

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält 10 mg (1 %) Clindamycin (als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat) und 0,25 mg (0,025 %) Tretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218): 1,5 mg/g (0,15 %)

Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216): 0,3 mg/g (0,03 %)

Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321): 0,2 mg/g (0,02 %)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
Durchsichtiges gelbes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Acnatac wird zur topischen Behandlung von Acne vulgaris angewendet, wenn Komedonen, Papeln und Pusteln bei Patienten ab 12 Jahren vorhanden sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Substanzen und zur Aknebehandlung sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)**

Einmal täglich vor dem Zubettgehen wird das ganze Gesicht mit einer milden Seife gewaschen und abgetrocknet. Ein erbsengroßes Stück des Arzneimittels wird auf eine Fingerspitze gegeben, auf Kinn, Wangen, Nase und Stirn getupft und dann auf dem ganzen Gesicht vorsichtig eingerieben.

Die Behandlung mit Acnatac sollte ohne sorgfältige Beurteilung die Dauer von 12 Wochen nicht überschreiten. Es ist zu beachten, dass eine therapeutische Besserung möglicherweise erst mehrere Wochen nach Beginn der Behandlung festzustellen ist.

Falls eine Dosis von Acnatac ausgelassen wird, sollte der Patient bis zur nächsten Dosis zur gewohnten Zeit warten. Patienten sollten nicht die doppelte Dosis anwenden, wenn die vorherige Anwendung vergessen wurde.

Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren

Acnatac wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Acnatac bei Kindern nicht belegt sind.

Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acnatac bei Patienten über 65 Jahren ist nicht belegt.

Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion

Angesichts der niedrigen systemischen Exposition gegenüber Clindamycin und Tretinoin nach topischer Verabreichung von Acnatac ist nicht zu erwarten, dass eine mäßige Nieren- oder Leberfunktionsstörung zu einer klinisch bedeutsamen systemischen Exposition führt. Die Serumkonzentrationen von Clindamycin und Tretinoin wurden bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankung nach topischer Verabreichung jedoch nicht untersucht. In schweren Fällen sollte individuell entschieden werden.

Art der Anwendung

Acnatac ist ausschließlich zur äußeren (dermatologischen) Anwendung bestimmt. Die Anwendung von Acnatac an Augen, Augenlidern, Lippen und Nasenlöchern ist zu vermeiden. Nach dem Auftragen sollte sich der Patient die Hände waschen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen

Acnatac darf außerdem nicht angewendet werden:

- Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Clindamycin und/oder Tretinoin oder einen der sonstigen Bestandteile oder Lincomycin (siehe auch Abschnitt 6.1).
- Bei Patienten mit regionaler Enteritis, Colitis ulcerosa oder bekannter Antibiotika-assoziierten Kolitis.
- Bei Patienten mit Hautkrebs in der eigenen oder der Familienvorgeschichte.
- Bei Patienten mit akuten Ekzemen, Rosazea und perioraler Dermatitis in der Vorgeschichte
- Bei Patienten mit pustulären und tiefen zystischen nodulären Akneformen (Acne conglobata und Acne fulminans)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Acnatac ist nicht zur oralen, ophthalmischen, intranasalen oder intravaginalen Anwendung bestimmt.

Acnatac wird nicht zur Behandlung von milder Acne vulgaris empfohlen.

Der Kontakt mit Mund, Augen und Schleimhäuten und offener oder ekzematöser Haut ist zu vermeiden. Die Anwendung an empfindlichen Hautstellen sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen soll mit großen Mengen Wasser gespült werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung einiger anderer topischer Clindamycin-Präparate wurde von Antibiotika-assoziierten Kolitis (auch als *Clostridium difficile*-assoziierte Kolitis oder CDAD bezeichnet) berichtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies bei Acnatac auftritt, da die Plasmaspiegel bestimmt wurden und die perkutane Resorption von Clindamycin klinisch vernachlässigbar ist.

Bei länger anhaltender oder ausgeprägter Diarrhoe oder bei Bauchkrämpfen sollte die Behandlung mit Acnatac sofort abgebrochen werden, da diese Symptome auf eine

Antibiotika-assoziierte Kolitis hinweisen könnten. Es sollten geeignete diagnostische Verfahren wie die Bestimmung von *Clostridium difficile* und Toxin und, falls nötig, eine Koloskopie durchgeführt werden, sowie die Behandlungsmöglichkeiten einer Kolitis in Erwägung gezogen werden.

Die Anwendung von mehr als der empfohlenen Menge oder eine zu häufige Anwendung kann Rötung, Brennen und sonstige Beschwerden auslösen. Bei starker Reizung, insbesondere im Frühstadium der Behandlung, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen oder die Häufigkeit der Anwendung verringert werden.

Acnatac sollte bei Patienten mit Atopie mit Vorsicht verordnet werden.

Acnatac sollte nicht gleichzeitig mit anderen topischen Präparaten (einschließlich Kosmetika) angewendet werden, da es zu Unverträglichkeit und Wechselwirkungen mit Tretinoin kommen kann. Besondere Vorsicht gilt bei der Verwendung von keratolytischen Substanzen wie Schwefel, Salicylsäure, Benzoylperoxid oder Resorcin und chemischen Abrasiva. Falls der Patient mit solchen Präparaten behandelt wurde, muss die Peelingwirkung dieser Mittel erst abklingen, bevor eine Behandlung mit Acnatac begonnen werden kann.

Einige medizinische Reinigungsmittel und Waschlösungen haben eine stark austrocknende Wirkung. Sie sollen nicht bei Patienten angewendet werden, die eine topische Behandlung mit Tretinoin erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Seifen mit Peelingwirkung, Seifen und Kosmetika sowie bei Duftstoffen oder Zitrusextrakten.

Wegen der erhöhten Empfindlichkeit für UV-Strahlung kann es während der Behandlung mit Acnatac Gel zu einer Photosensibilität kommen. Eine Exposition gegenüber Sonnenlicht sollte daher auf ein Minimum beschränkt und geeignete Sonnenschutzmittel mit einem LSF (Lichtschutzfaktor) von mindestens 30 verwendet werden, zusammen mit einem geeigneten schützenden Kleidungsstück (z. B. einem Hut). Höhensonnen oder Sonnenbänke sind während der Behandlung zu vermeiden, und bei Sonnenbrand soll dieses Präparat erst nach dem Abklingen angewendet werden.

Patienten mit beruflich bedingter starker Sonnenlichtexposition und Patienten mit Sonnenlichtempfindlichkeit sollten besonders vorsichtig sein. Bei Auftreten eines Sonnenbrandes ist die Behandlung mit Acnatac solange zu unterbrechen, bis schwere Erytheme und das Abschälen der Haut abgeklungen sind.

Es wurde über gelegentliche gram-negative Follikulitis während der Behandlung mit topischen Clindamycin 1%-Präparaten berichtet. Wenn diese auftritt, sollte die Behandlung mit Acnatac abgebrochen und eine alternative Behandlung begonnen werden.

Die Langzeitanwendung von Clindamycin kann zu einer Resistenz und/oder zum übermäßigen Wachstum von nicht-sensiblen Hautbakterien oder -pilzen führen; dies tritt jedoch nur selten auf.

Es kann zu einer Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika wie Lincomycin oder Erythromycin kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von oralen und topischen Antibiotika sollte vermieden werden, insbesondere bei unterschiedlicher chemischer Struktur.

Die sonstigen Bestandteile Methyl-Parahydroxybenzoat (E218) und Propyl-Parahydroxybenzoat (E216) können allergische Reaktionen (möglicherweise Spätreaktionen) hervorrufen. Der sonstige Bestandteil Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E321) kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete topische Arzneimittel, medizinische Seifen und Hautreinigungsmittel, die eine starke austrocknende Wirkung haben sowie Präparate mit hoher Alkoholkonzentration und Adstringenzen sollten mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden sollte vermieden werden.

In vitro wurde ein Antagonismus zwischen Erythromycin und Clindamycin und ein Synergismus mit Metronidazol nachgewiesen; antagonistische wie synergistische Effekte wurden bei Aminoglykosiden und agonistische Wirkungen wurden bei neuromuskulären Blockern beschrieben.

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten, die Clindamycin zusammen mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Fluideon) erhielten, wurden erhöhte Blutgerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen berichtet.

Die Blutgerinnungswerte sollten daher bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, engmaschig kontrolliert werden.

Tretinoin verursacht eine erhöhte Permeabilität für andere topisch angewendete Arzneimittel.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Acnatac sollte von Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn während der Behandlung sowie bis 1 Monat nach deren Ende eine effektive Schwangerschaftsverhütungsmethode verwendet wird.

Schwangerschaft

Acnatac ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Clindamycin

Bei einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften mit Clindamycinexposition im ersten Trimester zeigten sich keine unerwünschten Wirkungen von Clindamycin auf

die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Clindamycin wirkte in Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen bei Gabe von subkutanen und oralen Clindamycindosen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3).

Tretinoin

Die orale Anwendung von Retinoiden verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird bei topisch verabreichten Retinoiden generell angenommen, dass es aufgrund minimaler dermaler Absorption zu einer niedrigen systemischen Exposition kommt. Es kann jedoch individuelle Faktoren geben (z. B. verletzte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch), die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tretinoin und Clindamycin nach Anwendung von Acnatac in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es wurde berichtet, dass orale und parenterale Verabreichung von Clindamycin zum Übertritt von Clindamycin in die Muttermilch führt. Es ist bekannt, dass oral verabreichte Retinoide und ihre Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Acnatac sollte bei stillenden Frauen daher nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität unter Acnatac vor.

Clindamycin

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen unter Verwendung von subkutanen und oralen Dosen von Clindamycin ergaben keine Hinweise für eine beeinträchtigte Fertilität.

Tretinoin

Systemisch verabreichtes Tretinoin beeinträchtigt die Fertilität erheblich. Zur Fertilität nach topischer Anwendung am Menschen sind nur begrenzte Daten verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung mit Acnatac irgendwelche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb der Organklassen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit aufgelistet (Anzahl der Patienten, bei denen ein Auftreten der Nebenwirkungen zu erwarten ist). Dabei werden die folgenden Kategorien verwendet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Häufigkeitsangaben in klinischen Studien sind:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeit

Endokrine Erkrankungen:

Selten: Hypothyreose

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen:

Selten: Augenreizung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Gastroenteritis, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Akne, trockene Haut, Erythem, Seborrhoe, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag, exfoliativer Hautausschlag, Exfoliation der Haut, Sonnenbrand

Selten: Dermatitis, Herpes simplex, makulöser Ausschlag, Hautblutungen, brennendes Gefühl auf der Haut, Hautdepigmentierung, Hautreizung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Lokale Reaktionen an der Applikationsstelle wie: Brennen, Dermatitis, Trockenheit und Erythem

Selten: Lokale Reaktionen an der Applikationsstelle wie: Reizung, Schwellung, Erosion, Verfärbung, Pruritus, Schuppung, Hitzegefühl, Schmerzen

Kinder und Jugendliche

Der Anteil von Kindern und Jugendlichen (12–17 Jahre) mit arzneimittelspezifischen Nebenwirkungen stimmte mit dem entsprechenden Anteil in der Gesamtpopulation überein. Die Inzidenz von trockener Haut bei Jugendlichen (12–17 Jahre) war geringfügig höher als in der Gesamtpopulation.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Acnatac Gel ist ausschließlich zur topischen Anwendung bestimmt. Bei übermäßiger Verwendung von Acnatac Gel kann es zu ausgeprägter Rötung, Abschälung oder sonstigen Beschwerden kommen. Falls es durch versehentliche oder übereifrige Anwendung zu einem übermäßigen Auftragen kommt, sollte das Gesicht mit einer milden Seife und lauwarmen Wasser vorsichtig abgewaschen werden. Acnatac sollte vor der Wiederaufnahme der Behandlung mehrere Tage lang abgesetzt werden.

Im Fall einer Überdosierung kann topisch appliziertes Clindamycinphosphat aus Acnatac in einer Menge resorbiert werden, die ausreichend ist, um systemische Wirkungen auszulösen. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe können auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall eines versehentlichen Verschluckens soll die Behandlung symptomorientiert erfolgen. Es sind dieselben Nebenwirkungen zu erwarten wie unter Clindamycin (wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) und Tretinoin (wie Teratogenese bei Frauen im gebärfähigen Alter). In solchen Fällen sollen Acnatac Gel abgesetzt werden und bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel zur topischen Anwendung; Clindamycin, Kombinationen
ATC-Code: D10AF51

Acnatac kombiniert zwei Wirkstoffe, die über unterschiedliche Wirkmechanismen verfügen (siehe unten).

Clindamycin:

Clindamycin ist ein halbsynthetisches Derivat der Muttersubstanz Lincomycin, das durch *Streptomyces lincolnensis* gebildet wird und überwiegend bakteriostatisch wirkt. Clindamycin bindet an die 50S ribosomalen Untereinheiten sensibler Bakterien und verhindert die Verlängerung der Peptidketten durch Störung des Peptidyltransfers, wodurch die bakterielle Proteinsynthese supprimiert wird. Clindamycinphosphat ist *in vitro* inaktiv, durch schnelle *in vivo*-Hydrolyse wird die Substanz jedoch in das antibakteriell wirksame Clindamycin umgewandelt.

Es wurde gezeigt, dass Clindamycin eine *in vitro*-Aktivität gegen *Propionibacterium acnes*, besitzt, einem pathophysiologischen Faktor, der die Entwicklung der Acne vulgaris beeinflusst. Clindamycin besitzt außerdem eine entzündungshemmende Wirkung auf Akneläsionen.

Der Grenzwert für die Untersuchung der Clindamycin-Empfindlichkeit für *P. acnes* als einem Vertreter der gram-positiven Anaerobier beträgt 4 mg/ml (vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST empfohlene Grenzwerte).

Tretinoin:

Topisches Tretinoin besitzt sowohl kome-dolytische als auch entzündungshemmende Eigenschaften. Tretinoin verringert die Kohäsivität der follikulären Epithelzellen, wodurch die Bildung von Mikrokomedonen vermindert wird. Zusätzlich stimuliert Tretinoin die mitotische Aktivität und den erhöhten Zellumsatz des Follikelepithels und führt so zur Austreibung der Komedonen. Die kome-dolytische Aktivität ist mit einer Normalisierung der Desquamation des Follikelepithels verbunden. Tretinoin entfaltet eine entzündungshemmende Wirkung über Toll-Like-Rezeptoren (TLRs).

Eine Kombinationstherapie mit dem in Acnatac Gel enthaltenen Clindamycin und Tretinoin kombiniert nicht nur die Einzelwirkungen der beiden Wirkstoffe, sondern ergänzt sie auch. Es gibt auch Belege in der Literatur, die zeigen, dass Tretinoin bei gemeinsamer Anwendung die Penetration von Clindamycin erhöht. Somit zielt diese Kombinationstherapie auf mehrere pathogene Faktoren ab: gestörte follikuläre Keratinisierung, Proliferation von *P. acnes*, Entzündung und vermehrte Talgbildung.

Klinische Wirksamkeit von Acnatac

Es wurden drei randomisierte, doppelblinde klinische Studien durchgeführt, in die insgesamt 4.550 Patienten mit Acne vulgaris mit sowohl entzündlichen als auch nicht-entzündlichen Läsionen eingeschlossen wurden. Von diesen wurden 1.853 Patienten mit Acnatac Gel, 846 mit Tretinoin, 1.428 mit Clindamycinphosphat und 423 mit Acnatac Gel-Vehikel behandelt.

Es wurden Patienten mit 20–50 entzündlichen Akneläsionen (Papeln und Pusteln) im Gesicht, 20–100 nicht-entzündlichen Akneläsionen (offene und geschlossene Komedonen) im Gesicht, zwei oder weniger Knötchen (definiert als entzündliche Läsion größer oder gleich einem Durchmesser von 5 mm) und ohne Zysten eingeschlossen. Die Läsionen wurden als Baseline und in den Wochen 2, 4, 8 und 12 gezählt.

Die primären Wirksamkeitsmaße der Studien 7001.G2HP-06-02 und 7001.G2HP-07-02 waren: (1) die mittlere prozentuale Änderung gegenüber Baseline in der Anzahl der entzündlichen Läsionen in Woche 12, (2) die mittlere prozentuale Änderung gegenüber Baseline in der Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen in Woche 12, (3) die mittlere prozentuale Änderung gegenüber Baseline in der Gesamtzahl der Läsionen in Woche 12 und (4) der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 12 frei oder nahezu frei von Läsionen waren, was anhand eines Evaluations-

tor's Global Severity Score (EGSS) beurteilt wurde. Auf eine Überlegenheit gegenüber den Monotherapien wurde geschlossen, wenn zwei von drei Variablen der Läsionszahl und die dichotomisierten EGSS signifikant waren.

Die Behandlung wurde einmal täglich über 12 Wochen durchgeführt, in Woche 12 wurden die Patienten beurteilt und die Läsionen gezählt.

Die Studien 7001.G2HP-06-02 und 7001.G2HP-07-02 verglichen Acnatac mit beiden Monotherapien (Clindamycinphosphat 1,2 % Gel und Tretinoin 0,025 % Gel) und Vehikel unter Verwendung eines doppelblinden Behandlungsschemas. Die dritte klinische Studie (MP1501-02) diente dem Vergleich von Acnatac mit Clindamycin alleine.

Aufgrund der schiefen Verteilung wird die prozentuale Änderung der Läsionszahl in den folgenden Tabellen 1 und 2 als mediane prozentuale Änderung aufgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die prozentuale Änderung der Anzahl der Läsionen in Woche 12 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in den einzelnen Studien und in der Metaanalyse dieser Studien ist in Tabelle 3 auf Seite 4 aufgeführt.

Obwohl die Studien nicht genügend Power für die Subgruppen besaßen und die Ergebnisse nicht so einheitlich sind wie für die Veränderungen der Läsionszahl, erbringen sie ebenfalls den Nachweis für die Überlegenheit des Kombinationspräparats.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer offenen Studie mit Mehrfachdosierung, in der 12 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Acne behandelt wurden, war die perkutane Resorption von Tretinoin nach 14 aufeinander folgenden täglichen Applikationen von ca. 4 g Acnatac minimal. Die

Tabelle 1 Mediane prozentuale Änderung (Verringerung) der Anzahl der Läsionen in Woche 12

Läsionstyp	Behandlung	Studie			Metaanalyse
		G2HP-06-02 (n = 1.252)	G2HP-07-02 (n = 1.288)	MP1501-02 (n = 2.010)	Alle Studien ¹ (n = 4.550)
Entzündlich	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamycin	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoin	42,9*	50,0*	k.A.	46,4*
	Vehikel	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
Nicht-entzündlich	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamycin	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoin	36,2*	40,0	k.A.	37,3*
	Vehikel	23,0*	24,2*	k.A.	23,9*
Gesamt	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamycin	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoin	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Vehikel	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

p-Werte aus ANOVA mit ranggeordneten Variablen

¹ für einen paarweisen Vergleich vs. Tretinoin und Vehikel wurden Daten aus den Studien 7001-G2HP-06-02 und 7001-G2HP-07-02 berücksichtigt.

* p ≤ 0,05

Tabelle 2 Globaler Schweregrad in Woche 12 – dargestellt als dichotomisierte Werte

	Acnatac	Clindamycin	Tretinoin	Vehikel
ITT – rein oder fast rein*				
Erfolg	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Versagen ¹	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Gesamt	420	208	417	207
p-Wert		0,147	0,037	< 0,001
ITT – rein oder fast rein**				
Erfolg	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Versagen ¹	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Gesamt	425	218	429	216
p-Wert		0,122	0,001	< 0,001
ITT – rein, fast rein oder Verbesserung um mindestens 2 Grad***				
Erfolg	381 (38%)	318 (32%)		
Versagen ¹	627 (62%)	684 (68%)		
Gesamt	1008	1002		
p-Wert		0,002		

¹ fehlende Werte wurden als Therapieversager gerechnet

* Studie 7001-G2HP-06-02

** Studie 7001-G2HP-07-02

*** Studie MP-1501-02

Tabelle 3 Mediane prozentuale Änderung (Abnahme) der Anzahl der Läsionen in Woche 12: Jugendliche

Läsionstyp	Behandlung	Studie			Metaanalyse
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Alle Studien ¹ (n = 2.915)
Entzündlich	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamycin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	k.A.	40,7*
	Vehikel	16,7*	25,4*	k.A.	21,4*
Nicht-entzündlich	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamycin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	k.A.	32,8*
	Vehikel	13,5*	13,7*	k.A.	13,5*
Gesamt	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamycin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoin	31,9*	38,1*	k.A.	35,6*
	Vehikel	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*

p-Werte aus ANOVA mit ranggeordneten Variablen

¹ für einen paarweisen Vergleich vs. Tretinoin und Vehikel wurden Daten aus den Studien 7001-G2HP-06-02 und 7001-G2HP-07-02 berücksichtigt.

* p ≤ 0,05

Plasmakonzentrationen von Tretinoin lagen bei 50 bis 92 % der Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach der Verabreichung unter der unteren Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) und bei den übrigen Patienten mit Werten zwischen 1,0 und 1,6 ng/ml in der Nähe der LLOQ. Die Plasmakonzentrationen der Hauptmetaboliten von Tretinoin, 13-cis-Retinsäure und 4-oxo-13-cis-Retinsäure, betrugen 1,0 bis 1,4 ng/ml bzw. 1,6 bis 6,5 ng/ml. Die Plasmakonzentrationen von Clindamycin lagen im Allgemeinen nicht über 3,5 ng/ml, mit Ausnahme eines Patienten, dessen Plasmakonzentration 13,1 ng/ml erreichte.

Tretinoin

Tretinoin kommt im Körper als Metabolit von Retinol vor und zeigt zu einem gewissen Grad wachstumsfördernde Vitamin A-Wirkung. Repräsentative, gut kontrollierte klinische Studien ergaben, dass topisch verabreichtes Tretinoin den Plasma-Spiegel von All-trans-Retinsäure (Tretinoin) nicht erhöht. Nach einmaliger topischer Applikation von radioaktiv markiertem Tretinoin war die Blutkonzentration von Retinsäure in einem Zeitraum von 2–48 Stunden unverändert. Weder die Einzelgabe noch die Langzeitbehandlung mit topischen Tretinoin-Formulierungen verändern die systemischen Reti-

noidspiegel, die im Bereich der natürlichen endogenen Spiegel des Körpers bleiben.

Clindamycin

Clindamycinphosphat wird in der Haut durch Phosphatasen in die stärker wirksame Form von Clindamycin umgewandelt. Die Umwandlung zu Clindamycin ist daher ein entscheidender Faktor für die antimikrobielle Wirkung in den Hautschichten nach topischer Anwendung von Clindamycinphosphat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die folgenden präklinischen Studien mit Acnatac, Clindamycin und Tretinoin untermauern die Sicherheit von Acnatac.

Acnatac

Eine 13-wöchige dermale Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung bei Minschweinen zeigte abgesehen von einer leichten lokalen Reizung (Erythem) keine toxischen Wirkungen. In zwei lokalen Verträglichkeitsstudien an Kaninchen erwies sich Acnatac Gel als nicht primär haut- oder augenreizend, und es zeigte sich keine kontaktsensibilisierende Wirkung bei Meeresschweinen.

In einer dermalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen wurde keine Reproduktionstoxizität festgestellt.

Clindamycin

Systemisch verabreichtes Clindamycin beeinträchtigt nicht die Fertilität, die Paarungsfähigkeit, die embryonale Entwicklung oder die postnatale Entwicklung. *In-vitro*- und *in-vivo*-Studien zeigten kein mutagenes Potenzial von Clindamycin. Clindamycin war bei Mäusen in einer 2-jährigen Hautstudie mit 1,2%igem Clindamycinphosphat und in einer 2-jährigen oralen Studie an Ratten nicht karzinogen.

Tretinoin

In-vitro- und *in-vivo*-Studien zeigten kein mutagenes Potenzial von Tretinoin. Tretinoin war bei Mäusen in einer 2-jährigen Hautstudie mit 0,1%igem Tretinoin (in höherer Stärke als Acnatac) nicht karzinogen. Das systemische karzinogene Potenzial wurde nicht untersucht. Orales Tretinoin war teratogen bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Affen und Menschen. Es beeinträchtigt die Fertilität und die peri-/postnatale Entwicklung erheblich. Bei Tieren war dermal appliziertes Tretinoin nicht teratogen in Tagesdosen, die mehrfach höher waren als die für den Menschen empfohlene Tagesdosis bezogen auf die Körperoberfläche.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

gereinigtes Wasser
Glycerol
Carbomer 981
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Polysorbat 80
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Citronensäure
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E321)
Trometamol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Tube gut verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packungsgrößen sind 30 g und 60 g.

Beide Packungen enthalten eine Aluminiumtube mit Epoxyphenol-Innenlack und einer Verschlusskappe aus Polyethylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Telefon (06172) 888-01
Telefax (06172) 888-27 40
Email: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85210.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.06.2013 / 29.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt