1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 10 mg (1%) κλινδαμυκίνης (ως φωσφορική κλινδαμυκίνη) και 0,25 mg (0,025%) τρετινοΐνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (Ε 218): 1,5 mg/g (0,15%)
Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (Ε216): 0,3 mg/g (0,03%)
Βουτυλο υδροξυτολουόλιο (Ε321): 0,2 mg/g (0,02%)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη
Διαφανής κίτρινη γέλη

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Acnatac ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία της κοινής ακμής όταν εμφανίζονται φαγέσωρες, βλατίδες και φλύκταινες σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων και τη θεραπεία της ακμής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας ≥ 12 ετών)
Μια φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση πρέπει να πλένεται ολόκληρο το πρόσωπο με ήπιο σαπούνι και να στεγνώνεται. Πρέπει να εξωθείται μια ποσότητα γέλης μεγέθους μπιζελιού στο ακροδάκτυλο και να τοποθετείται κατά τόπους στο πηγούνι, στα μάγουλα, στη μύτη, και στο μέτωπο, ενώ στη συνέχεια να απλώνεται απαλά σε όλο το πρόσωπο.

Η θεραπεία με Acnatac δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες συνεχόμενης χρήσης χωρίς προσεκτική αξιολόγηση. Πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να μην παρατηρηθεί βελτίωση για αρκετές εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης του Acnatac, ο ασθενής πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που ξέχασαν.

Χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών
Δεν συνιστάται η χρήση του Acnatac σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Acnatac στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρήση σε Ηλικιωμένους (ηλικίας >65 ετών)
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Acnatac σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία
Λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή συστηματική έκθεση στην κλινδαμυκίνη και την τρετινοΐνη μετά από τοπική χορήγηση του Acnatac, η μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική συστηματική έκθεση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της κλινδαμυκίνης και της τρετινοΐνης στον ορό δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο μετά από τοπική χορήγηση. Σε βαριές περιπτώσεις κρίνεται σκόπιμη η λήψη αποφάσεων σε εξατομικευμένο επίπεδο.

Τρόπος χορήγησης
Το Acnatac ενδείκνυται μόνο για εξωτερική χρήση (δερματολογική). Κατά την εφαρμογή του Acnatac θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, τα βλέφαρα, τα χείλη και τα ρουθούνια. Μετά την εφαρμογή ο ασθενής πρέπει να πλένει τα χέρια.

4.3 Αντενδείξεις

Το Acnatac αντενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες κλινδαμυκίνη ή/και τρετινοΐνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή τη λινκομυκίνη (βλ. επίσης Παράγραφο 6.1).
- Σε ασθενείς με τμηματική εντερίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, ή ιστορικό κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά.
- Σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του δέρματος.
- Σε ασθενείς με ιστορικό οξέος εκζέματος, ροδόχρους ακμής και περιστοματικής δερματίτιδας.
- Σε ασθενείς με μορφές φλυκταινώδους και οζώδους κυστικής ακμής με εν τω βάθει βλάβες (συρρέουσα και κεραυνοβόλος ακμή).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Acnatac δεν προορίζεται για χρήση από του στόματος, οφθαλμική, ενδορρινική ή ενδοκολπική χρήση.

Το Acnatac δεν συνιστάται στη θεραπεία της ήπιας κοινής ακμής.

Το Acnatac δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το στόμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους και με τραυματισμένο ή εκζεματώδες δέρμα. Η εφαρμογή σε ευαίσθητες περιοχές του δέρματος πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε την περιοχή με άφθονο νερό.

Κολίτιδα από αντιβιοτικά (επίσης γνωστή ως κολίτιδα από *Clostridium difficile* ή *CDAD*) έχει αναφερθεί με τη χρήση ορισμένων άλλων τοπικών προϊόντων κλινδαμυκίνης. Αυτό δεν ενδέχεται να εμφανισθεί με το Acnatac, καθώς τα επίπεδα στο πλάσμα έχουν προσδιοριστεί και η διαδερμική απορρόφηση της κλινδαμυκίνης είναι κλινικά ασήμαντη.

Εάν παρατηρηθεί παρατεταμένη ή σημαντική διάρροια ή ο ασθενής υποφέρει από κοιλιακές κράμπες, η θεραπεία με Acnatac πρέπει να διακόπτεται αμέσως, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά. Πρέπει να εφαρμοσθούν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι, όπως ο προσδιορισμός του Clostridium difficile και της τοξίνης και αν χρειαστεί, να πραγματοποιηθεί κολονοσκόπηση και να εξετασθούν θεραπευτικές επιλογές για την κολίτιδα.

Η χρήση μεγαλύτερης ποσότητας από τη συνιστώμενη ή η πολύ συχνή εφαρμογή μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, αίσθημα νυγμών και δυσφορία. Σε περίπτωση έντονου ερεθισμού, ιδιαίτερα στο αρχικό στάδιο της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να διακόπτουν προσωρινά ή να μειώνουν τη συχνότητα εφαρμογής του προϊόντος.

Το Acnatac πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ατοπικά άτομα.

Το Acnatac δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα τοπικά σκευάσματα (περιλαμβανομένων των καλλυντικών προϊόντων) εξαιτίας πιθανής ασυμβατότητας και αλληλεπίδρασης με την τρετινοΐνη. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση κερατολυτικών παραγόντων όπως το θείο, το σαλικυλικό οξύ, το υπεροξείδιο του βενζολίου ή τη ρεσορκινόλη και χημικών ερεθιστικών. Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε θεραπεία με σκευάσματα αυτού του είδους, η επίδραση των απολεπιστικών παραγόντων πρέπει να υποχωρήσει πριν από την έναρξη της θεραπείας με Acnatac.

Ορισμένα φαρμακευτικά καθαριστικά και απολεπιστικά διαλύματα έχουν ισχυρή ξηραντική επίδραση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν τοπική θεραπεία με τρετινοΐνη. Τα σαπούνια απολέπισης, τα σαπούνια και τα καλλυντικά καθώς επίσης τα αρωματικά έλαια ή το μοσχολέμονο (lime) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία, μπορεί να εκδηλωθεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γέλη Acnatac. Η έκθεση στον ήλιο πρέπει επομένως να ελαχιστοποιείται και να χρησιμοποιούνται κατάλληλα αντηλιακά προϊόντα με SPF (Δείκτη Αντηλιακής Προστασίας) τουλάχιστον 30, σε συνδυασμό με κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό (π.χ. καπέλο). Η χρήση λυχνιών υπεριώδους ακτινοβολίας ή συσκευών τεχνητού μαυρίσματος θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι ασθενείς με ηλιακό έγκαυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το προϊόν μέχρι να αναρρώσουν.

Οι ασθενείς που μπορεί να απαιτείται η σημαντικού βαθμού έκθεσή τους στον ήλιο εξαιτίας της επαγγελματικής τους απασχόλησης και εκείνοι με εγγενή ευαισθησία στο ηλιακό φως πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα. Εάν εμφανισθεί ηλιακό έγκαυμα, διακόψτε τη θεραπεία με Acnatac μέχρι να υποχωρήσει το έντονο ερύθημα και η απολέπιση.

Έχει αναφερθεί περιστασιακά gram-αρνητική θυλακίτιδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοπικά προϊόντα κλινδαμυκίνης 1%. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με Acnatac και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η μακροχρόνια χρήση κλινδαμυκίνης μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη αντοχής ή/και υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροβίων ή μυκήτων, αν και αυτό συμβαίνει σπάνια.
Διασταυρούμενη αντοχή μπορεί να παρατηρηθεί με άλλα αντιβιοτικά όπως η λινκομυκίνη ή η ερυθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση αντιβιοτικών από του στόματος ή για τοπική χρήση, ιδίως εάν έχουν διαφορετική χημική δομή.

Τα έκδοχα παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (Ε218) και παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (Ε216) μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς όψιμες). Το έκδοχο βουτυλο υδροξυτολουόλιο (Ε321) μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής), ή ερεθισμό στα μάτια και τους βλεννογόνους υμένες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η εκ παραλλήλου χρήση τοπικών φαρμάκων καθώς επίσης φαρμακευτικών σαπουνιών και καθαριστικών με ισχυρή ξηραντική επίδραση και προϊόντων με υψηλές συγκεντρώσεις αλκοόλης καθώς και στυπτικών παραγόντων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η εκ παραλλήλου θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να αποφεύγεται.

In vitro, έχει καταδειχθεί ανταγωνισμός μεταξύ ερυθρομυκίνης και κλινδαμυκίνης, έχει παρουσιαστεί συνεργική δράση με τη μετρονιδαζόλη, έχουν παρατηρηθεί και ανταγωνιστική και συνεργική δράση με τις αμινογλυκοσίδες και έχει περιγραφεί αγωνιστική δράση με παράγοντες που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ
Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες συσσώρευσης (PT/INR) και/ή αιμορραγία, σε ασθενείς υπό θεραπεία με κλινδαμυκίνη σε συνδυασμό με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη και φλουινδιόνη). Ως εκ τούτου, οι δοκιμασίες συσσώρευσης πρέπει να παρακολουθούνται συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Η τρετινοΐνη προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας για άλλους τοπικά εφαρμοζόμενους φαρμακευτικούς παράγοντες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Acnatac πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνον εφόσον χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Acnatac σε έγκυες γυναίκες. Το Acnatac δεν προκάλεσε αναπαραγωγική τοξικότητα σε μια μελέτη τοπικής εφαρμογής για την αναπτυξιακή τοξικότητα σε κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Κλινδαμυκίνη
Τα δεδομένα από περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν στην κλινδαμυκίνη κατά το πρώτο τρίμηνο δεν καταδεικνύουν ανεπιθύμητες επιδράσεις της κλινδαμυκίνης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογέννητου παιδιού. Η κλινδαμυκίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς, χρησιμοποιώντας υποδόριες και από του στόματος χορηγούμενες δόσεις κλινδαμυκίνης (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρετινοΐνη
Η τρετινοΐνη είναι ευρέως γνωστή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο μετά από τη συστηματική χορήγηση, ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την τοπική χορήγηση σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Οι από του στόματος χορηγούμενες δόσεις τρετινοΐνης έχουν τερατογόνο δράση σε ζώα και υπάρχουν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας από μελέτες με εφαρμογή της τρετινοΐνης στο δέρμα (βλ. παράγραφο 5.3). **Το Acnatac δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, και σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες.**

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η τρετινοΐνη και η κλινδαμυκίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα μετά τη χρήση του Acnatac. Έχει αναφερθεί ότι η από του στόματος και παρεντερική χορήγηση κλινδαμυκίνης μπορεί να επιφέρει την εμφάνιση της κλινδαμυκίνης στο μητρικό γάλα. Είναι γνωστό ότι τα χορηγούμενα από του στόματος ρετινοειδή και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. **Κατά συνέπεια, το Acnatac δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν.**

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με Acnatac.

Κλινδαμυκίνη
Δεν υπήρξαν ενδείξεις μείωσης της γονιμότητας σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς με υποδορίως και από του στόματος χορηγούμενες δόσεις κλινδαμυκίνης.

Τρετινοΐνη

Η συστηματικώς χορηγούμενη τρετινοΐνη έχει σημαντικές επιδράσεις στη γονιμότητα. Τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τη γονιμότητα μετά την τοπική χορήγηση στον άνθρωπο είναι περιορισμένα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν θεωρείται πιθανή η οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας με Acnatac στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εντός των οργανικών συστημάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα (αριθμός ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν την ανεπιθύμητη ενέργεια), με τη χρήση των ακόλουθων κατηγοριών:

Πολύ συχνές (≥1/10)
Συχνές (≥1/100 έως <1/10)
Όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100)
Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)
Πολύ σπάνιες (<1/10.000)
Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι αναφερόμενες συχνότητες στις κλινικές μελέτες είναι οι εξής:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:
Σπάνιες: Υπερευαισθησία

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:
Σπάνιες: Υποθυρεοειδισμός

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:
Σπάνιες: Κεφαλαλγία

Οφθαλμικές διαταραχές:
Σπάνιες: Ερεθισμός των οφθαλμών

Διαταραχές του γαστρεντερικού:
Σπάνιες: Γαστρεντερίτιδα, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:
Όχι συχνές: Ακμή, ξηροδερμία, ερύθημα, σμηγματόρροια, αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνησμός, εξάνθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, ηλιακό έγκαυμα
Σπάνιες: Δερματίτιδα, απλός έρπης, κηλιδώδες εξάνθημα, αιμορραγία του δέρματος, αίσθημα καύσου του δέρματος, αποχρωματισμός του δέρματος, ερεθισμός του δέρματος.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:
Όχι συχνές: Αντίδραση της θέσης εφαρμογής, αίσθημα καύσου της θέσης εφαρμογής, δερματίτιδα της θέσης εφαρμογής, ξηρότητα της θέσης εφαρμογής, ερύθημα της θέσης εφαρμογής.
Σπάνιες: Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής, οίδημα της θέσης εφαρμογής, διάβρωση της θέσης εφαρμογής, αποχρωματισμός της θέσης εφαρμογής, κνησμός της θέσης εφαρμογής, αποφολίδωση της θέσης εφαρμογής, αίσθημα θερμότητας, πόνος

Παιδιατρικός πληθυσμός
Το ποσοστό των παιδιατρικών ασθενών (12-17 ετών) που ανέφεραν μια συγκεκριμένη σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν σύμφωνο με εκείνο που αναφέρθηκε στο συνολικό πληθυσμό. Η συχνότητα της ξηροδερμίας στον πληθυσμό των εφήβων (12-17 ετών) ήταν ελαφρώς υψηλότερη στις κλινικές μελέτες σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η γέλη Acnatac προορίζεται μόνο για τοπική χρήση. Εάν εφαρμοσθεί υπερβολική ποσότητα γέλης Acnatac, μπορεί να εκδηλωθεί έντονη ερυθρότητα, απολέπιση ή ενόχληση. Εάν εφαρμοσθεί υπερβολική ποσότητα ακούσια ή από υπερβάλλοντα ζήλο, συνιστάται πλύσιμο του προσώπου με ήπιο σαπούνι και χλιαρό νερό. Το Acnatac πρέπει να διακοπεί για αρκετές ημέρες πριν την επανέναρξη της θεραπείας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η τοπικά εφαρμοζόμενη φωσφορική κλινδαμυκίνη από το Acnatac μπορεί να απορροφηθεί σε ποσότητες επαρκείς για την πρόκληση συστηματικών αντιδράσεων. Μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό περιλαμβανομένων κοιλιακού άλγους, ναυτίας, εμέτου και διάρροιας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Αναμένεται να εκδηλωθούν οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναμένονται από την κλινδαμυκίνη (δηλ., κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια) και την τρετινοΐνη (περιλαμβανομένης της τερατογένεσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η διακοπή της γέλης Acnatac και η διενέργεια εξέτασης εγκυμοσύνης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκευάσματα κατά της Ακμής για Τοπική Χρήση, κλινδαμυκίνη, συνδυασμοί
Κωδικός ATC: D10AF51

Το Acnatac είναι συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (βλ. παρακάτω).

Κλινδαμυκίνη
Η κλινδαμυκίνη είναι ημισυνθετικό παράγωγο της μητρικής ένωσης λινκομυκίνης, η οποία παράγεται

από τον *Streptomyces lincolnensis* και έχει κατά κύριο λόγο βακτηριοστατική δράση. Η κλινδαμυκίνη προσδένεται στις 50S ριβοσωμικές υπομονάδες ευαίσθητων βακτηρίων και αναστέλλει την επιμήκυνση των πεπτιδικών αλυσίδων, μέσω παρέμβασης στη δράση της πεπτιδυλο-τρανσφεράσης, με αποτέλεσμα την καταστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης. Μολονότι η φωσφορική κλινδαμυκίνη είναι αδρανής *in-vitro*, η ταχεία *in-vivo* υδρόλυση μετατρέπει αυτή την ένωση σε κλινδαμυκίνη με ενεργό αντιβακτηριακή δράση.
Έχει αποδειχθεί ότι *in vitro* η κλινδαμυκίνη διαθέτει δράση έναντι του *Propionibacterium acnes*, ενός παθοφυσιολογικού παράγοντα που επηρεάζει την ανάπτυξη της κοινής ακμής. Η κλινδαμυκίνη ασκεί επίσης αντιφλεγμονώδη επίδραση στις βλάβες της κοινής ακμής.
Το όριο ευαισθησίας για την κλινδαμυκίνη είναι 4 mg/ml για το P. acnes ως αντιπροσωπευτικό είδος των Gram-θετικών αναερόβιων βακτηρίων (όρια ευαισθησίας που συνιστώνται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Ελέγχων Ευαισθησίας στα Αντιμικροβιακά - EUCAST).

Τρετινοΐνη
Η τοπική τρετινοΐνη έχει φαγεσωρολυτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η τρετινοΐνη μειώνει τη συνεκτικότητα των θυλακιωδών επιθηλιακών κυττάρων οδηγώντας σε μειωμένο σχηματισμό μικροφαγεσώρων. Επιπρόσθετα, η τρετινοΐνη διεγείρει τη μιτωτική δραστηριότητα και την αυξημένη ανανέωση των θυλακιωδών επιθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας εξώθηση των φαγεσώρων. Η κερατολυτική δραστηριότητα σχετίζεται με την ομαλοποίηση της αποφολίδωσης (απόπτωσης) των θυλακιωδών επιθηλιακών κυττάρων. Η τρετινοΐνη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της καταστολής των υποδοχέων τύπου Toll (Toll-Like Receptors, TLRs).

Η θεραπεία συνδυασμού κλινδαμυκίνης και τρετινοΐνης, όπως στη γέλη Acnatac, δεν συνδυάζει μόνο τις μεμονωμένες δράσεις και των δύο δραστικών παραγόντων, αλλά συμπληρώνει επίσης τις συγκεκριμένες δράσεις τους. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι όταν εφαρμόζονται μαζί, η τρετινοΐνη αυξάνει την διείσδυση της κλινδαμυκίνης. Με αυτόν τον τρόπο, αυτή η θεραπεία συνδυασμού στοχεύει πολλαπλούς παθογόνους παράγοντες: μη φυσιολογική κερατινοποίηση των θυλακιωδών κυττάρων, πολλαπλασιασμός του P.acnes, φλεγμονή και αυξημένη παραγωγή σμήγματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα του Acnatac
Πραγματοποιήθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 4550 ασθενείς με κοινή ακμή με φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις βλάβες. Από αυτούς, 1853 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γέλη Acnatac, 846 με τρετινοΐνη, 1428 με φωσφορική κλινδαμυκίνη και 423 με έκδοχο γέλης Acnatac.
Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με 20-50 φλεγμονώδεις βλάβες της ακμής στο πρόσωπο (βλατίδες και φλύκταινες), 20-100 μη φλεγμονώδεις βλάβες της ακμής στο πρόσωπο (ανοικτοί και κλειστοί φαγέσωρες), δύο ή λιγότερα οζίδια (οριζόμενα ως φλεγμονώδη βλάβη διαμέτρου ≥ 5 mm) και χωρίς κύστεις. Καταμέτρηση των βλαβών πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη και στις εβδομάδες 2, 4, 8 και 12.
Οι πρωτεύουσες μετρήσεις αποτελεσματικότητας για τις μελέτες 7001.G2HP-06-02 και 7001.G2HP-07-02 ήταν (1) μέση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των φλεγμονωδών βλαβών από την έναρξη στην Εβδομάδα 12, (2) μέση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των μη φλεγμονωδών βλαβών από την έναρξη στην Εβδομάδα 12, (3) μέση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των συνολικών βλαβών από την έναρξη στην Εβδομάδα 12 και (4) το ποσοστό των ασθενών με πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποδρομή στην Εβδομάδα 12 βάσει της Κλίμακας Σφαιρικής Αξιολόγησης της Βαρύτητας (Evaluator’s Global Severity Score, EGSS). Υπεροχή έναντι των μονοθεραπειών συναγόταν εάν οι δύο από τις τρεις μεταβλητές του αριθμού των βλαβών και οι διχοτομικές τιμές του δείκτη EGSS ήταν σημαντικές.
Η θεραπεία εφαρμοζόταν μια φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες και η αξιολόγηση των ασθενών και καταμέτρηση των βλαβών πραγματοποιήθηκε την εβδομάδα 12.

Οι μελέτες 7001.G2HP-06-02 και 7001.G2HP-07-02 συνέκριναν το Acnatac με τις δύο μονοθεραπείες (γέλη φωσφορικής κλινδαμυκίνης 1,2% και γέλη τρετινοΐνης 0,025%) και το έκδοχο χρησιμοποιώντας ένα διπλά-τυφλό σχήμα θεραπείας. Η τρίτη κλινική μελέτη (MP1501-02) πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση του Acnatac με τη μονοθεραπεία κλινδαμυκίνης.

Η κατανομή της ποσοστιαίας μεταβολής στον αριθμό των βλαβών ήταν ασύμμετρη, επομένως στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζεται η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή.

Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή (μείωση) στον αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12

Τύπος βλάβης	**Θεραπεία**	**Μελέτη G2HP_06_02 (n=1252)**	**G2HP_07_02 (n=1288)**	**MP1501_02 (n=2010)**	**Μετα-ανάλυση Όλες οι μελέτες[1] (n=4550)**
Φλεγμονώδης	**Acnatac**	52,6	61,3	70,0	65,2
	Κλινδαμυκίνη	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Τρετινοΐνη	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	Έκδοχο	25,0*	38,9*	n.a	32,3*
Μη φλεγμονώδης	**Acnatac**	43,8	42,3	57,6	51,6
	Κλινδαμυκίνη	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Τρετινοΐνη	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	Έκδοχο	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
Σύνολο	**Acnatac**	46,3	48,4	62,0	54,5
	Κλινδαμυκίνη	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Τρετινοΐνη	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	Έκδοχο	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

τιμές p από διατεταγμένη ANOVA

[1] για τη σύγκριση κατά ζεύγη έναντι Τρετινοΐνης και Εκδόχου ελήφθησαν υπόψη τα δεδομένα από τις μελέτες 7001-G2HP-06-02 και 7001-G2HP-07-02.

* $p \leq 0,05$

Κλίμακα Σφαιρικής Αξιολόγησης της Βαρύτητας την Εβδομάδα 12 – παρουσιάζεται ως διχοτομικές τιμές

	Acnatac	Κλινδαμυκίνη	Τρετινοΐνη	Έκδοχο
Πληθυσμός ITT με πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποδρομή*				
Επιτυχής έκβαση	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Ανεπιτυχής έκβαση	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Σύνολο	420	208	417	207
Τιμή P		0,147	0,037	<0,001
Πληθυσμός ITT με πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποδρομή **				
Επιτυχής έκβαση	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Ανεπιτυχής έκβαση	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Σύνολο	425	218	429	216
Τιμή P		0,122	0,001	<0,001
ITT πληθυσμός με πλήρη αποδρομή, σχεδόν πλήρη ή				

τουλάχιστον βελτίωση 2 βαθμών***		
Επιτυχής έκβαση	381 (38%)	318 (32%)
Ανεπιτυχής έκβαση	627 (62%)	684 (68%)
Σύνολο	1008	1002
Τιμή P		0,002

[1] οι ελλείπουσες τιμές αποδόθηκαν ως αποτυχίες
*** Μελέτη 7001-G2HP-06-02**
**** Μελέτη 7001-G2HP-07-02**
***** Μελέτη MP-1501-02**

Παιδιατρικός Πληθυσμός
Η ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12 για εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών στις επιμέρους μελέτες και η μετανάλυση αυτών των μελετών παρατίθενται παρακάτω.

Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή (μείωση) στον αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12: Έφηβοι

Τύπος βλάβης	**Θεραπεία**	**Μελέτη G2HP_06_02 (n = 800)**	**G2HP_07_02 (n = 795)**	**MP1501_02 (n = 1320)**	**Μετανάλυση Όλες οι μελέτες[1] (n = 2915)**
Φλεγμονώδης	**Acnatac**	50,0	56,2	66,7	62,5
	Κλινδαμυκίνη	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Τρετινοΐνη	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Έκδοχο	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Μη φλεγμονώδης	**Acnatac**	43,4	40,2	55,6	50,0
	Κλινδαμυκίνη	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Τρετινοΐνη	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Έκδοχο	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Σύνολο	**Acnatac**	42,0	44,8	59,4	52,5
	Κλινδαμυκίνη	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Τρετινοΐνη	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Έκδοχο	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

τιμές p από διατεταγμένη ANOVA
[1] για τη σύγκριση κατά ζεύγη έναντι Τρετινοΐνης και Εκδόχου ελήφθησαν υπόψη τα δεδομένα από τις μελέτες 7001-G2HP-06-02 και 7001-G2HP-07-02.
* $p \leq 0,05$

Μολονότι οι μελέτες δεν είχαν ισχύ για τις υποομάδες και τα αποτελέσματα δεν είναι σύμφωνα ως προς τις μεταβολές του αριθμού των βλαβών, παρέχουν επίσης στοιχεία για υπεροχή (ανωτερότητα) του προϊόντος συνδυασμού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μια ανοικτή, πολλαπλής δόσης μελέτη στην οποία έλαβαν θεραπεία 12 συμμετέχοντες με μέτρια έως βαριά μορφή ακμής, η διαδερμική απορρόφηση της τρετινοΐνης μετά από 14 συνεχόμενες καθημερινές εφαρμογές περίπου 4 g Acnatac ήταν ελάχιστη. Οι συγκεντρώσεις της τρετινοΐνης στο πλάσμα ήταν κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (Lower Limit of Quantitation (LLOQ), 1 ng/mL) στο 50% έως 92% των συμμετεχόντων σε οποιοδήποτε δεδομένο χρονικό σημείο ακολούθως της χορήγησης και ήταν σχεδόν στο LLOQ στους υπόλοιπους συμμετέχοντες, με τιμές που κυμαίνονταν από 1,0 έως 1,6 ng/mL. Οι συγκεντρώσεις των κύριων μεταβολιτών της τρετινοΐνης στο πλάσμα, του 13-cis-ρετινοϊκού οξέος και του 4-οξο-13-cis-ρετινοϊκού οξέος, κυμαίνονταν από 1,0 έως

1,4 ng/mL και από 1,6 έως 6,5 ng/mL, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις της κλινδαμυκίνης στο πλάσμα δεν ξεπέρασαν σε γενικές γραμμές τα 3,5 ng/mL, με εξαίρεση έναν συμμετέχοντα του οποίου οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα προσέγγισαν τα 13,1 ng/mL.

Τρετινοΐνη
Η τρετινοΐνη απαντάται στον οργανισμό ως φυσικός μεταβολίτης της ρετινόλης, και παρουσιάζει ως ένα βαθμό τη δράση της βιταμίνης Α όσον αφορά στην προαγωγή της ανάπτυξης. Αντιπροσωπευτικές επαρκώς ελεγχόμενες κλινικές μελέτες συνάγουν το συμπέρασμα ότι η τοπικά εφαρμοζόμενη τρετινοΐνη δεν αυξάνει τις συγκεντρώσεις του alltrans ρετινοϊκού οξέος (τρετινοΐνης) στο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ τοπική εφαρμογή ραδιοσημασμένης τρετινοΐνης, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση ρετινοϊκού οξέος στο αίμα παρέμεινε αμετάβλητη για 2-48 ώρες. Ούτε η εφάπαξ δόση ούτε η μακροχρόνια θεραπεία με τοπικά χορηγούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές τρετινοΐνης μεταβάλλουν τα επίπεδα των ρετινοειδών στη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία παραμένουν εντός του εύρους των επιπέδων των φυσικών ενδογενών ρετινοειδών.

Κλινδαμυκίνη
Η κλινδαμυκίνη μετατρέπεται στο δέρμα από τις φωσφατάσες και σχηματίζεται η πιο ισχυρή μορφή της κλινδαμυκίνης. Κατά συνέπεια, η μετατροπή σε κλινδαμυκίνη είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της αντιμικροβιακής δράσης στις στιβάδες του δέρματος μετά από την τοπική εφαρμογή της φωσφορικής κλινδαμυκίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές μελέτες του Acnatac, κλινδαμυκίνης και τρετινοΐνης τεκμηριώνουν την ασφάλεια του Acnatac.

Acnatac
Μια μελέτη δερματολογικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 13 εβδομάδων σε μικροσκοπικά χοιρίδια (minipigs) δεν αποκάλυψε τοξικές επιδράσεις, εκτός από μικρό τοπικό ερεθισμό (ερύθημα). Η γέλη Acnatac αποδείχθηκε ότι δεν είναι ο βασικός ερεθιστικός παράγοντας του δέρματος ή των οφθαλμών σε δύο μελέτες τοπικής ανοχής σε κουνέλια, και αποδείχθηκε ότι δεν προκαλεί ευαισθητοποίηση μετά από επαφή σε ινδικά χοιρίδια.

Σε μια μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κουνέλια δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Κλινδαμυκίνη
Η συστηματικά χορηγούμενη κλινδαμυκίνη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα, την ικανότητα ζευγαρώματος, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. In-vitro και in-vivo μελέτες δεν αποκάλυψαν κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό για την κλινδαμυκίνη. Η κλινδαμυκίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς σε μια διετή μελέτη δερματολογικής χρήσης με 1,2% φωσφορική κλινδαμυκίνη και σε μια διετή μελέτη από του στόματος χορήγησης σε αρουραίους.

Τρετινοΐνη
In-vitro και in-vivo μελέτες δεν αποκάλυψαν κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό για την τρετινοΐνη. Η τρετινοΐνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς σε μια διετή μελέτη δερματολογικής χρήσης με 0,1% τρετινοΐνη (υψηλότερη περιεκτικότητα σε σχέση με το Acnatac). Το καρκινογόνο δυναμικό μετά από συστηματική χορήγηση δεν έχει μελετηθεί. Η από του στόματος χορηγούμενη τρετινοΐνη έχει αποδειχθεί τερατογόνος σε αρουραίους, ποντικούς, κρικητούς, κουνέλια, πιθήκους και στον άνθρωπο. Επηρεάζει σοβαρά τη γονιμότητα και την περι-/μεταγεννητική ανάπτυξη. Στα ζώα, η τοπικά εφαρμοζόμενη στο δέρμα τρετινοΐνη δεν ήταν τερατογόνος σε ημερήσιες δόσεις που ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο, προσαρμοσμένη ως προς την επιφάνεια σώματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ύδωρ κεκαθαρμένο
Γλυκερόλη
Καρβομερή
Παραϋδροξυβενζοϊκός Μεθυλεστέρας (Ε218)
Παραϋδροξυβενζοϊκός Προπυλεστέρας (Ε216)
Πολυσορβικό 80
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος
Κιτρικό οξύ, άνυδρο
Βουτυλουδροξυτολουόλιο (Ε321)
Τρομεταμόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες
Μετά το πρώτο άνοιγμα της συσκευασίας: 3 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το σωληνάριο καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες: 30g και 60g.

Και οι δύο συσκευασίες αποτελούνται από σωληνάριο αλουμινίου επικαλυμμένο εσωτερικά με εποξυφαινολική λάκκα, που φέρει βιδωτό πώμα από πολυαιθυλένιο.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας 3
152 31 Χαλάνδρι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 74775/18-11-2014
Κύπρος: 021888

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Φεβρουαρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22-12-2015