  
limunska kiselina, bezvodna  
butilhidroksitoluen (E321)  
trometamol

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe: 18 meseci

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja: 3 meseca, na temperaturi do 25°C.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.  
Tubu čuvati čvrsto zatvorenu.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je aluminijumska tuba obložena epoksi-fenolnim lakom i zatvorena polietilenskim zatvaračem.  
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tuba sa 30g ili 60g gela i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd-Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Acnatac gel, (10mg/0,25mg)/g, tuba, 1 x 30g: 515-01-04674-19-002.

Acnatac gel, (10mg/0,25mg)/g, tuba, 1 x 60g: 515-01-04675-19-002.

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 24.04.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.01.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2021.