

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

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un gramo de gel contiene 10 mg (1%) de clindamicina (como clindamicina-2-dihidrogenofosfato) y 0,25 mg (0,025%) de tretinoína.

Otro(s) componente(s) con efecto conocido:

Metil-4-hidroxibenzoato (E218): 1,5 mg/g (0,15%).

Propil-4-hidroxibenzoato (E216): 0,3 mg/g (0,03%).

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

Para la lista completa de los demás componentes, ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Gel.

Gel amarillo transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Acnatac se utiliza para el tratamiento tópico del acné vulgar cuando hay comedones, pápulas y pústulas en pacientes a partir de 12 años (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se deben considerar las directrices oficiales sobre el uso adecuado de sustancias antibacterianas y el tratamiento del acné.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes (≥ 12 años)

Una vez al día antes de acostarse, se lava y seca toda la cara con un jabón suave. Se aplica una cantidad del tamaño de un guisante del medicamento en la punta de un dedo, se coloca en el mentón, mejillas, nariz y frente, y luego se frota suavemente en toda la cara.

El tratamiento con Acnatac no debe exceder los 12 semanas sin una evaluación cuidadosa. Se debe tener en cuenta que la mejoría terapéutica puede no ser evidente hasta varias semanas después de comenzar el tratamiento.

Si se omite una dosis de Acnatac, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis a la hora habitual. Los pacientes no deben aplicar una dosis doble si se olvidó la aplicación anterior.

Uso en niños menores de 12 años

No se recomienda el uso de Acnatac en niños menores de 12 años, ya que no se ha demostrado la seguridad y eficacia de Acnatac en niños.

Uso en pacientes mayores (más de 65 años) Restricción de la función renal o

Función hepática

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Acnatac en pacientes mayores de 65 años. Dada la baja exposición sistémica a la Clindamicina y al Tretinoína tras la administración tópica de Acnatac, no se espera que una disfunción renal o hepática moderada conduzca a una exposición sistémica clínicamente significativa. Sin embargo, no se han estudiado las concentraciones séricas de Clindamicina y Tretinoína en pacientes con enfermedad renal o hepática tras la administración tópica. En casos graves, se debe decidir de forma individual.

Forma de administración

Acnatac está destinado exclusivamente para uso externo (dermatológico). Se debe evitar la aplicación de Acnatac en los ojos, párpados, labios y fosas nasales. Después de la aplicación, el paciente debe lavarse las manos.

4.3 Contraindicaciones

Acnatac no debe utilizarse:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos Clindamicina y/o Tretinoína o a cualquiera de los demás componentes mencionados en la sección 6 o a la Lincomicina.

En pacientes con enteritis regional, colitis ulcerosa o colitis asociada a antibióticos conocida.

En pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.

En pacientes con antecedentes de eccemas agudos, rosácea y dermatitis perioral

En pacientes con formas de acné nodular quístico pustuloso y profundo (Acné conglobata y Acné fulminans)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Acnatac no está destinado para uso oral, oftálmico, intranasal o intravaginal.

Acnatac no se recomienda para el tratamiento del acné vulgar leve.

Acnatac no debe usarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ni en mujeres en edad fértil si no se han tomado medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).

Debe evitarse el contacto con la boca, los ojos, las membranas mucosas y la piel abierta o eczematosa. La aplicación en áreas de piel sensible debe realizarse con precaución. En caso de contacto accidental con los ojos, se debe enjuagar con abundante agua.

Se ha informado de colitis asociada a antibióticos (también conocida como colitis asociada a Clostridium difficile o CDAD) en relación con el uso de algunos otros preparados tópicos de clindamicina. Es poco probable que esto ocurra con Acnatac, ya que se han determinado los niveles plasmáticos y la absorción percutánea de clindamicina es clínicamente insignificante. En caso de diarrea prolongada o severa o calambres abdominales, el tratamiento con Acnatac debe interrumpirse inmediatamente, ya que estos síntomas podrían indicar una colitis asociada a antibióticos. Se deben realizar procedimientos diagnósticos adecuados como la determinación de Clostridium difficile y toxinas y, si es necesario, una colonoscopia, así como considerar las opciones de tratamiento para la colitis.

El uso de más cantidad de la recomendada o una aplicación demasiado frecuente puede causar enrojecimiento, ardor y otras molestias. En caso de irritación severa, especialmente al inicio del tratamiento, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento o reducir la frecuencia de aplicación.

Acnatac debe prescribirse con precaución en pacientes con atopia.

Acnatac no debe usarse simultáneamente con otros preparados tópicos (incluidos cosméticos), ya que puede haber intolerancia e interacciones con tretinoína. Se debe tener especial cuidado al usar sustancias queratolíticas como azufre, ácido salicílico, peróxido de benzoilo o resorcinol y abrasivos químicos. Si el paciente ha sido tratado con tales preparados, el efecto exfoliante de estos productos debe desaparecer antes de comenzar el tratamiento con Acnatac.

Algunos limpiadores médicos y soluciones de lavado tienen un efecto muy secante. No deben usarse en pacientes que reciben tratamiento tópico con tretinoína. Se debe tener precaución al usar jabones con efecto exfoliante, jabones y cosméticos, así como fragancias o extractos de cítricos.

Debido a la mayor sensibilidad a la radiación UV, puede ocurrir fotosensibilidad durante el tratamiento con Acnatac Gel. Por lo tanto, la exposición a la luz solar debe limitarse al mínimo y deben usarse protectores solares adecuados con un FPS (factor de protección solar) de al menos 30, junto con ropa protectora adecuada (por ejemplo, un sombrero). Se deben evitar las lámparas solares (lámparas UV) o las camas solares durante el tratamiento, y en caso de quemaduras solares, este preparado debe usarse solo después de que hayan desaparecido. Los pacientes con exposición ocupacional intensa a la luz solar y los pacientes con sensibilidad congénita a la luz solar deben ser especialmente cautelosos. Si ocurre una quemadura solar, el tratamiento con Acnatac debe interrumpirse hasta que desaparezcan los eritemas severos y la descamación de la piel.

Se ha informado de foliculitis gramnegativa ocasional durante el tratamiento con preparados tópicos de clindamicina al 1%. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con Acnatac y comenzar un tratamiento alternativo.

El uso prolongado de clindamicina puede llevar a resistencia y/o al crecimiento excesivo de bacterias o hongos cutáneos no sensibles; sin embargo, esto ocurre raramente. Puede haber resistencia cruzada con otros antibióticos como lincomicina o eritromicina (ver sección 4.5). Debe evitarse el uso simultáneo de antibióticos orales y tópicos, especialmente si tienen una estructura química diferente.

Los otros componentes metil-4-hidroxibenzoato (E218) y propil-4-hidroxibenzoato (E216) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente reacciones tardías). El otro componente butilhidroxitolueno (E321) puede causar irritaciones cutáneas localizadas (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritaciones de los ojos y las membranas mucosas.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

Los medicamentos tópicos aplicados simultáneamente, los jabones médicos y los limpiadores de piel que tienen un fuerte efecto secante, así como los preparados con alta concentración de alcohol y astringentes, deben usarse con precaución. Se debe evitar el tratamiento simultáneo con corticosteroides.

In vitro se ha demostrado un antagonismo entre eritromicina y clindamicina y un sinergismo con metronidazol; se han descrito efectos antagonistas y sinérgicos con aminoglucósidos y efectos agonistas con bloqueadores neuromusculares.

El tretinoína causa una mayor permeabilidad para otros medicamentos aplicados tópicamente.

Antagonistas de la vitamina K

En pacientes que recibieron clindamicina junto con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fluindiona), se han reportado valores elevados de coagulación sanguínea (PT/INR) y/o hemorragias. Por lo tanto, los valores de coagulación deben ser monitoreados de cerca en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Acnatac solo debe ser utilizado por mujeres en edad fértil si se utiliza un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 1 mes después de su finalización.

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Acnatac en mujeres embarazadas. Acnatac no causó efectos reprotoxicos en un estudio tópico de toxicidad del desarrollo en conejos (ver sección 5.3).

Clindamicina

En un número limitado de embarazos con exposición a clindamicina en el primer trimestre, no se observaron efectos adversos de la clindamicina sobre el embarazo o la salud del feto/recién nacido. La clindamicina no fue teratogénica en estudios de reproducción en ratas y ratones con dosis subcutáneas y orales de clindamicina (ver sección 5.3).

Tretinoína

La tretinoína es un teratógeno humano bien conocido tras la administración sistémica; sin embargo, los datos disponibles tras la administración tópica en mujeres embarazadas son limitados. Las dosis orales de tretinoína son teratogénicas en animales, y hay evidencia de embriotoxicidad en estudios donde se aplicó tretinoína de forma dérmica (ver sección 5.3). Acnatac no debe usarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ni en mujeres que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

No se sabe si el tretinoína y la clindamicina se excretan en la leche materna tras la aplicación de Acnatac. Se ha informado que la administración oral y parenteral de clindamicina lleva a la transferencia de clindamicina a la leche materna. Se sabe que los retinoides administrados por vía oral y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, Acnatac no debe usarse en mujeres lactantes.

Fertilidad Clindamicina

No hay datos sobre la fertilidad con Acnatac.

Los estudios de reproducción en ratas y ratones con dosis subcutáneas y orales de clindamicina no mostraron evidencia de fertilidad alterada.

Tretinoína

El tretinoína administrado sistémicamente afecta significativamente la fertilidad. Solo hay datos limitados disponibles sobre la fertilidad tras la aplicación tópica en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que el tratamiento con Acnatac tenga algún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos secundarios

Dentro de las clases de órganos, los efectos secundarios se enumeran según su frecuencia (número de pacientes en los que se espera que ocurran los efectos secundarios). Se utilizan las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Ocasionales ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raros (<1/10.000),
No conocidos (frecuencia no estimable a partir de los datos disponibles).
Las frecuencias en los estudios clínicos son:

Trastornos del sistema inmunológico:
Raros: Hipersensibilidad

Trastornos endocrinos:
Raros: Hipotiroidismo

Trastornos del sistema nervioso:
Raros: Cefalea Trastornos oculares:
Raros: Irritación ocular

Trastornos gastrointestinales:
Raros: Gastroenteritis, náuseas

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo:
Ocasionalmente: Acné, piel seca, eritema, seborrea, reacciones de fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, erupción cutánea exfoliativa, Exfoliación de la piel, quemadura solar
Raras: Dermatitis, herpes simple, erupción macular, hemorragias cutáneas, sensación de ardor en la piel, despigmentación de la piel, irritación de la piel.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Ocasionalmente: Reacciones locales en el sitio de aplicación como: ardor, dermatitis, sequedad y eritema
Raras: Reacciones locales en el sitio de aplicación como: irritación, hinchazón, erosión, decoloración, prurito, descamación, sensación de calor, dolor

Niños y adolescentes

La proporción de niños y adolescentes (12 – 17 años) con efectos secundarios específicos del medicamento coincidió con la proporción correspondiente en la población general. La incidencia de piel seca en adolescentes (12 – 17 años) fue ligeramente mayor que en la población general.

Notificación de sospechas de efectos secundarios

La notificación de sospechas de efectos secundarios después de la autorización es de gran importancia. Permite una vigilancia continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se insta a los profesionales de la salud a reportar cualquier caso sospechoso de efecto secundario a través del sistema nacional de notificación.

Austria

Oficina Federal de Seguridad en el Cuidado de la Salud
Traisengasse 5
1200 Viena
Austria
Fax. +43 (0) 50 555 36207
Sitio web: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Sobredosis

Acnatac Gel está destinado exclusivamente para uso tópico. El uso excesivo de Acnatac Gel puede causar enrojecimiento pronunciado, descamación u otras molestias. Si se produce una aplicación excesiva por accidente o por uso excesivo, se debe lavar cuidadosamente la cara con un jabón suave y agua tibia. Acnatac debe suspenderse durante varios días antes de reanudar el tratamiento.

En caso de sobredosis, el fosfato de clindamicina aplicado tópicamente de Acnatac puede ser absorbido en una cantidad suficiente para provocar efectos sistémicos. Pueden ocurrir efectos secundarios gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.4).

En caso de ingestión accidental, el tratamiento debe ser sintomático. Se esperan los mismos efectos secundarios que con la clindamicina (como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea) y el tretinoína (como teratogénesis en mujeres en edad fértil). En tales casos, se debe suspender el uso de Acnatac Gel y realizar una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el acné de uso tópico; Clindamicina, combinaciones Código ATC: D10AF51
Acnatac combina dos principios activos que tienen diferentes mecanismos de acción (ver abajo).

Clindamicina:

La clindamicina es un derivado semisintético de la sustancia madre lincomicina, producida por *Streptomyces lincolnensis*, y actúa principalmente de manera bacteriostática. La clindamicina se une a las subunidades ribosomales 50S de bacterias sensibles e impide la elongación de las cadenas peptídicas al interferir con la transferencia peptidílica, suprimiendo así la síntesis de proteínas bacterianas. El fosfato de clindamicina es inactivo in vitro, pero se convierte rápidamente en clindamicina activa antibacteriana mediante hidrólisis in vivo.

Se ha demostrado que la clindamicina tiene actividad in vitro contra *Propionibacterium acnes*, un factor fisiopatológico que influye en el desarrollo del acné vulgar. La clindamicina también tiene un efecto antiinflamatorio en las lesiones del acné.

El límite para la prueba de sensibilidad a la clindamicina para *P. acnes*, como representante de los anaerobios grampositivos, es de 4 mg/ml (valores límite recomendados por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana - EUCAST).

Tretinoína:

La tretinoína tópica tiene propiedades tanto comedolíticas como antiinflamatorias. La tretinoína reduce la cohesión de las células epiteliales foliculares, disminuyendo así la formación de microcomedones. Además, la tretinoína estimula la actividad mitótica y el aumento del recambio celular del epitelio folicular, lo que lleva a la expulsión de los comedones. La actividad comedolítica está asociada con una normalización de la descamación del epitelio folicular. La tretinoína ejerce un efecto antiinflamatorio a través de los receptores Toll-Like (TLRs).

Una terapia combinada con clindamicina y tretinoína contenida en Acnatac Gel no solo combina los efectos individuales de los dos principios activos, sino que también los complementa. También hay evidencia en la literatura que muestra que la tretinoína, cuando se

usa conjuntamente, aumenta la penetración de la clindamicina. Por lo tanto, esta terapia combinada apunta a varios factores patógenos: queratinización folicular alterada, proliferación de *P. acnes*, inflamación y aumento de la producción de sebo.

Eficacia clínica de Acnatac

Se realizaron tres estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyeron un total de 4.550 pacientes con acné vulgar con lesiones tanto inflamatorias como no inflamatorias. De estos, 1.853 pacientes fueron tratados con Acnatac Gel, 846 con tretinoína, 1.428 con fosfato de clindamicina y 423 con vehículo de Acnatac Gel.

Se incluyeron pacientes con 20 a 50 lesiones de acné inflamatorias (pápulas y pústulas) en la cara, 20 a 100 lesiones de acné no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) en la cara, dos o menos nódulos (definidos como lesiones inflamatorias de un diámetro mayor o igual a 5 mm) y sin quistes. Las lesiones se contaron como línea de base y en las semanas 2, 4, 8 y 12. Las medidas primarias de eficacia de los estudios 7001.G2HP-06-02 y 7001.G2HP-07-02 fueron: (1) el cambio porcentual medio respecto a la línea base en el número de lesiones inflamatorias en la semana 12, (2) el cambio porcentual medio respecto a la línea base en el número de lesiones no inflamatorias en la semana 12, (3) el cambio porcentual medio respecto a la línea base en el número total de lesiones en la semana 12 y (4) el porcentaje de pacientes que en la semana 12 estaban libres o casi libres de lesiones, lo cual fue evaluado mediante un Evaluator's Global Severity Score (EGSS). Se concluyó superioridad sobre las monoterapias si dos de las tres variables del número de lesiones y el EGSS dicotomizado eran significativos. El tratamiento se realizó una vez al día durante 12 semanas, en la semana 12 se evaluaron los pacientes y se contaron las lesiones.

Los estudios 7001.G2HP-06-02 y 7001.G2HP-07-02 compararon Acnatac con ambas monoterapias (Clindamicina fosfato 1,2% gel y Tretinoína 0,025% gel) y vehículo utilizando un esquema de tratamiento doble ciego. El tercer estudio clínico (MP1501-02) sirvió para comparar Acnatac con Clindamicina sola.

Debido a la distribución sesgada, el cambio porcentual en el número de lesiones se presenta en las siguientes tablas como cambio porcentual mediano.

Cambio porcentual mediano (reducción) en el número de lesiones en la semana 12					
Tipo de lesión	Tratamiento	Estudio			Metaanálisis
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Todos los estudios ¹ (n=4.550)
Inflamatorio	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamicina	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoína	42,9*	50,0*	k.A.	46,4*
	Vehículo	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
No inflamatorio	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamicina	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoína	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Vehículo	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Total	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamicina	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoína	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Vehículo	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

valores p de ANOVA con variables ordenadas por rangos
¹para una comparación por pares vs. tretinoína y vehículo se consideraron datos de los estudios 7001-G2HP06-02 y 7001-G2HP-07-02.
 *p ≤ 0,05

Gravedad global en la semana 12 - representada como valores dicotomizados

	Acnatac	Clindamicina	Tretinoína	Vehículo
ITT - limpio o casi limpio*				
Éxito	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Fracaso	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
p-Valor		0,147	0,037	<0,001
ITT - puro o casi puro**				
Éxito	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Fracaso	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
p-Valor		0,122	0,001	<0,001
ITT- puro, casi puro o mejora de al menos 2 grados***				
Éxito	381 (38%)	318 (32%)		
Fracaso	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
p-valor		0,002		

1 valores faltantes fueron considerados como fracasos terapéuticos

* Estudio 7001-G2HP-06-02

** Estudio 7001-G2HP-07-02

*** Estudio MP-1501-02

Niños y adolescentes

El cambio porcentual en el número de lesiones en la semana 12 en adolescentes de 12 a 17 años en los estudios individuales y en el metaanálisis de estos estudios se detalla a continuación.

Cambio porcentual mediano (disminución) en el número de lesiones en la semana 12: Adolescentes					
Tipo de lesión	Tratamiento	Estudio			Metaanálisis
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Todos los estudios ¹ (n = 2.915)
Inflamatorio	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicina	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoína	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Vehículo	16,7*	25,4*	k.A.	21,4*
No inflamatorio	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamicina	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoína	30,2*	36,9	k.A.	32,8*
	Vehículo	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Total	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5

	Clindamicin a	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoína	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Vehículo	14,6*	14,6*	k.A.	14,6*

Valores p de ANOVA con variables ordenadas por rangos
1 para una comparación por pares vs. Tretinoína y Vehículo se consideraron datos de los estudios 7001-G2HP06-02 y 7001-G2HP-07-02.
* $p \leq 0,05$

Aunque los estudios no tenían suficiente potencia para los subgrupos y los resultados no son tan uniformes como para los cambios en el número de lesiones, también proporcionan evidencia de la superioridad del preparado combinado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio abierto con dosis múltiples, en el que se trataron 12 pacientes con acné moderado a severo, la absorción percutánea de tretinoína después de 14 aplicaciones diarias consecutivas de aproximadamente 4 g de Acnatac fue mínima. Las concentraciones plasmáticas de tretinoína estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) en el 50 al 92% de los pacientes en cualquier momento después de la administración, y en los demás pacientes con valores entre 1,0 y 1,6 ng/ml cerca del LLOQ. Las concentraciones plasmáticas de los principales metabolitos de la tretinoína, ácido 13-cis-retinoico y ácido 4-oxo-13-cis-retinoico, fueron de 1,0 a 1,4 ng/ml y de 1,6 a 6,5 ng/ml, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de clindamicina generalmente no superaron los 3,5 ng/ml, con la excepción de un paciente cuya concentración plasmática alcanzó 13,1 ng/ml.

Tretinoína

La tretinoína se presenta en el cuerpo como un metabolito del retinol y muestra un efecto de vitamina A promotor del crecimiento en cierto grado. Estudios clínicos representativos y bien controlados demostraron que la tretinoína administrada tópicamente no aumenta los niveles plasmáticos de ácido retinoico todo-trans (tretinoína). Después de una única aplicación tópica de tretinoína marcada radiactivamente, la concentración sanguínea de ácido retinoico permaneció sin cambios en un período de 2 a 48 horas. Ni la administración única ni el tratamiento a largo plazo con formulaciones tópicas de tretinoína alteran los niveles sistémicos de retinoides, que permanecen dentro del rango de los niveles endógenos naturales del cuerpo.

Clindamicina

El fosfato de clindamicina se convierte en la piel en la forma más activa de clindamicina por fosfatasas. La conversión a clindamicina es, por lo tanto, un factor crucial para el efecto antimicrobiano en las capas de la piel después de la aplicación tópica de fosfato de clindamicina.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los siguientes estudios preclínicos con Acnatac, clindamicina y tretinoína respaldan la seguridad de Acnatac. Acnatac

Un estudio de toxicidad dérmica de 13 semanas con administración repetida en cerdos miniatura no mostró efectos tóxicos aparte de una ligera irritación local (eritema). En dos

estudios de tolerancia local en conejos, el gel de Acnatac no resultó ser irritante primario para la piel o los ojos, y no mostró efecto sensibilizante de contacto en cobayas. En un estudio de toxicidad del desarrollo dérmico en conejos, no se observó toxicidad reproductiva.

Clindamicina

La clindamicina administrada sistémicamente no afecta la fertilidad, la capacidad de apareamiento, el desarrollo embrionario o el desarrollo postnatal. Los estudios in vitro e in vivo no mostraron potencial mutagénico de la clindamicina. La clindamicina no fue carcinogénica en un estudio cutáneo de 2 años en ratones con fosfato de clindamicina al 1,2% ni en un estudio oral de 2 años en ratas.

Tretinoína

Los estudios in vitro e in vivo no mostraron potencial mutagénico de la tretinoína. La tretinoína no fue carcinogénica en un estudio cutáneo de 2 años en ratones con tretinoína al 0,1% (en mayor concentración que Acnatac). No se investigó el potencial carcinogénico sistémico. La tretinoína oral fue teratogénica en ratas, ratones, hámsters, conejos, monos y humanos. Afecta significativamente la fertilidad y el desarrollo peri/postnatal. En animales, la tretinoína aplicada dérmicamente no fue teratogénica en dosis diarias varias veces superiores a la dosis diaria recomendada para humanos en relación con la superficie corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes agua purificada,

Glicerol,
Carbómero 981,
Metil-4-hidroxibenzoato (E218),
Propil-4-hidroxibenzoato (E216),
Polisorbato 80,
Edetato de sodio,
Ácido cítrico,
Butilhidroxitolueno (E321), trometamol.

6.2 Incompatibilidades No aplicable.

6.3 Período de validez 18 meses.

Después de la primera apertura: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 25° C. No congelar. Mantener el tubo bien cerrado.

6.5 Tipo y contenido del envase

Los tamaños de los envases son de 30 g y 60 g.

Ambos envases contienen un tubo de aluminio con revestimiento interior de epoxifenol y un tapón de polietileno.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras instrucciones de manipulación

No se requieren precauciones especiales.

7. Titular de la autorización Meda Pharma GmbH, Viena.

8. Número de autorización 1–31861

9. Fecha de concesión de la autorización/renovación de la autorización
26 de marzo de 2013.

10. Fecha de la información

Octubre de 2014

Prescripción/Dispensación en farmacia

Requiere receta médica y dispensación en farmacia, prohibida la dispensación repetida.