

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

2. Composition qualitative et quantitative

Un gramme de gel contient 10 mg (1%) de clindamycine (sous forme de clindamycine-2-dihydrogénophosphate) et 0,25 mg (0,025%) de trétinoïne.

Autre(s) composant(s) dont l'effet est connu :

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

Propyl-4-hydroxybenzoate (E216) : 0,3 mg/g (0,03%).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Gel.

Gel jaune transparent.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acnatac est utilisé pour le traitement topique de l'acné vulgaire, en présence de comédons, papules et pustules chez les patients à partir de 12 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les directives officielles concernant l'utilisation appropriée des substances antibactériennes et le traitement de l'acné doivent être prises en compte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Une fois par jour avant le coucher, le visage entier est lavé avec un savon doux et séché. Une quantité de médicament de la taille d'un pois est appliquée sur le bout d'un doigt, tamponnée sur le menton, les joues, le nez et le front, puis frottée doucement sur tout le visage.

Le traitement avec Acnatac ne doit pas dépasser 12 semaines sans évaluation minutieuse. Il est à noter qu'une amélioration thérapeutique peut ne pas être observée avant plusieurs semaines après le début du traitement.

Si une dose d'Acnatac est oubliée, le patient doit attendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas appliquer une double dose si l'application précédente a été oubliée.

Utilisation chez les enfants de moins de 12 ans

Acnatac n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car la sécurité et l'efficacité d'Acnatac n'ont pas été établies chez les enfants.

Utilisation chez les patients âgés (plus de 65 ans) Limitation de la fonction rénale ou

Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Acnatac chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Étant donné la faible exposition systémique au clindamycine et au trétinoïne après administration topique d'Acnatac, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale ou hépatique modérée entraîne une exposition systémique cliniquement significative. Cependant, les concentrations sériques de clindamycine et de trétinoïne n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de maladie rénale ou hépatique après administration topique. Dans les cas graves, une décision individuelle doit être prise.

Mode d'administration

Acnatac est destiné uniquement à l'application externe (dermatologique). L'application d'Acnatac sur les yeux, les paupières, les lèvres et les narines doit être évitée. Après application, le patient doit se laver les mains.

4.3 Contre-indications

Acnatac ne doit pas être utilisé :

Chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux principes actifs clindamycine et/ou trétinoïne ou à l'un des autres composants mentionnés à la section 6 ou à la lincomycine.

Chez les patients atteints d'entérite régionale, de colite ulcéreuse ou de colite associée aux antibiotiques connue.

Chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.

Chez les patients ayant des antécédents d'eczéma aigu, de rosacée et de dermatite périorale

Chez les patients ayant des formes d'acné nodulaire pustuleuse et kystique profonde (acné conglobata et acné fulminans)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acnatac n'est pas destiné à une utilisation orale, ophtalmique, intranasale ou intravaginale.

Acnatac n'est pas recommandé pour le traitement de l'acné vulgaire légère.

Acnatac ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, ni chez les femmes en âge de procréer si aucune mesure contraceptive n'a été prise (voir section 4.6).

Le contact avec la bouche, les yeux, les muqueuses et la peau ouverte ou eczémateuse doit être évité. L'application sur les zones cutanées sensibles doit être effectuée avec précaution. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau.

L'utilisation de certains autres préparations topiques de clindamycine a été associée à une colite associée aux antibiotiques (également appelée colite associée à Clostridium difficile ou CDAD). Il est peu probable que cela se produise avec Acnatac, car les niveaux plasmatiques ont été déterminés et l'absorption percutanée de la clindamycine est cliniquement négligeable.

En cas de diarrhée persistante ou sévère ou de crampes abdominales, le traitement par Acnatac doit être immédiatement interrompu, car ces symptômes pourraient indiquer une colite associée aux antibiotiques. Des procédures diagnostiques appropriées telles que la détection de Clostridium difficile et de toxines, et, si nécessaire, une coloscopie doivent être effectuées, et les options de traitement d'une colite doivent être envisagées.

L'application de plus que la quantité recommandée ou une application trop fréquente peut provoquer des rougeurs, des brûlures et d'autres inconforts. En cas d'irritation sévère, notamment au début du traitement, le traitement doit être temporairement interrompu ou la fréquence d'application réduite.

Acnatac doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints d'atopie.

Acnatac ne doit pas être utilisé simultanément avec d'autres préparations topiques (y compris les cosmétiques), car cela peut entraîner une intolérance et des interactions avec le trétinoïne.

Une prudence particulière est requise lors de l'utilisation de substances kératolytiques telles que le soufre, l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle ou le résorcinol et les abrasifs chimiques. Si le patient a été traité avec de telles préparations, l'effet peeling de ces produits doit d'abord s'estomper avant de commencer un traitement avec Acnatac.

Certains nettoyants médicaux et solutions de lavage ont un effet très desséchant. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients recevant un traitement topique avec le trétinoïne. Une prudence est requise lors de l'utilisation de savons à effet peeling, de savons et de cosmétiques ainsi que de parfums ou d'extraits d'agrumes.

En raison de la sensibilité accrue aux rayons UV, une photosensibilité peut survenir pendant le traitement avec le gel Acnatac. L'exposition au soleil doit donc être limitée au minimum et des écrans solaires appropriés avec un FPS (facteur de protection solaire) d'au moins 30 doivent être utilisés, ainsi qu'un vêtement protecteur approprié (par exemple, un chapeau). Les lampes solaires (lampes UV) ou les bancs solaires doivent être évités pendant le traitement, et en cas de coup de soleil, ce produit ne doit être utilisé qu'après la guérison. Les patients exposés professionnellement à une forte lumière solaire et les patients ayant une sensibilité congénitale à la lumière solaire doivent être particulièrement prudents. En cas de coup de soleil, le traitement avec Acnatac doit être interrompu jusqu'à ce que les érythèmes sévères et la desquamation de la peau aient disparu.

Une folliculite à gram négatif occasionnelle a été rapportée pendant le traitement avec des préparations topiques de clindamycine à 1%. Si cela se produit, le traitement avec Acnatac doit être interrompu et un traitement alternatif doit être commencé.

L'utilisation à long terme de la clindamycine peut entraîner une résistance et/ou une prolifération excessive de bactéries ou de champignons cutanés non sensibles ; cependant, cela est rare. Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques tels que la lincomycine ou l'érythromycine peut survenir (voir section 4.5).

L'utilisation simultanée d'antibiotiques oraux et topiques doit être évitée, en particulier s'ils ont une structure chimique différente.

Les autres composants, le méthyl-4-hydroxybenzoate (E218) et le propyl-4-hydroxybenzoate (E216), peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). L'autre composant, le butylhydroxytoluène (E321), peut provoquer des irritations cutanées localisées (par exemple, une dermatite de contact) ou des irritations des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments topiques appliqués simultanément, les savons médicaux et les nettoyants pour la peau ayant un effet desséchant puissant ainsi que les préparations à haute concentration en alcool et les astringents doivent être utilisés avec précaution. Le traitement simultané avec des corticostéroïdes doit être évité.

In vitro, un antagonisme entre l'érythromycine et la clindamycine et un synergisme avec le métronidazole ont été démontrés ; des effets antagonistes comme synergiques ont été décrits avec les aminosides et des effets agonistes ont été décrits avec les bloqueurs neuromusculaires.

La trétinoïne provoque une perméabilité accrue pour d'autres médicaments appliqués localement.

Antagonistes de la vitamine K

Chez les patients ayant reçu de la clindamycine en association avec des antagonistes de la vitamine K (par exemple, warfarine, acénocoumarol, fluindione), des valeurs de coagulation

sanguine (PT/INR) augmentées et/ou des saignements ont été rapportés. Les valeurs de coagulation sanguine doivent donc être étroitement surveillées chez les patients traités avec des antagonistes de la vitamine K.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Acnatac ne doit être utilisé par les femmes en âge de procréer que si une méthode de contraception efficace est utilisée pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la fin de celui-ci.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation d'Acnatac chez les femmes enceintes. Acnatac n'a causé aucun effet reprotoxique dans une étude topique sur la toxicité du développement chez le lapin (voir section 5.3).

Clindamycine

Dans un nombre limité de grossesses avec exposition à la clindamycine au premier trimestre, aucun effet indésirable de la clindamycine sur la grossesse ou la santé du fœtus/nouveau-né n'a été observé. La clindamycine n'a pas été tératogène dans des études de reproduction chez les rats et les souris avec des doses sous-cutanées et orales de clindamycine (voir section 5.3).

Trétinoïne

La trétinoïne est un tératogène humain bien connu après administration systémique ; cependant, les données disponibles après administration topique chez les femmes enceintes sont limitées. Les doses orales de trétinoïne sont tératogènes chez les animaux, et il existe des preuves d'embryotoxicité dans des études où la trétinoïne a été appliquée par voie cutanée (voir section 5.3). Acnatac ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, et chez les femmes susceptibles de devenir enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si la trétinoïne et la clindamycine sont excrétées dans le lait maternel après l'application d'Acnatac. Il a été rapporté que l'administration orale et parentérale de clindamycine entraîne le passage de la clindamycine dans le lait maternel. Il est connu que les rétinoïdes administrés par voie orale et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Acnatac ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité Clindamycine

Il n'existe pas de données sur la fertilité sous Acnatac.

Les études de reproduction chez les rats et les souris utilisant des doses sous-cutanées et orales de clindamycine n'ont révélé aucun indice d'une fertilité altérée.

Trétinoïne

La trétinoïne administrée systématiquement altère considérablement la fertilité. Les données sur la fertilité après application topique chez l'homme sont limitées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que le traitement par Acnatac ait des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe d'organes et par fréquence (nombre de patients chez lesquels l'apparition des effets indésirables est attendue). Les catégories suivantes sont utilisées :

Très fréquent ($\geq 1/10$),

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Occasionnel ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$),

Très rare ($< 1/10.000$),

Inconnu (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences dans les études cliniques sont :

Affections du système immunitaire :

Rare : Hypersensibilité

Affections endocriniennes :

Rare : Hypothyroïdie

Affections du système nerveux :

Rare : Céphalées Affections oculaires :

Rare : Irritation oculaire

Affections gastro-intestinales :

Rare : Gastro-entérite, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Occasionnellement : acné, peau sèche, érythème, séborrhée, réactions de photosensibilité, prurit, éruption cutanée, éruption cutanée exfoliative,

Exfoliation de la peau, coup de soleil

Rarement : dermatite, herpès simplex, éruption maculeuse, hémorragies cutanées, sensation de brûlure sur la peau, dépigmentation de la peau, irritation de la peau.

Affections générales et anomalies au site d'administration :

Occasionnellement : réactions locales au site d'application telles que : brûlure, dermatite, sécheresse et érythème

Rarement : réactions locales au site d'application telles que : irritation, gonflement, érosion, décoloration, prurit, desquamation, sensation de chaleur, douleurs

Enfants et adolescents

La proportion d'enfants et d'adolescents (12 – 17 ans) présentant des effets indésirables spécifiques au médicament correspondait à la proportion correspondante dans la population totale. L'incidence de la peau sèche chez les adolescents (12 – 17 ans) était légèrement plus élevée que dans la population totale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout cas suspecté d'effet indésirable via le système national de déclaration.

Autriche
Office fédéral de sécurité sanitaire
Traisengasse 5
1200 Vienne
Autriche
Fax. +43 (0) 50 555 36207
Site web : <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Surdosage

Le gel Acnatac est destiné uniquement à une application topique. Une utilisation excessive du gel Acnatac peut entraîner une rougeur prononcée, une desquamation ou d'autres désagréments. En cas d'application excessive due à une utilisation accidentelle ou trop zélée, le visage doit être lavé délicatement avec un savon doux et de l'eau tiède. Acnatac doit être interrompu pendant plusieurs jours avant de reprendre le traitement.

En cas de surdosage, le phosphate de clindamycine appliqué localement à partir d'Acnatac peut être absorbé en quantité suffisante pour provoquer des effets systémiques. Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée peuvent survenir (voir section 4.4).

En cas d'ingestion accidentelle, le traitement doit être symptomatique. Les mêmes effets indésirables que sous clindamycine (tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée) et trétinoïne (tels que tératogenèse chez les femmes en âge de procréer) sont à prévoir. Dans de tels cas, le gel Acnatac doit être interrompu et un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments anti-acnéiques à usage topique ;
Clindamycine, combinaisons Code ATC : D10AF51
Acnatac combine deux principes actifs qui ont des mécanismes d'action différents (voir ci-dessous).

Clindamycine :

La clindamycine est un dérivé semi-synthétique de la substance mère lincomycine, produite par *Streptomyces lincolnensis*, et agit principalement de manière bactériostatique. La clindamycine se lie aux sous-unités ribosomiques 50S des bactéries sensibles et empêche l'allongement des chaînes peptidiques en perturbant le transfert peptidyl, supprimant ainsi la synthèse protéique bactérienne. Le phosphate de clindamycine est inactif in vitro, mais est rapidement hydrolysé in vivo pour être converti en clindamycine antibactérienne active. Il a été démontré que la clindamycine possède une activité in vitro contre *Propionibacterium acnes*, un facteur pathophysiologique influençant le développement de l'acné vulgaire. La clindamycine possède également un effet anti-inflammatoire sur les lésions acnéiques.

La limite pour l'examen de la sensibilité à la clindamycine pour *P. acnes*, représentant les anaérobies à Gram positif, est de 4 mg/ml (valeurs limites recommandées par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens - EUCAST).

Trétinoïne :

La trétinoïne topique possède des propriétés à la fois comédolytiques et anti-inflammatoires. La trétinoïne réduit la cohésion des cellules épithéliales folliculaires, diminuant ainsi la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et le renouvellement cellulaire accru de l'épithélium folliculaire, entraînant l'expulsion des comédons. L'activité comédolytique est associée à une normalisation de la desquamation de l'épithélium folliculaire. La trétinoïne exerce un effet anti-inflammatoire via les récepteurs Toll-Like (TLR).

Une thérapie combinée avec la clindamycine et la trétinoïne contenues dans le gel Acnatac ne combine pas seulement les effets individuels des deux principes actifs, mais les complète également. Il existe également des preuves dans la littérature montrant que la trétinoïne, lorsqu'elle est utilisée conjointement, augmente la pénétration de la clindamycine. Ainsi, cette thérapie combinée cible plusieurs facteurs pathogènes : kératinisation folliculaire perturbée, prolifération de *P. acnes*, inflammation et production accrue de sébum.

Efficacité clinique d'Acnatac

Trois études cliniques randomisées, en double aveugle, ont été menées, incluant un total de 4 550 patients atteints d'acné vulgaire avec des lésions inflammatoires et non inflammatoires. Parmi ceux-ci, 1 853 patients ont été traités avec le gel Acnatac, 846 avec la trétinoïne, 1 428 avec le phosphate de clindamycine et 423 avec le véhicule du gel Acnatac.

Les patients inclus présentaient de 20 à 50 lésions acnéiques inflammatoires (papules et pustules) sur le visage, de 20 à 100 lésions acnéiques non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) sur le visage, deux nodules ou moins (définis comme des lésions inflammatoires d'un diamètre supérieur ou égal à 5 mm) et aucune cyste. Les lésions ont été comptées comme ligne de base et aux semaines 2, 4, 8 et 12.

Les principaux critères d'efficacité des études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 étaient : (1) le changement moyen en pourcentage par rapport à la ligne de base du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 12, (2) le changement moyen en pourcentage par rapport à la ligne de base du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 12, (3) le changement moyen en pourcentage par rapport à la ligne de base du nombre total de lésions à la semaine 12 et (4) le pourcentage de patients exempts ou presque exempts de lésions à la semaine 12, évalué à l'aide d'un score global de sévérité de l'évaluateur (EGSS). Une supériorité par rapport aux monothérapies a été conclue si deux des trois variables du nombre de lésions et les EGSS dichotomisés étaient significatifs.

Le traitement a été administré une fois par jour pendant 12 semaines, les patients ont été évalués et les lésions comptées à la semaine 12.

Les études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 ont comparé Acnatac avec les deux monothérapies (gel de phosphate de clindamycine 1,2% et gel de trétinoïne 0,025%) et le véhicule en utilisant un schéma de traitement en double aveugle. La troisième étude clinique (MP1501-02) a servi à comparer Acnatac avec la clindamycine seule.

En raison de la distribution asymétrique, le changement en pourcentage du nombre de lésions est présenté dans les tableaux suivants comme un changement médian en pourcentage.

Changement médian en pourcentage (réduction) du nombre de lésions à la semaine 12			
Type de lésion	Traitement	Étude	Méta-

					analyse
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Toutes les études ¹ (n=4.550)
Inflammatoire	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamycine	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Trétinoïne	42,9*	50,0*	n.d.	46,4*
	Véhicule	25,0*	38,9*	n.d.	32,3*
Non-inflammatoire	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamycine	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Trétinoïne	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Véhicule	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Total	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamycine	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Trétinoïne	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Véhicule	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

p-valeurs de l'ANOVA avec variables ordonnées

¹pour une comparaison par paires vs. Trétinoïne et véhicule, les données des études 7001-G2HP06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.

*p ≤ 0,05

Gravité globale à la semaine 12 - représentée comme des valeurs dichotomisées

	Acnatac	Clindamycine	Trétinoïne	Véhicule
ITT - pur ou presque pur*				
Succès	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Échec	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
p-valeur		0,147	0,037	<0,001
ITT - pur ou presque pur**				
Succès	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Échec	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
p-valeur		0,122	0,001	<0,001
ITT- pur, presque pur ou amélioration d'au moins 2 degrés***				
Succès	381 (38%)	318 (32%)		
Échec	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
p-Wert		0,002		

1 valeur manquante a été comptée comme échec thérapeutique

* Étude 7001-G2HP-06-02

** Étude 7001-G2HP-07-02

*** Étude MP-1501-02

Enfants et adolescents

Le changement en pourcentage du nombre de lésions à la semaine 12 chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les différentes études et dans la méta-analyse de ces études est présenté ci-dessous.

Changement médian en pourcentage (diminution) du nombre de lésions à la semaine 12 : Adolescents					
Type de lésion	Traitement	Étude			Méta-analyse
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Toutes les études ¹ (n = 2.915)
Inflammatoire	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamycine	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Trétinoïne	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Véhicule	16,7*	25,4*	n.d.	21,4*
Non inflammatoire	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamycine	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Trétinoïne	30,2*	36,9	n.d.	32,8*
	Véhicule	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Total	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamycine	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Trétinoïne	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Véhicule	14,6*	14,6*	n.d.	14,6*

Valeurs p issues de l'ANOVA avec variables ordonnées
 1 pour une comparaison par paire vs. Trétinoïne et véhicule, les données des études 7001-G2HP06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.
 * p ≤ 0,05

Bien que les études n'aient pas suffisamment de puissance pour les sous-groupes et que les résultats ne soient pas aussi uniformes que pour les changements du nombre de lésions, elles apportent également la preuve de la supériorité de la préparation combinée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude ouverte avec administration multiple, où 12 patients atteints d'acné modérée à sévère ont été traités, l'absorption percutanée de la trétinoïne après 14 applications quotidiennes consécutives d'environ 4 g d'Acnatac était minimale. Les concentrations plasmatiques de trétinoïne étaient inférieures à la limite inférieure de quantification (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) chez 50 à 92% des patients à tout moment après l'administration, et chez les autres patients avec des valeurs comprises entre 1,0 et 1,6 ng/ml près de la LLOQ. Les concentrations plasmatiques des principaux métabolites de la trétinoïne, l'acide 13-cis-rétinoïque et l'acide 4-oxo-13-cis-rétinoïque, étaient de 1,0 à 1,4 ng/ml et de 1,6 à 6,5 ng/ml respectivement. Les concentrations plasmatiques de la clindamycine étaient généralement inférieures à 3,5 ng/ml, à l'exception d'un patient dont la concentration plasmatique a atteint 13,1 ng/ml.

Trétinoïne

La trétinoïne se trouve dans le corps comme métabolite du rétinol et montre à un certain degré une action vitaminique A promotrice de croissance. Des études cliniques représentatives et bien contrôlées ont montré que la trétinoïne administrée par voie topique n'augmente pas le niveau plasmatique de l'acide tout-trans-rétinoïque (trétinoïne). Après une application topique unique de trétinoïne marquée radioactivement, la concentration sanguine d'acide rétinoïque est restée inchangée sur une période de 2 à 48 heures. Ni l'administration unique ni le traitement à long terme avec des formulations topiques de trétinoïne ne modifient les niveaux systémiques de rétinoïdes, qui restent dans la plage des niveaux endogènes naturels du corps.

Clindamycine

Le phosphate de clindamycine est converti dans la peau par des phosphatases en la forme plus active de clindamycine. La conversion en clindamycine est donc un facteur crucial pour l'effet antimicrobien dans les couches cutanées après application topique de phosphate de clindamycine.

5.3 Données précliniques de sécurité

Les études précliniques suivantes avec Acnatac, Clindamycine et Trétinoïne soutiennent la sécurité d'Acnatac. Acnatac

Une étude de toxicité dermique de 13 semaines avec administration répétée chez des mini-porcs n'a montré aucun effet toxique à part une légère irritation locale (érythème). Dans deux études de tolérance locale chez des lapins, le gel Acnatac ne s'est pas révélé irritant pour la peau ou les yeux, et aucune action sensibilisante par contact n'a été observée chez les cobayes.

Dans une étude de toxicité pour le développement dermique chez le lapin, aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée.

Clindamycine

La clindamycine administrée par voie systémique n'affecte pas la fertilité, la capacité d'accouplement, le développement embryonnaire ou le développement postnatal. Les études in vitro et in vivo n'ont montré aucun potentiel mutagène de la clindamycine. La clindamycine n'était pas cancérogène chez les souris dans une étude cutanée de 2 ans avec du phosphate de clindamycine à 1,2 % et dans une étude orale de 2 ans chez les rats.

Trétinoïne

Les études in vitro et in vivo n'ont montré aucun potentiel mutagène de la trétinoïne. La trétinoïne n'était pas cancérogène chez les souris dans une étude cutanée de 2 ans avec de la trétinoïne à 0,1 % (à une concentration plus élevée que l'Acnatac). Le potentiel cancérogène systémique n'a pas été étudié. La trétinoïne orale était tératogène chez les rats, les souris, les hamsters, les lapins, les singes et les humains. Elle affecte considérablement la fertilité et le développement péri/postnatal. Chez les animaux, la trétinoïne appliquée par voie dermique n'était pas tératogène à des doses journalières plusieurs fois supérieures à la dose journalière recommandée pour l'homme en fonction de la surface corporelle.

6. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients eau purifiée,

Glycérol,

Carbomer 981,
Méthyl-4-hydroxybenzoate (E218),
Propyl-4-hydroxybenzoate (E216),
Polysorbate 80,
Édétate de sodium,
Acide citrique,
Butylhydroxytoluène (E321), Trométamol.

6.2 Incompatibilités Non applicable.

6.3 Durée de conservation 18 mois.

Après première ouverture : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25° C. Ne pas congeler. Conserver le tube bien fermé.

6.5 Nature et contenu du récipient

Les tailles de conditionnement sont de 30 g et 60 g.
Les deux emballages contiennent un tube en aluminium avec un vernis intérieur époxyphénol et un bouchon en polyéthylène.
Il se peut que toutes les tailles de conditionnement ne soient pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres instructions de manipulation

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation Meda Pharma GmbH, Vienne.

8. Numéro d'autorisation 1–31861

9. Date de délivrance de l'autorisation/renouvellement de l'autorisation
26 mars 2013.

10. Date de l'information
Octobre 2014

Prescription/Obligation de délivrance en pharmacie

Soumis à prescription médicale et à délivrance en pharmacie, délivrance répétée interdite.