

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

## 2. Compoziția calitativă și cantitativă

Un gram de gel conține 10 mg (1%) clindamicină (sub formă de clindamicină-2-dihidrogenfosfat) și 0,25 mg (0,025%) tretinoină.

Alte componente cu efect cunoscut:

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

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

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

Lista completă a celorlalte componente, vezi secțiunea 6.1.

## 3. Forma farmaceutică

Gel.

Gel galben transparent.

## 4. INFORMAȚII CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Acnatac este utilizat pentru tratamentul topic al acneei vulgare, atunci când sunt prezente comedoane, papule și pustule la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste (vezi secțiunile 4.4 și 5.1).

Trebuie respectate ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a substanțelor antibacteriene și tratamentul acneei.

### 4.2 Dozajul și mod de administrare

Dozajul

Adulți și adolescenți ( $\geq 12$  ani)

O dată pe zi, înainte de culcare, fața întregă se spală cu un săpun delicat și se usucă. O cantitate de mărimea unui bob de mazăre din medicament se aplică pe vârful degetului, se tamponează pe bărbie, obraji, nas și frunte și apoi se freacă ușor pe toată fața.

Tratamentul cu Acnatac nu trebuie să depășească 12 săptămâni fără o evaluare atentă. Trebuie menționat că o îmbunătățire terapeutică poate fi observată abia după câteva săptămâni de la începutul tratamentului.

Dacă o doză de Acnatac este omisă, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții nu trebuie să aplice o doză dublă dacă aplicarea anterioară a fost uitată.

Utilizare la copii sub 12 ani

Acnatac nu este recomandat pentru utilizare la copii sub 12 ani, deoarece siguranța și eficacitatea Acnatac la copii nu sunt dovedite.

Utilizare la pacienți vârstnici (peste 65 de ani) Restricție a funcției renale sau

Funcția hepatică

Siguranța și eficacitatea Acnatac la pacienții peste 65 de ani nu sunt dovedite.

Având în vedere expunerea sistemică scăzută la Clindamicină și Tretinoină după administrarea topică a Acnatac, nu se așteaptă ca o disfuncție renală sau hepatică moderată să conducă la o expunere sistemică semnificativă clinic. Cu toate acestea, concentrațiile serice de Clindamicină și Tretinoină nu au fost investigate la pacienții cu afecțiuni renale sau hepatice după administrarea topică. În cazuri severe, ar trebui luată o decizie individuală.

## Mod de administrare

Acnatac este destinat exclusiv pentru uz extern (dermatologic). Aplicarea Acnatac la ochi, pleoape, buze și nări trebuie evitată. După aplicare, pacientul ar trebui să se spele pe mâini.

## 4.3 Contraindicații

Acnatac nu trebuie utilizat:

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele active Clindamicină și/sau Tretinoină sau la oricare dintre celelalte componente menționate în secțiunea 6 sau la Lincomicină.

La pacienții cu enterită regională, colită ulcerativă sau colită asociată cu antibiotice cunoscută.

La pacienții cu cancer de piele în antecedentele personale sau familiale.

La pacienții cu eczeme acute, rozacee și dermatită periorală în antecedente

La pacienții cu forme de acnee nodulară pustulară și chistică profundă (Acne conglobata și Acne fulminans)

## 4.4 Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

Acnatac nu este destinat pentru utilizare orală, oftalmică, intranasală sau intravaginală.

Acnatac nu este recomandat pentru tratamentul acneei vulgare ușoare.

Acnatac nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, și nici la femeile aflate la vârsta fertilă, dacă nu au fost luate măsuri contraceptive (vezi secțiunea 4.6).

Contactul cu gura, ochii și mucoasele și pielea deschisă sau eczematoasă trebuie evitat.

Aplicarea pe zonele sensibile ale pielii trebuie făcută cu precauție. În caz de contact accidental cu ochii, se va clăti cu cantități mari de apă.

În legătură cu utilizarea unor alte preparate topice cu clindamicină, s-a raportat colită asociată antibioticelor (cunoscută și sub denumirea de colită asociată Clostridium difficile sau CDAD). Este puțin probabil ca acest lucru să apară la Acnatac, deoarece nivelurile plasmatice au fost determinate și absorbția percutanată a clindamicinei este clinic neglijabilă.

În caz de diaree persistentă sau severă sau crampe abdominale, tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt imediat, deoarece aceste simptome ar putea indica o colită asociată antibioticelor. Ar trebui efectuate proceduri diagnostice adecvate precum determinarea Clostridium difficile și a toxinelor și, dacă este necesar, o colonoscopie, și ar trebui luate în considerare opțiunile de tratament pentru colită.

Utilizarea unei cantități mai mari decât cea recomandată sau aplicarea prea frecventă poate provoca roșeață, arsură și alte disconforturi. În caz de iritație severă, în special în stadiile incipiente ale tratamentului, tratamentul trebuie întrerupt temporar sau frecvența aplicării redusă.

Acnatac trebuie prescris cu precauție la pacienții cu atopie.

Acnatac nu trebuie utilizat concomitent cu alte preparate topice (inclusiv cosmetice), deoarece poate apărea intoleranță și interacțiuni cu tretinoin. Se recomandă precauție specială la utilizarea substanțelor keratolitice precum sulf, acid salicilic, peroxid de benzoil sau resorcin și abrazive chimice. Dacă pacientul a fost tratat cu astfel de preparate, efectul de peeling al acestor substanțe trebuie să dispară înainte de a începe tratamentul cu Acnatac.

Unele produse de curățare medicale și soluții de spălare au un efect puternic de uscare. Nu trebuie utilizate la pacienții care primesc un tratament topic cu tretinoin. Se recomandă precauție la utilizarea săpunurilor cu efect de peeling, săpunurilor și cosmeticelor, precum și a parfumurilor sau extractelor de citrice.

Datorită sensibilității crescute la radiațiile UV, poate apărea fotosensibilitate în timpul tratamentului cu gelul Acnatac. Expunerea la lumina solară trebuie limitată la minimum și trebuie utilizate produse de protecție solară adecvate cu un SPF (factor de protecție solară) de cel puțin 30, împreună cu îmbrăcăminte de protecție adecvată (de exemplu, o pălărie). Lămpile solare (lămpi UV) sau paturile de bronzat trebuie evitate în timpul tratamentului, iar în caz de arsuri solare, acest preparat trebuie aplicat doar după ce acestea s-au vindecat. Pacienții cu expunere profesională intensă la lumina solară și pacienții cu sensibilitate congenitală la lumina solară trebuie să fie deosebit de precauți. În caz de arsuri solare, tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt până când eritemele severe și descuamarea pielii s-au ameliorat.

S-a raportat foliculită gram-negativă ocazională în timpul tratamentului cu preparate topice cu clindamicină 1%. Dacă aceasta apare, tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt și trebuie început un tratament alternativ.

Utilizarea pe termen lung a clindamicinei poate duce la rezistență și/sau la creșterea excesivă a bacteriilor sau fungilor cutanați nesensibili; totuși, acest lucru apare rar. Poate apărea rezistență încrucișată cu alte antibiotice precum lincomicina sau eritromicina (vezi secțiunea 4.5).

Utilizarea concomitentă a antibioticelor orale și topice trebuie evitată, în special dacă au structuri chimice diferite.

Alte componente, metil-4-hidrobenzoat (E218) și propil-4-hidrobenzoat (E216), pot provoca reacții alergice (posibil reacții întârziate). Componenta butilhidroxitoluen (E321) poate provoca iritări locale ale pielii (de exemplu, dermatită de contact) sau iritații ale ochilor și mucoaselor.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte tipuri de interacțiuni

Medicamentele topice aplicate simultan, săpunurile medicinale și produsele de curățare a pielii care au un efect puternic de uscare, precum și preparatele cu o concentrație mare de alcool și astringentele trebuie utilizate cu precauție. Tratamentul simultan cu corticosteroizi trebuie evitat.

In vitro s-a demonstrat un antagonism între eritromicină și clindamicină și un sinergism cu metronidazol; efecte antagoniste și sinergice au fost descrise la aminoglicozide și efecte agoniste au fost descrise la blocanții neuromusculari.

Tretinoinul cauzează o permeabilitate crescută pentru alte medicamente aplicate topic.

#### Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții care au primit clindamicină împreună cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocumarol, fluindionă) au fost raportate valori crescute ale coagulării sângelui (PT/INR) și/sau sângerări. Prin urmare, valorile coagulării sângelui trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K.

#### 4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Acnatac trebuie utilizat de femeile aflate la vârsta fertilă doar dacă se folosește o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și până la 1 lună după terminarea acestuia.

## Sarcina

Nu există date suficiente despre utilizarea Acnatac la femeile gravide. Acnatac nu a cauzat efecte reprotoxice într-un studiu topic de toxicitate pentru dezvoltare la iepuri (vezi secțiunea 5.3).

## Clindamicină

La un număr limitat de sarcini cu expunere la clindamicină în primul trimestru nu s-au observat efecte nedorite ale clindamicinei asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou-născutului. Clindamicina nu a fost teratogenă în studiile de reproducere la șobolani și șoareci la administrarea de doze subcutanate și orale de clindamicină (vezi secțiunea 5.3).

## Tretinoin

Tretinoinul este un teratogen uman bine cunoscut după administrarea sistemică; totuși, datele disponibile după administrarea topică la gravide sunt limitate. Dozele orale de tretinoin sunt teratogene la animale și există dovezi de embriotoxicitate din studii în care tretinoinul a fost aplicat dermic (vezi secțiunea 5.3). Acnatac nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, și la femeile care pot rămâne însărcinate.

## Alăptarea

Nu se știe dacă tretinoinul și clindamicina sunt excretate în laptele matern după utilizarea Acnatac. S-a raportat că administrarea orală și parenterală de clindamicină duce la trecerea clindamicinei în laptele matern. Se știe că retinoizii administrați oral și metabolizii lor sunt excretați în laptele matern. Acnatac nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

## Fertilitate Clindamicină

Nu există date privind fertilitatea sub Acnatac.

Studiile de reproducere la șobolani și șoareci folosind doze subcutanate și orale de clindamicină nu au arătat dovezi de fertilitate afectată.

## Tretinoin

Tretinoinul administrat sistemic afectează semnificativ fertilitatea. Sunt disponibile doar date limitate privind fertilitatea după aplicarea topică la om.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca tratamentul cu Acnatac să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

În cadrul claselor de organe, reacțiile adverse sunt listate în funcție de frecvența lor (numărul de pacienți la care este de așteptat să apară reacțiile adverse). Se folosesc următoarele categorii:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),
- Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ),
- Ocazionale ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ ),
- Rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ ),
- Foarte rare ( $< 1/10.000$ ),

Necunoscute (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Frecvențele raportate în studiile clinice sunt:

Afectiuni ale sistemului imunitar:

Rare: Hipersensibilitate

Boli endocrine:

Rare: Hipotiroidism

Afectiuni ale sistemului nervos:

Rare: Cefalee Afectiuni oculare:

Rare: Iritație oculară

Afectiuni ale tractului gastrointestinal:

Rare: Gastroenterită, greață

Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat:

Ocazional: acnee, piele uscată, eritem, seboree, reacții de fotosensibilitate, prurit, erupție cutanată, erupție cutanată exfoliativă,

Exfolierea pielii, arsuri solare

Rar: dermatită, herpes simplex, erupție maculară, hemoragii cutanate, senzație de arsură pe piele, depigmentare a pielii, iritație a pielii.

Afecțiuni generale și tulburări la locul de administrare:

Ocazional: reacții locale la locul de aplicare, cum ar fi: arsură, dermatită, uscăciune și eritem

Rar: reacții locale la locul de aplicare, cum ar fi: iritație, umflare, eroziune, decolorare, prurit, descumare, senzație de căldură, durere

Copii și adolescenți

Proporția de copii și adolescenți (12 – 17 ani) cu reacții adverse specifice medicamentului a fost similară cu proporția corespunzătoare din populația generală. Incidența pielii uscate la adolescenți (12 – 17 ani) a fost ușor mai mare decât în populația generală.

Raportarea suspiciunii de reacții adverse

Raportarea suspiciunii de reacții adverse după autorizare este de mare importanță. Aceasta permite o monitorizare continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să raporteze orice caz suspect de reacție adversă prin sistemul național de raportare.

Austria

Agenția Federală pentru Siguranța în Sănătate

Traisengasse 5

1200 Viena

Austria

Fax. +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Supradozaj

Acnatac Gel este destinat exclusiv pentru aplicare topică. Utilizarea excesivă a gelului Acnatac poate duce la roșeață pronunțată, descumare sau alte disconforturi. În cazul aplicării

excesive din greșeală sau din exces de zel, fața trebuie spălată cu săpun blând și apă caldă. Acnatac trebuie întrerupt timp de câteva zile înainte de reluarea tratamentului. În caz de supradozaj, clindamicina fosfat aplicată topic din Acnatac poate fi absorbită într-o cantitate suficientă pentru a provoca efecte sistemice. Pot apărea reacții adverse gastrointestinale precum dureri abdominale, greață, vărsături și diaree (vezi secțiunea 4.4).

În caz de ingestie accidentală, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Se așteaptă aceleași reacții adverse ca și în cazul clindamicinei (cum ar fi dureri abdominale, greață, vărsături și diaree) și tretinoinului (cum ar fi teratogeneza la femeile aflate la vârsta fertilă). În astfel de cazuri, gelul Acnatac trebuie întrerupt și la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie efectuat un test de sarcină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiacneice pentru aplicare topică; Clindamicină, combinații Cod ATC: D10AF51

Acnatac combină două substanțe active care au mecanisme de acțiune diferite (vezi mai jos).

#### Clindamicină:

Clindamicina este un derivat semisintetic al substanței mamă lincomicină, produsă de *Streptomyces lincolnensis* și are în principal un efect bacteriostatic. Clindamicina se leagă de subunitățile ribozomale 50S ale bacteriilor sensibile și împiedică prelungirea lanțurilor peptidice prin perturbarea transferului peptidil, suprimând astfel sinteza proteinelor bacteriene. Clindamicina fosfat este inactivă in vitro, dar prin hidroliză rapidă in vivo, substanța este transformată în clindamicină activă antibacterian.

S-a demonstrat că clindamicina are activitate in vitro împotriva *Propionibacterium acnes*, un factor patofiziologic care influențează dezvoltarea acneei vulgare. Clindamicina are, de asemenea, un efect antiinflamator asupra leziunilor acneice.

Valoarea limită pentru testarea sensibilității la clindamicină pentru *P. acnes*, ca reprezentant al anaerobilor Gram-pozitivi, este de 4 mg/ml (valori limită recomandate de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - EUCAST).

#### Tretinoin:

Tretinoinul topic are atât proprietăți comedolitice, cât și antiinflamatorii. Tretinoinul reduce coeziunea celulelor epiteliale foliculare, diminuând astfel formarea microcomedonilor. În plus, tretinoinul stimulează activitatea mitotică și creșterea turnover-ului celular al epiteliului folicular, conducând la expulzarea comedonilor. Activitatea comedolitică este asociată cu o normalizare a descumării epiteliului folicular. Tretinoinul exercită un efect antiinflamator prin intermediul receptorilor Toll-Like (TLRs).

O terapie combinată cu clindamicina și tretinoinul conținute în gelul Acnatac nu doar combină efectele individuale ale celor două substanțe active, ci le și completează. Există, de asemenea, dovezi în literatură care arată că tretinoinul, atunci când este utilizat împreună, crește penetrarea clindamicinei. Astfel, această terapie combinată vizează mai mulți factori patogeni: keratinizarea foliculară perturbată, proliferarea *P. acnes*, inflamația și producția excesivă de sebum.

### Eficacitatea clinică a Acnatac

Au fost efectuate trei studii clinice randomizate, dublu-orb, în care au fost incluși în total 4.550 de pacienți cu acnee vulgară, cu leziuni atât inflamatorii, cât și non-inflamatorii. Dintre aceștia, 1.853 de pacienți au fost tratați cu gel Acnatac, 846 cu tretinoin, 1.428 cu clindamicină fosfat și 423 cu vehiculul gelului Acnatac.

Au fost incluși pacienți cu 20 – 50 de leziuni acneice inflamatorii (papule și pustule) pe față, 20 – 100 de leziuni acneice non-inflamatorii (comedone deschise și închise) pe față, două sau mai puține noduli (definiți ca leziuni inflamatorii cu un diametru mai mare sau egal cu 5 mm) și fără chisturi. Leziunile au fost numărate ca bază și în săptămânile 2, 4, 8 și 12.

Măsurile primare de eficacitate ale studiilor 7001.G2HP-06-02 și 7001.G2HP-07-02 au fost: (1) schimbarea procentuală medie față de valoarea inițială în numărul de leziuni inflamatorii în săptămâna 12, (2) schimbarea procentuală medie față de valoarea inițială în numărul de leziuni neinflamatorii în săptămâna 12, (3) schimbarea procentuală medie față de valoarea inițială în numărul total de leziuni în săptămâna 12 și (4) procentul de pacienți care erau liberi sau aproape liberi de leziuni în săptămâna 12, evaluat printr-un Scor Global de Severitate al Evaluatorului (EGSS). S-a concluzionat superioritatea față de monoterapii dacă două din trei variabile ale numărului de leziuni și EGSS dichotomizat erau semnificative.

Tratamentul a fost efectuat o dată pe zi timp de 12 săptămâni, în săptămâna 12 pacienții au fost evaluați și leziunile au fost numărate.

Studiile 7001.G2HP-06-02 și 7001.G2HP-07-02 au comparat Acnatac cu ambele monoterapii (Clindamicină fosfat 1,2% gel și Tretinoin 0,025% gel) și vehiculul folosind un protocol de tratament dublu-orb. Al treilea studiu clinic (MP1501-02) a fost destinat comparării Acnatac cu Clindamicină singură.

Datorită distribuției asimetrice, schimbarea procentuală a numărului de leziuni este prezentată în tabelele următoare ca schimbare procentuală mediană.

Schimbare procentuală mediană (reducere) a numărului de leziuni în săptămâna 12					
Tip de leziune	Tratament	Studiu			Metaanaliză
		G2HP-06-02 (n=1.252)	G2HP-07-02 (n=1.288)	MP1501-02 (n=2.010)	Toate studiile <sup>1</sup> (n=4.550)
Inflamatoriu	Acnatac	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamicină	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoină	42,9*	50,0*	k.A.	46,4*
	Vehicul	25,0*	38,9*	k.A.	32,3*
Neinflamator	Acnatac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamicină	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoină	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Vehicul	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Total	Acnatac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamicină	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoină	39,6*	39,7*	n.d.	39,6*
	Vehicul	22,2*	25,0*	n.d.	22,8*

Valori p din ANOVA cu variabile ordonate  
<sup>1</sup>pentru o comparație pereche vs. Tretinoin și vehicul au fost luate în considerare datele din studiile 7001-G2HP06-02 și 7001-G2HP-07-02.  
 \*p ≤ 0,05

Gradul global de severitate în săptămâna 12 - prezentat ca valori dichotomizate

	Acnatac	Clindamicină	Tretinoin	Vehicul
ITT - curat sau aproape curat*				
Succes	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Eșec	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
p-Valoare		0,147	0,037	<0,001
ITT - curat sau aproape curat**				
Succes	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Eșec	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
p-Valoare		0,122	0,001	<0,001
ITT- pur, aproape pur sau îmbunătățire cu cel puțin 2 grade***				
Succes	381 (38%)	318 (32%)		
Eșec	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
p-Wert		0,002		

1 valoare lipsă a fost considerată eșec terapeutic

\* Studiu 7001-G2HP-06-02

\*\* Studiu 7001-G2HP-07-02

\*\*\* Studiu MP-1501-02

Copii și adolescenți

Modificarea procentuală a numărului de leziuni în săptămâna 12 la adolescenți cu vârste între 12 și 17 ani în studiile individuale și în metaanaliza acestor studii este prezentată mai jos.

Modificare procentuală mediană (scădere) a numărului de leziuni în săptămâna 12: Adolescenți					
Tip de leziune	Tratament	Studiu			Metaanaliză
		G2HP-06-02 (n = 800)	G2HP-07-02 (n = 795)	MP1501-02 (n = 1.320)	Toate studiile <sup>1</sup> (n = 2.915)
Inflamator	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicin	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoin	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Vehicul	16,7*	25,4*	n.d.	21,4*
Neinflamabil	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamicin	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoin	30,2*	36,9	n.d.	32,8*
	Vehicul	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Total	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamicin	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoină	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Vehicul	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

Valori p din ANOVA cu variabile ordonate  
1 pentru o comparație pereche vs. Tretinoin și Vehicul au fost luate în considerare

datele din studiile 7001-G2HP06-02 și 7001-G2HP-07-02.

\*  $p \leq 0,05$

Deși studiile nu au avut suficientă putere pentru subgrupuri și rezultatele nu sunt la fel de uniforme ca pentru modificările numărului de leziuni, ele aduc de asemenea dovada superiorității preparatului combinat.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu deschis cu dozare multiplă, în care 12 pacienți cu acnee moderată până la severă au fost tratați, absorbția percutanată a Tretinoinului după 14 aplicații zilnice consecutive de aproximativ 4 g Acnatac a fost minimă. Concentrațiile plasmatice de Tretinoin au fost sub limita inferioară de cuantificare (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) la 50 până la 92% dintre pacienți la orice moment după administrare și la ceilalți pacienți cu valori între 1,0 și 1,6 ng/ml în apropierea LLOQ. Concentrațiile plasmatice ale principalilor metaboliți ai Tretinoinului, acidul 13-cis-retinoic și acidul 4-oxo-13-cis-retinoic, au fost de 1,0 până la 1,4 ng/ml, respectiv 1,6 până la 6,5 ng/ml. Concentrațiile plasmatice de Clindamicină nu au depășit în general 3,5 ng/ml, cu excepția unui pacient a cărui concentrație plasmatică a atins 13,1 ng/ml.

### Tretinoin

Tretinoinul apare în organism ca un metabolit al retinolului și prezintă într-o anumită măsură efecte de promovare a creșterii datorate vitaminei A. Studiile clinice reprezentative, bine controlate, au arătat că Tretinoinul administrat topic nu crește nivelul plasmatic de acid retinoic all-trans (Tretinoin). După o singură aplicare topică de Tretinoin marcat radioactiv, concentrația de acid retinoic în sânge a rămas neschimbată într-un interval de 2 – 48 de ore. Nici administrarea unică, nici tratamentul pe termen lung cu formulări topice de Tretinoin nu modifică nivelurile sistemice de retinoizi, care rămân în intervalul nivelurilor endogene naturale ale organismului.

### Clindamicină

Fosfatul de clindamicină este transformat în piele de fosfataze în forma mai activă de clindamicină. Transformarea în clindamicină este, prin urmare, un factor crucial pentru efectul antimicrobian în straturile pielii după aplicarea topică a fosfatului de clindamicină.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Următoarele studii preclinice cu Acnatac, Clindamicină și Tretinoin susțin siguranța Acnatac.

Un studiu de toxicitate dermică de 13 săptămâni cu administrare repetată la porci miniaturali nu a arătat efecte toxice, cu excepția unei iritații locale ușoare (eritem). În două studii de tolerabilitate locală la iepuri, gelul Acnatac nu s-a dovedit a fi iritant primar pentru piele sau ochi și nu a prezentat efect de sensibilizare la contact la cobai.

Într-un studiu de toxicitate dermică asupra dezvoltării la iepuri, nu s-a constatat toxicitate reproductivă.

### Clindamicină

Clindamicina administrată sistemic nu afectează fertilitatea, capacitatea de împerechere, dezvoltarea embrionară sau dezvoltarea postnatală. Studiile in vitro și in vivo nu au arătat

potențial mutagen al clindamicinei. Clindamicina nu a fost carcinogenă la șoareci într-un studiu dermic de 2 ani cu fosfat de clindamicină 1,2% și într-un studiu oral de 2 ani la șobolani.

#### Tretinoină

Studiile in vitro și in vivo nu au arătat potențial mutagen al tretinoinei. Tretinoina nu a fost carcinogenă la șoareci într-un studiu dermic de 2 ani cu tretinoină 0,1% (în concentrație mai mare decât Acnatac). Potențialul carcinogen sistemic nu a fost investigat. Tretinoina orală a fost teratogenă la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, maimuțe și oameni. Afectează semnificativ fertilitatea și dezvoltarea peri/postnatală. La animale, tretinoina aplicată dermic nu a fost teratogenă la doze zilnice de câteva ori mai mari decât doza zilnică recomandată pentru oameni, raportată la suprafața corporală.

## 6. INFORMAȚII FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților apă purificată,

Glicerol,  
Carbomer 981,  
Metil-4-hidroxibenzoat (E218),  
Propil-4-hidroxibenzoat (E216),  
Polisorbat 80,  
Edetat de sodiu,  
Acid citric,  
Butilhidroxitoluen (E321), Trometamol.

### 6.2 Incompatibilități Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate 18 luni.

După prima deschidere: 3 luni.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25° C. A nu se congela. A se păstra tubul bine închis.

### 6.5 Tipul și conținutul recipientului

Mărimile pachetelor sunt de 30 g și 60 g.  
Ambele pachete conțin un tub de aluminiu cu lac interior de epoxifenol și un capac din polietilenă.  
Este posibil ca nu toate mărimile pachetelor să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte indicații privind manipularea

Nu sunt necesare cerințe speciale.

## 7. Deținătorul autorizației Meda Pharma GmbH, Viena.

## 8. Numărul autorizației 1–31861

9. Data acordării autorizației/prelungirii autorizației  
26 martie 2013.

10. Stadiul informației

Octombrie 2014

Obligația de prescripție/farmacie

Necesită prescripție și este disponibil doar în farmacii, eliberarea repetată este interzisă.

Transtoyou