

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g gel

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de gel conține clindamicină 10 mg (1%) (sub formă de fosfat de clindamicină) și tretinoină 0,25 mg (0,025%).

#### Excipienți cu efect cunoscut

Parahidroxibenzoat de metil (E 218): 1,5mg/g (0,15%)

Parahidroxibenzoat de propil (E 216): 0,3mg/g (0,03%)

Butilhidroxitoluen (E 321): 0,2 mg/g (0,02%)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel

Gel translucid de culoare galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Acnatac este indicat pentru tratamentul local al acneei vulgare la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, care prezintă comedoane, papule și pustule (vezi punctul 4.4 și 5.1).

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene și de tratament al acneei.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Adulți și adolescenți ( $\geq 12$ ani)*

O dată pe zi, seara la culcare, întreaga față trebuie spălată cu un săpun delicat și apoi uscată. O cantitate de aproximativ mărimea unui bob de mazăre din medicament trebuie stoarsă pe vârful unui deget, se aplică câte un punct pe bărbie, obraji, nas și frunte, apoi se fricționează ușor pe întreaga față. Tratamentul cu Acnatac nu trebuie să depășească o perioadă de 12 săptămâni de tratament continuu, fără o evaluare atentă a tratamentului. Trebuie avut în vedere faptul că s-ar putea să nu se observe o ameliorare pe parcursul a câteva săptămâni de la inițierea tratamentului.

În cazul în care a fost omisă administrarea unei doze, pacientul trebuie să aștepte administrarea următoarei doze la momentul potrivit. Pacienții nu trebuie să-și dubleze doza pentru a compensa doza uitată.

#### *Utilizarea la copii cu vârstă sub 12 ani*

Acnatac nu este recomandat spre utilizare la copiii cu vârstă sub 12 ani, deoarece eficacitatea și siguranța Acnatac la copii nu au fost stabilite.

#### *Utilizarea la pacienții vârstnici (> 65 ani)*

Siguranța și eficacitatea Acnatac la pacienți cu vârstă peste 65 de ani nu au fost stabilite.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Având în vedere expunerea sistemică scăzută la clindamicină și tretinoină după administrarea locală a Acnatac, nu este de așteptat ca o afectare moderată a funcției renale sau hepatice să ducă la o expunere sistemică de interes clinic. Cu toate acestea, nu au fost studiate concentrațiile serice ale clindamicinei și tretinoinei după administrarea locală la pacienți cu afecțiuni hepatice sau renale. Decizii individuale sunt recomandate în cazurile severe de boală.

#### Mod de administrare

Acnatac este indicat doar pentru utilizare externă (dermatologică). Aplicarea Acnatac trebuie să evite contactul cu ochii, pleoapele, buzele și nările. După aplicare, pacientul trebuie să se spele pe mâini.

### **4.3 Contraindicații**

Acnatac este contraindicat:

- La pacienții care au antecedente de hipersensibilitate la substanțele active clindamicină și/sau tretinoină sau la oricare din excipienți sau la lincomicină (vezi de asemenea punctul 6.1)
- La pacienții cu enterite localizate, colită ulcerativă sau antecedente de colită asociată cu terapia cu antibiotice
- La pacienții care au antecedente personale sau familiale de cancer de piele
- La pacienții care au antecedente de eczeme acute, dermatită rozacee sau periorală
- La pacienți cu varietăți de acnee pustulară sau acnee chistică nodulară profundă (acneea conglobata și acneea fulminans).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

Acnatac nu este recomandat pentru tratamentul acneei vulgaris forma ușoară.

Acnatac nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri de contracepție (vezi punctul 4.6).

Trebuie evitat contactul cu gura, ochii și mucoasele precum și cu zonele cutanate care prezintă abraziuni sau eczeme. Aplicarea pe o porțiune cutanată sensibilizată trebuie efectuată cu precauție. În cazul contactului accidental cu ochii, se clătesc ochii cu o cantitate mare de apă.

Colitele asociate cu administrarea antibioticelor (cunoscute de asemenea ca și *colite asociate cu Clostridium difficile sau CACD*) au fost raportate după utilizarea altor câtorva medicamente topice pe bază de clindamicină. Apariția acestora este puțin probabilă după administrarea Acnatac, deoarece concentrațiile plasmatice determinate și absorbția cutanată a clindamicinei sunt clinic neglijabile.

Tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt imediat în cazul în care apare o diaree prelungită sau semnificativă sau dacă pacienții prezintă crampe abdominale, **deoarece** aceste simptome pot indica o colită asociată terapiei cu antibiotic. Trebuie stabilite metode de diagnostic adecvate, cum sunt determinarea prezenței *Clostridium difficile* sau a toxinei, colonoscopie în cazul în care se consideră necesar, și trebuie luate în considerare opțiunile de tratament pentru colită.

Utilizarea unei cantități mai mari decât cea recomandată sau aplicări prea frecvente, pot provoca eritem, senzație de înțepături și disconfort. Dacă apar iritații severe, în special în faza de început a tratamentului, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă temporar tratamentul sau să reducă frecvența aplicării.

Acnatac trebuie prescris cu precauție la pacienții cu atopie.

Acnatac nu trebuie să fie aplicat în același timp cu alte preparate pentru administrare locală (inclusiv cosmetice) din cauza posibilei incompatibilități și interacțiuni cu tretinoina. O atenție deosebită trebuie manifestată în cazul utilizării agenților keratolitici cum sunt sulfurile, acidul salicilic, peroxidul de benzoil sau resorcinolul și agenții chimici abrazivi. Dacă pacientul a fost tratat cu astfel de preparate, efectul descumativ al agenților trebuie să dispară înainte de începerea tratamentului cu Acnatac.

Unele produse dermatologice de curățat și soluțiile tip scrub pot determina un efect de uscare. Acestea nu trebuie utilizate la pacienții care urmează tratament topic cu tretinoină. Săpunurile abrazive, săpunurile și cosmeticele, precum și condimentele și citricele trebuie utilizate cu prudență.

Fotosensibilitatea poate să apară în timpul tratamentului cu Acnatac din cauza susceptibilității crescute la radiațiile ultraviolete. Prin urmare, expunerea la lumina solară trebuie minimizată și trebuie utilizate creme adecvate pentru protecție solară cu FPS (factor de protecție solară) cu valoarea de cel puțin 30, împreună cu accesoriile de vestimentație pentru protecție adecvate (o pălărie). În timpul tratamentului trebuie evitate utilizarea lămpilor solare sau a paturilor solare, iar pacienții care au manifestat arsuri solare nu trebuie să utilizeze acest medicament până la remiterea acestora.

Trebuie manifestată o precauție deosebită la pacienții la care ar putea fi necesară o expunere considerabilă la soare determinată de activitățile ocupaționale sau la cei cu sensibilitate ereditară la lumina solară. În cazul apariției arsurilor solare, terapia cu Acnatac trebuie sistată până când eritemul sever și descuamarea pielii se remit.

În timpul tratamentelor cu medicamente pentru administrare locală care conțin clindamicină 1% au fost raportate ocazional foliculite cu germeni gram-negativ. În cazul în care acestea apar, tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt și trebuie inițiată o terapie alternativă.

Utilizarea prelungită a clindamicinei poate produce rezistență și/sau suprainfecție cu bacterii non-susceptibile sau fungi, deși aceasta este un eveniment rar. Rezistența încrucișată poate apărea și în cazul administrării altor antibiotice cum este lincomicina sau eritromicina (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a antibioticelor orale și locale, în special dacă sunt diferite din punct de vedere chimic.

Excipienții parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216) pot produce reacții alergice (posibil întârziate). Excipientul butilhidroxitoluen (E321) poate produce reacții locale la nivelul pielii (de exemplu dermatită de contact) sau iritații la nivelul ochilor și membranelor mucoase.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a medicamentelor pentru administrare locală, precum și produsele sub formă de săpunuri sau agenți de curățare care au un efect puternic de uscare a pielii, a produselor cu un conținut ridicat de alcool, precum și a produselor astringente trebuie efectuată cu prudență. Tratamentul concomitent cu corticosteroizi trebuie evitat.

*In vitro*, a fost demonstrat un antagonism între eritromicină și clindamicină, sinergismul a fost dovedit cu metronidazol, ambele efecte antagonice și sinergice au fost observate cu aminoglicozidele și o acțiune agonistă a fost descrisă cu medicamentele cu efect blocant neuromuscular.

#### Antagoniști ai vitaminei K

Creșterea valorilor testelor de coagulare (PT/INR) și/sau sângerare, au fost raportate la pacienții tratați cu clindamicină în cazul administrării concomitente cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocumarol și fluindionă). Ca urmare, testele de coagulare, trebuie să fie monitorizate frecvent la pacienții tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K.

Tretinoina poate produce o amplificare a permeabilității altor medicamente aplicate local.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Acnatac trebuie administrat la femeile cu potențial fertil numai în cazul în care utilizează măsuri de contracepție eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 lună de la terminarea tratamentului.

##### Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea Acnatac la femeile gravide. Într-un studiu cu privire la toxicitate asupra dezvoltării după administrarea locală, efectuat la iepuri, Acnatac nu a produs efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

##### *Clindamicină*

Un număr limitat de sarcini expuse la clindamicină în primul trimestru de sarcină nu indică apariția de efecte adverse la clindamicină asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/ copilului nou-născut. Clindamicina nu a manifestat efecte teratogene în studiile cu privire la reproducere efectuate la șobolan și șoarece, în cadrul cărora s-au utilizat doze de clindamicină administrate subcutanat sau oral (vezi pct 5.3).

##### *Tretinoină*

Tretinoina este un teratogen uman bine cunoscut după administrarea sistemică, iar datele disponibile după administrarea locală la femeile gravide sunt limitate. Dozele de tretinoină administrate oral au efecte teratogene la animale și există dovezi ale embriotoxicității din studiile în care tretinoina a fost aplicată la nivelul dermului (vezi pct 5.3). **Acnatac nu trebuie utilizat în sarcină, în special în timpul primului trimestru de sarcină și la femeile care pot rămâne gravide.**

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tretinoina sau clindamicina sunt secretate în lapte după utilizarea Acnatac. A fost raportat faptul că administrarea orală și parenterală duce la apariția clindamicinei în laptele matern. Este cunoscut faptul că retinoizii administrați oral și metaboliții lor sunt secretați în laptele matern. **De aceea, Acnatac nu trebuie utilizat la femei care alăptează.**

##### Fertilitate

Nu există date disponibile referitoare la fertilitate în ceea ce privește utilizarea medicamentului Acnatac.

##### *Clindamicină*

Studiile asupra reproducerii efectuate la șobolan și șoarece, utilizând doze administrate oral și subcutanat nu au furnizat dovezi de afectare a fertilității.

##### *Tretinoina*

Administrarea sistemică a tretinoinei afectează sever fertilitatea. Datele disponibile referitoare la teratogenitate după administrarea locală la om sunt limitate.

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

Nu s-au efectuat 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 și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență (numărul de pacienți la care se așteaptă manifestarea reacției) utilizând următoarele categorii:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Frecvența raportată pe parcursul studiilor clinice este după cum urmează:

##### Tulburări ale sistemului imun

Rare: Hipersensibilitate

##### Tulburări endocrine:

Rare: Hipotiroidism

##### Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: Cefalee

##### Tulburări oculare:

Rare: Iritații oculare

##### Tulburări gastrointestinale:

Rare: Gastroenterită, greață

##### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: Acnee, xerodermie, eritem, seboree, reacții de fotosensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată exfoliativă, exfoliere cutanată, arsuri solare

Rare: Dermatită, herpes simplex, eritem macular, sângerări cutanate, senzație de arsură cutanată, modificări ale culorii pielii, iritații ale pielii.

##### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Mai puțin frecvente: La nivelul locului de aplicare pot să apară reacție cutanată, arsură, dermatită, uscăciune, eritem.

Rare: La nivelul locului de aplicare pot să apară iritații, edem, eroziuni, modificări ale culorii pielii, prurit, descuamare, senzație de căldură, durere.

#### **Copii și adolescenți**

Proporția de copii și adolescenți (12-17 ani) care au raportat o reacție adversă specifică legată de administrarea medicamentului a fost în concordanță cu cea care a fost raportată în populația generală.

Incidența reacției de tipul xerodermie la categoria de adolescenți (12-17 ani) a fost ușor mai mare în studiile clinice decât cea din populația generală.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Acnatac este destinat doar utilizării locale. În cazul în care gelul Acnatac este aplicat în mod excesiv, pot apărea eritemul marcat al pielii, descuamare sau disconfort. Dacă aplicarea excesivă apare accidental sau printr-o utilizare prea entuziastă, fața trebuie spălată cu blândețe cu un săpun delicat și apă caldă. Acnatac trebuie întrerupt pentru câteva zile până la reluarea terapiei.

În caz de supradozaj, cantitatea de clindamicină fosfat din Acnatac aplicată local poate fi absorbită într-o cantitate suficientă pentru a produce efecte sistemice. În acest caz pot apărea efecte gastrointestinale incluzând durere abdominală, greață, vărsături și diaree (vezi punctul 4.4).

În cazul ingestiei accidentale, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Sunt așteptate aceleași reacții adverse ca cele așteptate după administrarea clindamicinei (adică durere abdominală, greață, vărsături și diaree) și tretinoinei (incluzând teratogenă la femeile cu potențial fertil). În aceste cazuri tratamentul cu Acnatac trebuie întrerupt și trebuie efectuat un test de sarcină la femeile cu potențial fertil.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate antiacneice pentru uz topic, clindamicină, combinații codul ATC: D10AF51

Acnatac conține o combinație de două substanțe active, care acționează prin mecanisme diferite de acțiune (vezi mai jos).

##### Clindamicina:

Clindamicina este un derivat de semisinteză al substanței inițiale lincomicina, care este produsă de *Streptomyces lincolnensis* și este predominant bacteriostatic. Clindamicina se leagă la subunitățile 50S ribozomale ale bacteriilor sensibile și previne alungirea lanțurilor peptidice prin interferarea cu transferul peptidil, și prin urmare, determină suprimarea sintezei proteinelor bacteriene. Deși fosfatul de clindamicină este inactiv *in vitro*, hidroliza rapidă *in vivo* convertește acest compus la clindamicină activă cu proprietăți antibacteriene.

Clindamicina s-a dovedit a avea activitate *in vitro* împotriva *Propionibacterium acnes*, un factor fiziopatologic care influențează dezvoltarea acneei vulgare. Clindamicina exercită, de asemenea, un efect anti-inflamator asupra leziunilor de acnee vulgară.

Valoarea critică pentru testarea sensibilității clindamicinei este de 4 mg/ml pentru *P. acnes*, ca un reprezentant al bacteriilor Gram-pozitiv anaerobe (valori critice pentru sensibilitate recomandate de către Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene - EUCAST).

##### Tretinoina:

Tretinoina utilizată topic are atât efecte comedolitice cât și anti-inflamatorii. Tretinoina scade

coeziunea celulelor epiteliale foliculare ducând la scăderea formării de microcomedoane. În plus, tretinoina stimulează activitatea mitotică și creșterea ratei de înlocuire a celulelor epiteliale foliculare, determinând extrudarea comedoanelor. Activitatea comedolitică este legată de o normalizare a descuamării epiteliului folicular. Tretinoina exercită efect anti-inflamator prin suprimarea receptorilor de tip barieră (TLRs).

Un tratament cu combinația de clindamicină și tretinoină, similar cu cea din Acnatac, nu doar combină acțiunile individuale ale ambelor medicamente active, ci completează, de asemenea, anumite acțiuni ale acestora. Există, de asemenea, dovezi în literatură care demonstrează că atunci când sunt aplicate împreună, tretinoina crește penetrarea clindamicinei la nivel cutanat. Prin urmare, această terapie combinată țintește factori multipli patogeni: keratinizarea foliculară anormală, proliferarea *P.acnes*, inflamația și producerea crescută de sebum.

#### Eficacitate clinică pentru Acnatac

Au fost efectuate trei studii clinice randomizate, de tip dublu-orb, care au inclus un număr total de 4550 pacienți cu acnee vulgară, atât cu leziuni inflamatorii cât și non-inflamatorii. Dintre aceștia 1853 pacienți au fost tratați cu Acnatac, 846 cu tretinoină, 1428 cu fosfat de clindamicină și 423 cu vehicul (componentele Acnatac, fără substanțele active).

Au fost incluși pacienți cu 20-50 leziuni inflamatorii faciale de acnee (papule și pustule), 20-100 leziuni non-inflamatorii faciale de acnee (comedoane deschise și închise), doi sau mai puțini noduli (definiți ca fiind o leziune inflamatorie mai mare de 5 mm în diametru sau egală cu această valoare) și fără chisturi. Leziunile au fost numărate la momentul inițial și la săptămânile 2, 4, 8 și 12.

Parametrii principali cu privire la eficacitate pentru studiile 7001.G2HP-06-02 și 7001.G2HP-07-02 au fost (1) modificarea medie procentuală față de valoarea inițială, la săptămâna 12, a numărului de leziuni inflamatorii, (2) modificarea medie procentuală față de valoarea inițială, la săptămâna 12, a numărului de leziuni non-inflamatorii, (3) modificarea medie procentuală față de valoarea inițială, la săptămâna 12, a numărului de leziuni totale și (4) procentul din subiecți fără simptomatologie sau aproape fără simptomatologie, în săptămâna 12, așa cum a fost apreciat prin Scorul de Severitate Globală al Evaluatorului (EGSS). Superioritatea comparativ cu monoterapia a fost concludentă, dacă sunt luate în calcul două din cele trei variabile ale leziunilor și EGSS dihotomizate au fost semnificative.

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

Studiile 7001.G2HP-06-02 și 7001.G2HP-07-02 au comparat Acnatac cu ambele tratamente în monoterapie (clindamicina fosfat gel 1,2% și tretinoină gel 0,025%) și vehicul, utilizând o schemă de tratament dublu-orb. Al treilea studiu clinic (MP1501-02) a fost realizat pentru a compara Acnatac cu clindamicina administrată în monoterapie.

A fost denaturată modificarea procentuală a distribuției numărătorii leziunilor, prin urmare, modificarea procentuală mediană este prezentată în următoarele tabele.

#### Modificarea procentuală mediană (scădere) a numărului de leziuni la săptămâna 12

Tipul leziunii	Tratament	Studiu	Meta-analiză	
	<b>G2HP_06_02</b> (n=1252)	<b>G2HP_07_02</b> (n=1288)	<b>MP1501_02</b> (n=2010)	<b>Toate studiile</b> (n=4550)

<b>Inflamato rie</b>	<b>Acnatac</b>	52,6	61,3	70,0	65,2
	<b>Clindamicină</b>	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	<b>Tretinoină</b>	42,9*	50,0*	n.a.	46,4*
	<b>Vehicul</b>	25,0*	38,9*	n.a.	32,3*
<b>Non- inflamato rie</b>	<b>Acnatac</b>	43,8	42,3	57,6	51,6
	<b>Clindamicină</b>	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	<b>Tretinoină</b>	36,2*	40,0	n.a.	37,3*
	<b>Vehicul</b>	23,0*	24,2*	n.a.	23,9*
<b>Total</b>	<b>Acnatac</b>	46,3	48,4	62,0	54,5
	<b>Clindamicină</b>	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	<b>Tretinoină</b>	39,6*	39,7*	n.a.	39,6*
	<b>Vehicul</b>	22,2*	25,0*	n.a.	22,8*

valorile p din clasificarea ANOVA

<sup>1</sup> Au fost luate în considerare pentru comparație perechi comparativ cu date despre tretinoină și vehicul din studiile 7001-G2HP-06-02 și 7001-G2HP-07-02

\* P ≤ 0,05

### Scorul de Severitate Globală la Săptămâna 12 - prezentat sub formă de valori dihotomizate

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

<sup>1</sup>valori lipsă imputate ca eșecuri



\* Studiu 7001-G2HP-06-02  
 \*\* Studiu 7001-G2HP-07-02  
 \*\*\* Studiu MP-1501-02

### Copii și adolescenți

Modificarea procentuală a numărului de leziuni la săptămâna 12 pentru adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 de ani, în studiile individuale și metanalizele acestor studii sunt prezentate mai jos.

### Modificarea procentuală mediană (scădere) a numărului de leziuni la săptămâna 12: Adolescenți

Tipul leziunii	Tratament	Studiu			Meta-analiză
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Toate studiile <sup>1</sup> (n = 2915)
Inflamator ie	Acnatac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicină	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoină	38,5*	47,3*	n.a.	40,7*
	Vehicul	16,7*	25,4*	n.a.	21,4*
Non- inflamator ie	Acnatac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamicină	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoină	30,2*	36,9	n.a.	32,8*
	Vehicul	13,5*	13,7*	n.a.	13,5*
Total	Acnatac	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamicină	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoină	31,9*	38,1*	n.a.	35,6*
	Vehicul	14,6*	14,6*	n.a.	14,6*

valorile p din clasificarea ANOVA

<sup>1</sup> Au fost luate în considerare pentru comparație perechi comparativ cu date despre tretinoină și vehicul din studiile 7001-G2HP-06-02 și 7001-G2HP-07-02

\* P ≤ 0,05

Deși studiile nu au fost destinate pentru subgrupuri, iar rezultatele nu sunt la fel de coerente și pentru schimbări în numărul de leziuni, acestea oferă, de asemenea, dovezi pentru superioritatea medicamentului combinat.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu-deschis, cu doze repetate, ce a inclus în tratament 12 subiecți cu acnee moderată până la severă, absorbția percutanată de tretinoină a fost minimă după 14 aplicații zilnice consecutive de aproximativ 4 g de Acnatac. Concentrațiile plasmatice de tretinoină au fost sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ; 1 ng/ml) la 50% până la 92% din subiecți, la orice moment de timp dat după administrare și au fost aproape de LLOQ la restul de subiecți, cu valori cuprinse între 1,0 - 1,6 ng/ml. Concentrațiile plasmatice ale principalilor metaboliți ai tretinoinei, acid 13-cis-retinoic și acid 4-oxo-13-cis-retinoic, au variat între 1,0 - 1,4 ng/ml și , respectiv 1,6 - 6,5 ng/ml. Concentrațiile plasmatice de clindamicină, în general, nu au depășit 3,5 ng/ml, cu excepția unui singur subiect la care concentrația plasmatică a ajuns la 13,1 ng/ml.

#### Tretinoină

Tretinoina se manifestă în organism ca un metabolit de retinol, și prezintă un anumit grad de activitate de stimulare a sintezei de vitamină A. Studii clinice bine controlate reprezentative au ajuns la concluzia că tretinoina aplicată local nu crește concentrația plasmatică de acid retinoic total (tretinoin). După o aplicare topică unică de tretinoină marcată radioactiv, concentrația sanguină de acid retinoic s-a dovedit a fi neschimbată timp de 2-48 ore. Nici tratamentul cu doză unică, nici cel pe termen lung,

cu forme farmaceutice de tretinoină cu administrare topică nu modifică concentrațiile plasmatice de retinoid, care rămân în intervalul de valori endogene naturale ale organismului.

#### Clindamicină

Clindamicina este convertită la nivel cutanat de fosfataze, ceea ce duce la o mai mare potență a acesteia. Astfel, conversia la clindamicină este un factor determinant major al activității antimicrobiene în straturile pielii în urma aplicării topice de fosfat de clindamicină.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În urma studiilor nonclinice cu Acnatac, clindamicină și tretinoină, siguranța Acnatac este susținută.

#### Acnatac

Un studiu cu privire la toxicitatea dermică, în care s-au utilizat doze repetate, timp de 13 săptămâni, la porci pitici, nu a evidențiat efecte toxice, în afară de iritație locală minoră (eritem). Acnatac s-a demonstrat a nu fi iritant pentru piele sau iritant oftalmic primar în două studii cu privire la toleranța locală la iepuri și s-a dovedit a nu fi un sensibilizant de contact la porcușorii de guinea.

Într-un studiu cu privire la manifestarea toxicității dermice la iepuri, nu a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere.

#### Clindamicină

Clindamicină administrată sistemic nu afectează fertilitatea, capacitatea de împerechere, dezvoltarea embrionară sau dezvoltarea post-natală. Studiile *in-vitro* și *in-vivo* nu au evidențiat nici un potențial mutagen al clindamicinei. În cadrul unui studiu cu utilizare cutanată la șoareci efectuat cu fosfat de clindamicină 1,2%, timp de 2 ani și într-un studiu cu administrare orală, timp de 2 ani, la șobolani, clindamicina nu a fost carcinogenă.

#### Tretinoină

Studii *in-vitro* și *in-vivo* nu au evidențiat nici un potențial mutagen al tretinoinei. Tretinoina nu a fost carcinogenă la șoareci în cadrul unui studiu efectuat cu tretinoină 0,1% administrată cutanat timp de 2 ani (o concentrație mai mare decât cea din Acnatac). Potențialul carcinogen sistemic nu a fost studiat. Tretinoina administrată oral s-a demonstrat a fi teratogenă la șoareci, hamsteri, iepuri, maimuțe și oameni. Afectează în mod sever fertilitatea și dezvoltarea peri-postnatală. La animale, tretinoina aplicată dermic nu a fost teratogenă când s-au utilizat doze zilnice ce erau de câteva ori mai mari decât dozele zilnice recomandate la om, dozele fiind ajustate în funcție de suprafața corporală.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Apă purificată  
Glicerol  
Carbomeri  
Parahidroxibenzoat de metil (E 218)  
Parahidroxibenzoat de propil (E 216)  
Polisorbat 80  
Edetat disodic  
Acid citric anhidru  
Butilhidroxitoluen (E 321)  
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 Natura și conținutul ambalajului**

Mărimile de ambalaj sunt de 30 g și 60 g.

Ambele forme de ambalaj cuprind un tub din aluminiu, cu lac epoxifenolic pe interior, cu capac cu filet din polietilenă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10896/2018/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Iunie 2013.

Reînnoirea autorizației – Iulie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022