

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

2. Composição qualitativa e quantitativa

Um grama de gel contém 10 mg (1%) de Clindamicina (como Clindamicina-2-dihidrogenofosfato) e 0,25 mg (0,025%) de Tretinoína.

Outro(s) componente(s) com efeito conhecido:

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 a lista completa dos outros componentes, ver seção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Gel.

Gel amarelo transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Acnatac é utilizado para o tratamento tópico da acne vulgar quando comedões, pápulas e pústulas estão presentes em pacientes a partir de 12 anos (ver seções 4.4 e 5.1).

Devem ser consideradas as diretrizes oficiais para o uso adequado de substâncias antibacterianas e para o tratamento da acne.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e adolescentes (≥ 12 anos)

Uma vez ao dia, antes de dormir, o rosto inteiro deve ser lavado com um sabonete suave e seco. Uma quantidade do tamanho de uma ervilha do medicamento é colocada na ponta do dedo, aplicada no queixo, bochechas, nariz e testa, e então espalhada cuidadosamente por todo o rosto.

O tratamento com Acnatac não deve exceder 12 semanas sem uma avaliação cuidadosa. Deve-se notar que uma melhora terapêutica pode não ser observada até várias semanas após o início do tratamento.

Se uma dose de Acnatac for esquecida, o paciente deve esperar até a próxima dose no horário habitual. Os pacientes não devem aplicar uma dose dupla se a aplicação anterior foi esquecida.

Uso em crianças menores de 12 anos

Acnatac não é recomendado para uso em crianças menores de 12 anos, pois a segurança e eficácia de Acnatac em crianças não foram comprovadas.

Uso em pacientes idosos (acima de 65 anos) Restrição da função renal ou

função hepática

A segurança e eficácia de Acnatac em pacientes acima de 65 anos não foram comprovadas. Dada a baixa exposição sistêmica ao Clindamicina e Tretinoína após administração tópica de Acnatac, não se espera que uma disfunção renal ou hepática moderada leve a uma exposição sistêmica clinicamente significativa. No entanto, as concentrações séricas de Clindamicina e Tretinoína não foram estudadas em pacientes com doença renal ou hepática após administração tópica. Em casos graves, deve-se decidir individualmente.

Modo de aplicação

Acnatac é destinado exclusivamente para uso externo (dermatológico). Deve-se evitar a aplicação de Acnatac nos olhos, pálpebras, lábios e narinas. Após a aplicação, o paciente deve lavar as mãos.

4.3 Contraindicações

Acnatac não deve ser utilizado:

Em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos princípios ativos Clindamicina e/ou Tretinoína ou a qualquer um dos outros componentes mencionados na seção 6 ou Lincomicina.

Em pacientes com enterite regional, colite ulcerativa ou colite associada a antibióticos conhecida.

Em pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer de pele.

Em pacientes com histórico de eczema agudo, rosácea e dermatite perioral

Em pacientes com formas de acne nodular cística pustulosa e profunda (Acne conglobata e Acne fulminans)

4.4 Advertências e precauções especiais para uso

Acnatac não é destinado para uso oral, oftálmico, intranasal ou intravaginal.

Acnatac não é recomendado para o tratamento de acne vulgar leve.

Acnatac não deve ser usado durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, nem em mulheres em idade fértil, a menos que medidas contraceptivas tenham sido tomadas (ver seção 4.6).

O contato com a boca, olhos, mucosas e pele aberta ou eczematosa deve ser evitado. A aplicação em áreas de pele sensível deve ser feita com cautela. Em caso de contato acidental com os olhos, deve-se lavar com grandes quantidades de água.

Foi relatada colite associada a antibióticos (também conhecida como colite associada a *Clostridium difficile* ou CDAD) em relação ao uso de alguns outros preparados tópicos de clindamicina. É improvável que isso ocorra com Acnatac, pois os níveis plasmáticos foram determinados e a absorção percutânea de clindamicina é clinicamente negligenciável.

Em caso de diarreia prolongada ou intensa ou cólicas abdominais, o tratamento com Acnatac deve ser interrompido imediatamente, pois esses sintomas podem indicar colite associada a antibióticos. Devem ser realizados procedimentos diagnósticos adequados como a determinação de *Clostridium difficile* e toxina e, se necessário, uma colonoscopia, além de considerar as opções de tratamento para colite.

O uso de mais do que a quantidade recomendada ou a aplicação muito frequente pode causar vermelhidão, ardor e outros desconfortos. Em caso de irritação intensa, especialmente no início do tratamento, o tratamento deve ser temporariamente interrompido ou a frequência de aplicação reduzida.

Acnatac deve ser prescrito com cautela em pacientes com atopia.

Acnatac não deve ser usado simultaneamente com outros preparados tópicos (incluindo cosméticos), pois pode haver intolerância e interações com tretinoína. Deve-se ter cuidado especial ao usar substâncias queratolíticas como enxofre, ácido salicílico, peróxido de benzoíla ou resorcina e abrasivos químicos. Se o paciente foi tratado com tais preparados, o

efeito esfoliante desses produtos deve desaparecer antes de iniciar o tratamento com Acnatac.

Alguns produtos de limpeza médica e soluções de lavagem têm um efeito de secagem forte. Não devem ser usados em pacientes que recebem tratamento tópico com tretinoína. Deve-se ter cuidado ao usar sabonetes com efeito esfoliante, sabonetes e cosméticos, bem como fragrâncias ou extratos de frutas cítricas.

Devido à sensibilidade aumentada à radiação UV, pode ocorrer fotossensibilidade durante o tratamento com Acnatac Gel. A exposição à luz solar deve, portanto, ser minimizada e protetores solares adequados com um FPS (fator de proteção solar) de pelo menos 30 devem ser usados, juntamente com roupas protetoras adequadas (por exemplo, um chapéu). Solários (lâmpadas UV) ou camas de bronzamento devem ser evitados durante o tratamento, e em caso de queimadura solar, este preparado só deve ser usado após a recuperação. Pacientes com exposição ocupacional intensa à luz solar e pacientes com sensibilidade congênita à luz solar devem ser especialmente cautelosos. Em caso de queimadura solar, o tratamento com Acnatac deve ser interrompido até que o eritema grave e a descamação da pele tenham desaparecido.

Foi relatada foliculite gram-negativa ocasional durante o tratamento com preparados tópicos de clindamicina a 1%. Se isso ocorrer, o tratamento com Acnatac deve ser interrompido e um tratamento alternativo iniciado.

O uso prolongado de clindamicina pode levar a resistência e/ou ao crescimento excessivo de bactérias ou fungos cutâneos não sensíveis; no entanto, isso ocorre raramente. Pode haver resistência cruzada com outros antibióticos como lincomicina ou eritromicina (ver seção 4.5). O uso simultâneo de antibióticos orais e tópicos deve ser evitado, especialmente se tiverem estrutura química diferente.

Os outros componentes metil-4-hidroxibenzoato (E218) e propil-4-hidroxibenzoato (E216) podem causar reações alérgicas (possivelmente reações tardias). O outro componente butilhidroxitolueno (E321) pode causar irritações cutâneas localizadas (por exemplo, dermatite de contato) ou irritações nos olhos e mucosas.

4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

Medicamentos tópicos aplicados simultaneamente, sabonetes medicinais e produtos de limpeza da pele que têm um forte efeito de secagem, bem como preparações com alta concentração de álcool e adstringentes, devem ser usados com cautela. O tratamento simultâneo com corticosteroides deve ser evitado.

In vitro, foi demonstrado um antagonismo entre eritromicina e clindamicina e um sinergismo com metronidazol; efeitos antagonistas e sinérgicos foram descritos com aminoglicosídeos e efeitos agonistas foram descritos com bloqueadores neuromusculares.

O tretinoína causa um aumento da permeabilidade para outros medicamentos aplicados topicamente.

Antagonistas da vitamina K

Em pacientes que receberam clindamicina juntamente com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, fluindiona), foram relatados valores aumentados de coagulação sanguínea (PT/INR) e/ou hemorragias. Portanto, os valores de coagulação sanguínea devem ser monitorados de perto em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Acnatac deve ser usado por mulheres em idade fértil apenas se um método eficaz de contracepção for utilizado durante o tratamento e até 1 mês após o seu término.

Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de Acnatac em mulheres grávidas. Acnatac não causou efeitos reprodutivos tóxicos em um estudo tópico de toxicidade de desenvolvimento em coelhos (ver seção 5.3).

Clindamicina

Em um número limitado de gestações com exposição à clindamicina no primeiro trimestre, não foram observados efeitos indesejáveis da clindamicina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. A clindamicina não foi teratogênica em estudos de reprodução em ratos e camundongos quando administrada em doses subcutâneas e orais (ver seção 5.3).

Tretinoína

A tretinoína é um teratogênico humano bem conhecido após administração sistêmica; no entanto, os dados disponíveis após administração tópica em grávidas são limitados. Doses orais de tretinoína são teratogênicas em animais, e há evidências de embriotoxicidade em estudos onde a tretinoína foi aplicada dermicamente (ver seção 5.3). Acnatac não deve ser usado durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, e em mulheres que podem engravidar.

Lactação

Não se sabe se a tretinoína e a clindamicina são excretadas no leite materno após o uso de Acnatac. Foi relatado que a administração oral e parenteral de clindamicina leva à passagem de clindamicina para o leite materno. Sabe-se que retinoides administrados oralmente e seus metabólitos são excretados no leite materno. Portanto, Acnatac não deve ser usado por mulheres que estão amamentando.

Fertilidade Clindamicina

Não há dados sobre a fertilidade com Acnatac.

Estudos de reprodução em ratos e camundongos usando doses subcutâneas e orais de clindamicina não mostraram evidências de fertilidade prejudicada.

Tretinoína

A tretinoína administrada sistemicamente prejudica significativamente a fertilidade. Existem apenas dados limitados sobre a fertilidade após aplicação tópica em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e operar máquinas. É improvável que o tratamento com Acnatac tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos colaterais

Dentro das classes de órgãos, os efeitos colaterais são listados de acordo com sua frequência (número de pacientes em que se espera a ocorrência dos efeitos colaterais). As seguintes categorias são utilizadas:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

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

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

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

Muito raros ($< 1/10.000$),

Desconhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As frequências em estudos clínicos são:

Doenças do sistema imunológico:

Raros: Hipersensibilidade

Doenças endócrinas:

Raros: Hipotireoidismo

Doenças do sistema nervoso:

Raros: Cefaleia Doenças oculares:

Raros: Irritação ocular

Doenças do trato gastrointestinal:

Raros: Gastroenterite, náusea

Doenças da pele e do tecido subcutâneo:

Ocasionalmente: Acne, pele seca, eritema, seborréia, reações de fotossensibilidade, prurido, erupção cutânea, erupção cutânea exfoliativa,

Esfoliação da pele, queimadura solar

Raramente: Dermatite, herpes simples, erupção macular, hemorragias cutâneas, sensação de queimação na pele, despigmentação da pele, irritação da pele.

Doenças gerais e condições no local de administração:

Ocasionalmente: Reações locais no local de aplicação como: Queimação, dermatite, secura e eritema

Raramente: Reações locais no local de aplicação como: Irritação, inchaço, erosão, descoloração, prurido, descamação, sensação de calor, dor

Crianças e adolescentes

A proporção de crianças e adolescentes (12 – 17 anos) com reações adversas específicas ao medicamento foi consistente com a proporção correspondente na população total. A incidência de pele seca em adolescentes (12 – 17 anos) foi ligeiramente superior à da população total.

Relato de suspeitas de reações adversas

O relato de suspeitas de reações adversas após a aprovação é de grande importância. Ele permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Profissionais de saúde são incentivados a relatar qualquer suspeita de reação adversa através do sistema nacional de notificação.

Áustria

Agência Federal para a Segurança em Saúde
Traisengasse 5
1200 Viena
Áustria
Fax. +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Sobredosagem

Acnatac Gel é destinado exclusivamente para uso tópico. O uso excessivo de Acnatac Gel pode causar vermelhidão acentuada, descamação ou outros desconfortos. Caso ocorra aplicação excessiva devido a uso acidental ou excessivo, o rosto deve ser lavado cuidadosamente com sabão suave e água morna. Acnatac deve ser descontinuado por vários dias antes de retomar o tratamento.

Em caso de sobredosagem, o fosfato de clindamicina aplicado topicamente a partir de Acnatac pode ser absorvido em quantidade suficiente para causar efeitos sistêmicos. Podem ocorrer efeitos colaterais gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômito e diarreia (ver seção 4.4).

Em caso de ingestão acidental, o tratamento deve ser sintomático. Esperam-se os mesmos efeitos colaterais que com clindamicina (como dor abdominal, náusea, vômito e diarreia) e tretinoína (como teratogênese em mulheres em idade fértil). Nesses casos, o Acnatac Gel deve ser descontinuado e um teste de gravidez deve ser realizado em mulheres em idade fértil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para acne de uso tópico; Clindamicina, combinações Código ATC: D10AF51

Acnatac combina dois princípios ativos que possuem diferentes mecanismos de ação (ver abaixo).

Clindamicina:

A clindamicina é um derivado semissintético da substância-mãe lincomicina, produzida por *Streptomyces lincolnensis*, e atua predominantemente de forma bacteriostática. A clindamicina liga-se às subunidades ribossômicas 50S de bactérias sensíveis e impede a extensão das cadeias peptídicas ao interferir na transferência peptídica, suprimindo assim a síntese proteica bacteriana. O fosfato de clindamicina é inativo in vitro, mas é rapidamente hidrolisado in vivo para a clindamicina ativa antibacteriana.

Foi demonstrado que a clindamicina possui atividade in vitro contra *Propionibacterium acnes*, um fator fisiopatológico que influencia o desenvolvimento da acne vulgar. A clindamicina também possui efeito anti-inflamatório sobre lesões de acne.

O limite para o teste de sensibilidade à clindamicina para *P. acnes*, como representante dos anaeróbios Gram-positivos, é de 4 mg/ml (valores de corte recomendados pelo Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana - EUCAST).

Tretinoína:

A tretinoína tópica possui propriedades comedolíticas e anti-inflamatórias. A tretinoína reduz a coesão das células epiteliais foliculares, diminuindo a formação de microcomedões. Além

disso, estimula a atividade mitótica e o aumento da renovação celular do epitélio folicular, levando à expulsão dos comedões. A atividade comedolítica está associada à normalização da descamação do epitélio folicular. A tretinoína exerce um efeito anti-inflamatório através dos receptores Toll-Like (TLRs).

Uma terapia combinada com clindamicina e tretinoína contida no Acnatac Gel não apenas combina os efeitos individuais dos dois princípios ativos, mas também os complementa. Há também evidências na literatura que mostram que a tretinoína, quando usada em conjunto, aumenta a penetração da clindamicina. Assim, esta terapia combinada visa vários fatores patogênicos: queratinização folicular alterada, proliferação de *P. acnes*, inflamação e aumento da produção de sebo.

Eficácia clínica do Acnatac

Foram realizados três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, envolvendo um total de 4.550 pacientes com acne vulgar com lesões inflamatórias e não inflamatórias. Destes, 1.853 pacientes foram tratados com Acnatac Gel, 846 com tretinoína, 1.428 com fosfato de clindamicina e 423 com veículo de Acnatac Gel.

Foram incluídos pacientes com 20 a 50 lesões inflamatórias de acne (pápulas e pústulas) no rosto, 20 a 100 lesões não inflamatórias de acne (comedões abertos e fechados) no rosto, dois ou menos nódulos (definidos como lesões inflamatórias com diâmetro maior ou igual a 5 mm) e sem cistos. As lesões foram contadas como linha de base e nas semanas 2, 4, 8 e 12. As medidas primárias de eficácia dos estudos 7001.G2HP-06-02 e 7001.G2HP-07-02 foram: (1) a alteração percentual média em relação à linha de base no número de lesões inflamatórias na semana 12, (2) a alteração percentual média em relação à linha de base no número de lesões não inflamatórias na semana 12, (3) a alteração percentual média em relação à linha de base no número total de lesões na semana 12 e (4) a porcentagem de pacientes que estavam livres ou quase livres de lesões na semana 12, avaliada por meio de um Escore Global de Gravidade do Avaliador (EGSS). A superioridade em relação às monoterapias foi concluída quando duas das três variáveis de contagem de lesões e o EGSS dicotomizado foram significativos.

O tratamento foi realizado uma vez ao dia durante 12 semanas, na semana 12 os pacientes foram avaliados e as lesões contadas.

Os estudos 7001.G2HP-06-02 e 7001.G2HP-07-02 compararam Acnatac com ambas as monoterapias (Clindamicina fosfato 1,2% gel e Tretinoína 0,025% gel) e veículo usando um esquema de tratamento duplo-cego. O terceiro estudo clínico (MP1501-02) serviu para comparar Acnatac com Clindamicina isoladamente.

Devido à distribuição assimétrica, a alteração percentual na contagem de lesões nas tabelas a seguir é apresentada como alteração percentual mediana.

Alteração percentual mediana (redução) no número de lesões na semana 12					
Tipo de lesão	Tratamento	Estudo			Metanálise
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Todos os estudos ¹ (n=4.550)
Inflamatório	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamicina	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoína	42,9*	50,0*	n.d.	46,4*
	Veículo	25,0*	38,9*	n.d.	32,3*
Não inflamatório	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamicina	27,5*	32,2	48,2*	43,5*

	a				
	Tretinoína	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Veículo	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Total	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamicin a	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoína	39,6*	39,7*	k.A.	39,6*
	Veículo	22,2*	25,0*	k.A.	22,8*

valores de p do ANOVA com variáveis ordenadas por ranking
¹para uma comparação par a par vs. Tretinoína e veículo, foram considerados dados dos estudos 7001-G2HP06-02 e 7001-G2HP-07-02.
 *p ≤ 0,05

Gravidade global na semana 12 - apresentada como valores dicotomizados

	Acnatac	Clindamicina	Tretinoína	Veículo
ITT - limpo ou quase limpo*				
Sucesso	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Falha	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
p-Valor		0,147	0,037	<0,001
ITT - puro ou quase puro**				
Sucesso	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Falha	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
p-Valor		0,122	0,001	<0,001
ITT- puro, quase puro ou melhoria de pelo menos 2 graus***				
Sucesso	381 (38%)	318 (32%)		
Falha	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
p-Valor		0,002		

1 valor ausente foi considerado como falha terapêutica

* Estudo 7001-G2HP-06-02

** Estudo 7001-G2HP-07-02

*** Estudo MP-1501-02

Crianças e adolescentes

A alteração percentual no número de lesões na semana 12 em adolescentes de 12 a 17 anos em cada estudo e na metanálise desses estudos é apresentada a seguir.

Alteração percentual mediana (redução) no número de lesões na semana 12: Adolescentes					
Tipo de lesão	Tratamento	Estudo			Metanálise
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	
Inflamatório	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicin a	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoína	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*

	Veículo	16,7*	25,4*	k.A.	21,4*
Não inflamável	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*
	Veículo	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Total	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamicina	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoína	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Veículo	14,6*	14,6*	n.d.	14,6*

Valores p de ANOVA com variáveis ordenadas por ranking 1 para uma comparação pareada vs. Tretinoína e Veículo, foram considerados dados dos estudos 7001-G2HP06-02 e 7001-G2HP-07-02.

* $p \leq 0,05$

Embora os estudos não tenham poder suficiente para as subgrupos e os resultados não sejam tão uniformes quanto para as mudanças no número de lesões, eles também fornecem evidências da superioridade da preparação combinada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em um estudo aberto com doses múltiplas, no qual 12 pacientes com acne moderada a grave foram tratados, a absorção percutânea de tretinoína após 14 aplicações diárias consecutivas de cerca de 4 g de Acnatac foi mínima. As concentrações plasmáticas de tretinoína estavam abaixo do limite inferior de quantificação (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) em 50 a 92% dos pacientes a qualquer momento após a administração, e nos demais pacientes com valores entre 1,0 e 1,6 ng/ml próximo ao LLOQ. As concentrações plasmáticas dos principais metabólitos da tretinoína, ácido 13-cis-retinóico e ácido 4-oxo-13-cis-retinóico, foram de 1,0 a 1,4 ng/ml e 1,6 a 6,5 ng/ml, respectivamente. As concentrações plasmáticas de clindamicina geralmente não excederam 3,5 ng/ml, com exceção de um paciente cuja concentração plasmática atingiu 13,1 ng/ml.

Tretinoína

A tretinoína ocorre no corpo como um metabólito do retinol e mostra, até certo ponto, efeito de promoção de crescimento da vitamina A. Estudos clínicos representativos e bem controlados demonstraram que a tretinoína administrada topicamente não aumenta os níveis plasmáticos de ácido all-trans-retinóico (tretinoína). Após uma única aplicação tópica de tretinoína marcada radioativamente, a concentração sanguínea de ácido retinóico permaneceu inalterada em um período de 2 a 48 horas. Nem a administração única nem o tratamento a longo prazo com formulações tópicas de tretinoína alteram os níveis sistêmicos de retinóides, que permanecem dentro da faixa dos níveis endógenos naturais do corpo.

Clindamicina

O fosfato de clindamicina é convertido na pele por fosfatases na forma mais ativa de clindamicina. A conversão para clindamicina é, portanto, um fator crucial para o efeito antimicrobiano nas camadas da pele após a aplicação tópica de fosfato de clindamicina.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Os seguintes estudos pré-clínicos com Acnatac, Clindamicina e Tretinoína sustentam a segurança do Acnatac. Acnatac

Um estudo de toxicidade dérmica de 13 semanas com administração repetida em mini-porcos não mostrou efeitos tóxicos além de uma leve irritação local (eritema). Em dois estudos de tolerância local em coelhos, o gel Acnatac não se mostrou primariamente irritante para a pele ou olhos, e não houve efeito de sensibilização de contato em cobaias.

Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento dérmico em coelhos, não foi observada toxicidade reprodutiva.

Clindamicina

A clindamicina administrada sistemicamente não afeta a fertilidade, a capacidade de acasalamento, o desenvolvimento embrionário ou o desenvolvimento pós-natal. Estudos in vitro e in vivo não mostraram potencial mutagênico da clindamicina. A clindamicina não foi carcinogênica em camundongos em um estudo dérmico de 2 anos com fosfato de clindamicina a 1,2% e em um estudo oral de 2 anos em ratos.

Tretinoína

Estudos in vitro e in vivo não mostraram potencial mutagênico da tretinoína. A tretinoína não foi carcinogênica em camundongos em um estudo dérmico de 2 anos com tretinoína a 0,1% (em concentração mais alta do que Acnatac). O potencial carcinogênico sistêmico não foi investigado. A tretinoína oral foi teratogênica em ratos, camundongos, hamsters, coelhos, macacos e humanos. Afeta significativamente a fertilidade e o desenvolvimento peri/pós-natal. Em animais, a tretinoína aplicada topicamente não foi teratogênica em doses diárias várias vezes superiores à dose diária recomendada para humanos com base na superfície corporal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes água purificada,

glicerol,
carbômero 981,
metil-4-hidroxibenzoato (E218),
propil-4-hidroxibenzoato (E216),
polissorbato 80,
edetato de sódio,
ácido cítrico,
butilhidroxitolueno (E321), trometamol.

6.2 Incompatibilidades Não aplicável.

6.3 Prazo de validade 18 meses.

Após a primeira abertura: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não armazenar acima de 25° C. Não congelar. Manter o tubo bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os tamanhos das embalagens são 30 g e 60 g.

Ambas as embalagens contêm um tubo de alumínio com revestimento interno de epóxi-fenol e uma tampa de polietileno.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais para eliminação e outras instruções de manuseio

Nenhuma exigência especial.

7. Titular da autorização Meda Pharma GmbH, Viena.

8. Número da autorização 1–31861

9. Data da concessão/renovação da autorização
26 de março de 2013.

10. Data da informação

Outubro de 2014

Obrigatoriedade de prescrição/farmácia

Sujeito a receita médica e venda em farmácia, proibição de entrega repetida.