1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 10 mg (1%) di clindamicina (come clindamicina fosfato) e 0,25 mg (0,025%) di tretinoina.

Eccipienti con effetti noti:
metilparaidrossibenzoato (E 218): 1,5 mg/g (0,15%)
propilparaidrossibenzoato (E216): 0,3 mg/g (0,03%)
butilidrossitoluene (E321): 0,2 mg/g (0,02%)
Polisorbato 80 (E433): 0,6 mg/g (0.06%)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel
Gel giallo traslucido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acnatac è indicato per il trattamento topico dell'acne vulgaris quando sono presenti comedoni, papule e pustole in pazienti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Consultare le linee guida ufficiali relative all'utilizzo appropriato di agenti antibatterici e al trattamento dell'acne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)
Una volta al giorno, al momento di coricarsi, lavare il viso con un sapone delicato e asciugarlo. Spremere un quantitativo di prodotto delle dimensioni di un pisello sulla punta del dito. Picchiettare su mento, guance, naso e fronte, quindi stenderlo delicatamente su tutto il viso.

Il trattamento con Acnatac non deve superare le 12 settimane di utilizzo continuato senza un'attenta valutazione. Occorre notare che potrebbe non riscontrarsi alcun miglioramento per diverse settimane dopo l'inizio del trattamento.

Se dimentica una dose di Acnatac, il paziente deve aspettare l'applicazione della dose successiva all'orario indicato. I pazienti non devono applicare una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Utilizzo nei bambini di età inferiore a 12 anni
Acnatac non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia di Acnatac non sono state dimostrate nei bambini.

Utilizzo negli anziani (>65 anni)
La sicurezza e l'efficacia di Acnatac non sono state dimostrate nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Danno renale ed epatico
In considerazione della bassa esposizione sistemica alla clindamicina e alla tretinoina in seguito alla somministrazione topica di Acnatac, un danno renale o epatico moderato non dovrebbe comportare

concentrazione sistemica di interesse clinico. Tuttavia nei pazienti con danno renale o epatico le concentrazioni sieriche di clindamicina e di tretinoina a seguito di somministrazione topica non sono state studiate. Nei casi più gravi, si consiglia di decidere.

Modo di somministrazione
Acnatac è indicato esclusivamente per uso esterno (dermatologico). Deve essere evitata l'applicazione di Acnatac su occhi, palpebre, labbra e narici. Dopo l'applicazione il paziente dovrà lavarsi accuratamente le mani.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Donne che stanno pianificando una gravidanza

Acnatac è anche controindicato:

- Nei pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai principi attivi clindamicina e/o tretinoina o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla lincomicina (vedere paragrafo 6.1).
- Nei pazienti con enterite regionale, colite ulcerosa o anamnesi di colite associata ad assunzione di antibiotici.
- Nei pazienti che hanno un'anamnesi personale o familiare di tumore cutaneo.
- Nei pazienti che hanno un'anamnesi di eczema acuto, rosacea e dermatite periorale.
- Nei pazienti con varietà di acne pustolosa e cistica nodulare profonda (acne conglobata e acne fulminante).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acnatac non è indicato per uso orale, oftalmico, intranasale o intravaginale.

Acnatac non è raccomandato nel trattamento dell'acne vulgaris lieve.

Deve essere evitato il contatto con bocca, occhi e mucose e con pelle abrasa o eczematosa. L'applicazione in zone cutanee sensibili deve essere fatta con cautela. In caso di contatto accidentale con gli occhi, lavare con abbondante acqua.

È stata riportata una forma di colite da antibiotici (nota anche come *Colite associata al batterio clostridium difficile* o *CDAD*) con l'utilizzo di altri prodotti contenenti clindamicina per uso topico. É improbabile che ciò accada con Acnatac, poiché sono stati misurati i livelli plasmatici e l'assorbimento percutaneo della clindamicina è clinicamente trascurabile.

Se si presenta una diarrea importante o prolungata o il paziente riporta crampi addominali, il trattamento con Acnatac dovrà essere sospeso immediatamente**,** poiché i sintomi potrebbero indicare una colite da antibiotici. In tal caso, è necessario utilizzare metodi diagnostici adeguati, quali la determinazione del Clostridium difficile e della tossina e, se necessario, effettuare una colonscopia e considerare opzioni di trattamento della colite.
L'utilizzo di un quantitativo di medicinale superiore a quello raccomandato o un'applicazione troppo frequente possono causare rossore, bruciore e fastidio. Il paziente deve essere avvisato che, se riscontra una grave irritazione, soprattutto nella prima fase della terapia, deve sospendere temporaneamente il medicinale o ridurre la frequenza dell'applicazione.

Acnatac deve essere prescritto con cautela in soggetti atopici.

Acnatac non deve essere applicato contemporaneamente ad altri preparati topici (compresi i cosmetici) a causa di possibili incompatibilità e interazioni con la tretinoina. Speciale cautela deve essere adottata nell'utilizzo di agenti cheratolitici quali zolfo, acido salicilico, benzoil perossido, resorcinolo e abrasivi chimici. Se il paziente è stato trattato con questi preparati, bisogna attendere la riduzione dell'effetto di tali preparati desquamanti prima di iniziare la terapia con Acnatac.

Alcuni detergenti medicati e soluzioni abrasive hanno un forte effetto disidratante e non devono essere utilizzati su pazienti in terapia topica con tretinoina**.** Saponi abrasivi, saponi e cosmetici, così come profumi o essenze contenenti lime devono essere usati con cautela.

Possono verificarsi fenomeni di fotosensibilizzazione durante il trattamento con Acnatac a causa di un'accresciuta suscettibilità ai raggi UV. L'esposizione alla luce solare deve essere pertanto ridotta al minimo e si devono utilizzare protezioni solari adeguate con SPF (Fattore di Protezione Solare) di almeno 30, insieme a indumenti protettivi adeguati (es. cappello). Durante il trattamento, deve essere evitato l'uso di lampade o lettini solari e, in caso di scottature solari, i pazienti non devono utilizzare il prodotto fino a completa guarigione.

Particolare cautela deve essere adottata da quei pazienti che per cause lavorative sono soggetti a esposizione solare e da quelli che presentano una particolare sensibilità ai raggi solari. In caso di scottature, la terapia con Acnatac deve essere sospesa finché l'eritema e la desquamazione non si riducono.

Occasionalmente, sono stati riportati casi di follicolite da batteri gram-negativi durante il trattamento con prodotti topici contenenti clindamicina all'1%. Se ciò si verifica, sospendere la terapia con Acnatac e iniziare una terapia alternativa.

L'uso prolungato di clindamicina può causare resistenza e/o crescita eccessiva di funghi o batteri cutanei non sensibili, anche se ciò si verifica raramente.
Una resistenza crociata può verificarsi con altri antibiotici quali lincomicina o eritromicina (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere evitato l'utilizzo concomitante di antibiotici per uso orale o topico, specialmente se i prodotti sono chimicamente diversi.

Gli eccipienti metilparaidrossibenzoato (E218) e propilparaidrossibenzoato (E216) possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). L'eccipiente butilidrossitoluene (E321) può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose. L'eccipiente polisorbato 80 (E433) può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prestare cautela in caso di utilizzo concomitante di medicinali topici, saponi e detergenti medicati con forte potere disidratante e prodotti ad alta concentrazione di alcool così come prodotti astringenti. Si deve evitare il trattamento concomitante con corticosteroidi.

Studi in vitro hanno evidenziato antagonismo tra eritromicina e clindamicina, sinergismo con il metronidazolo, effetti sia antagonistici sia sinergici con gli aminoglicosidi ed effetti agonisti con i farmaci bloccanti neuromuscolari.

Antagonisti della vitamina K
Nei pazienti trattati con clindamicina in combinazione con un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin, acenocumarolo e fluindione) sono stati riportati aumenti dei valori nei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamento. I test di coagulazione, pertanto, devono essere frequentemente effettuati nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K.

La tretinoina determina una maggiore permeabilità ad altri medicinali per uso topico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Acnatac deve essere prescritto alle donne in età fertile solo se adottano un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per un mese dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

Acnatac è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza, o nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.
Se il medicinale è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'uso del medicinale, il trattamento deve essere interrotto.

Clindamicina
Uno studio condotto su un numero limitato di donne in gravidanza esposte alla clindamicina nel primo trimestre rivela che la clindamicina non ha effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. In studi sulla riproduzione di ratti e topi, la clindamicina somministrata per via sottocutanea e orale non è risultata teratogena (vedere paragrafo 5.3).

Tretinoina
I retinoidi somministrati per via orale sono stati associati ad anomalie congenite. Quando utilizzati in base alla prescrizione, i retinoidi somministrati per via topica si presuppone generalmente che siano a bassa esposizione sistemica dovuta al minimo assorbimento attraverso il derma. Tuttavia, ci possono essere dei fattori individuali (ad esempio, barriera cutanea danneggiata, uso eccessivo) che contribuiscono ad un incremento dell'esposizione sistemica.

Allattamento

Non è noto se la tretinoina e la clindamicina siano escrete nel latte materno umano in seguito all'utilizzo di Acnatac. È stata segnalata la comparsa di clindamicina nel latte materno dopo la sua somministrazione per via orale orale e parenterale. É noto che i retinoidi e i loro metaboliti somministrati per via orale siano escreti nel latte materno.
Acnatac è pertanto controindicato durante l'allattamento.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sugli effetti di Acnatac sulla fertilità.

Clindamicina
Gli studi sulla riproduzione dei ratti e dei topi, con dosi orali e sottocutanee di clindamicina, non hanno mostrato compromissione della fertilità.

Tretinoina
La somministrazione sistemica di tretinoina compromette gravemente la fertilità. I dati disponibili sulla fertilità umana dopo somministrazione topica sono limitati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Acnatac sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. È improbabile che il trattamento con Acnatac abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono elencati in base alla frequenza (numero di pazienti che dovrebbero sviluppare l'effetto indesiderato) utilizzando le seguenti categorie:

Molto comune (≥1/10)
Comune (tra ≥1/100 e <1/10)
Non comune (tra ≥1/1.000 e <1/100)
Raro (tra ≥1/10.000 e <1/1.000)
Molto raro(<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le frequenze riportate negli studi clinici sono le seguenti:

Disturbi del sistema immunitario:
Raro: ipersensibilità

Patologie endocrine:
Raro: ipotiroidismo

Patologie del sistema nervoso:
Raro: cefalea

Patologie dell'occhio:
Raro: irritazione oculare

Patologie gastrointestinali:
Raro: gastroenterite, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: acne, secchezza della pelle, eritema, seborrea, reazione di fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, eruzione esfoliativa, esfoliazione della cute, ustione solare.

Raro: dermatite, herpes simplex, esantema maculare, sanguinamento della cute, sensazione di bruciore della cute, depigmentazione della cute, irritazione della cute.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: reazione in sede di applicazione, bruciore in sede di applicazione, dermatite, secchezza, eritema in sede di applicazione

Raro: irritazione in sede di applicazione, gonfiore in sede di applicazione, erosione in sede di applicazione, depigmentazione in sede di applicazione, prurito in sede di applicazione, desquamazione in sede di applicazione, sensazione di calore, dolore.

Popolazione pediatrica
La percentuale di pazienti pediatrici (12-17 anni) che hanno riportato uno specifico effetto indesiderato correlato al medicinale era in linea con quella riportata nella popolazione generale. L'incidenza della secchezza cutanea nella popolazione adolescente (12-17 anni) era leggermente superiore negli studi clinici rispetto alla popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/cotent/segnalazioni-rezioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Acnatac è solo per uso topico. Se applicato in quantità eccessive, può causare fastidio, desquamazione o rossore marcati. In caso di applicazione eccessiva, accidentale o meno, lavare il viso con acqua tiepida e un sapone delicato. Prima di riprendere la terapia con Acnatac, sospenderlo per qualche giorno.

In caso di sovradosaggio, la clindamicina fosfato assunta per via topica contenuta in Acnatac può essere assorbita in quantità sufficienti a causare effetti sistemici. Possono verificarsi disturbi gastrointestinali, tra i quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea (vedere paragrafo 4.4).

In caso di ingestione accidentale, il trattamento deve essere sintomatico. Sono attesi gli stessi effetti indesiderati previsti con la clindamicina (dolore addominale, nausea, vomito e diarrea) e con la tretinoina (compresa la teratogenesi nelle donne in età fertile). In tal caso, l'assunzione di Acnatac deve essere sospesa e le donne in età fertile devono fare un test di gravidanza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Preparati antiacne per uso topico; clindamicina, associazioni
Codice ATC: D10AF51

Acnatac combina tra loro due sostanze attive che agiscono attraverso diversi meccanismi d'azione (vedere di seguito).

Clindamicina:
La clindamicina è un derivato semisintetico del composto originario lincomicina, prodotta dallo *Streptomyceslincolnensis*, ed è prevalentemente batteriostatico. La clindamicina si lega alle subunità ribosomiali 50S dei batteri suscettibili e previene l'allungamento delle catene peptidiche interferendo con il trasferimento peptidico, e quindi sopprimendo la sintesi proteica batterica. Nonostante la clindamicina fosfato sia inattiva *in vitro*, una rapida idrolisi *in vivo* converte questo composto in clindamicina ad attività antibatterica.

É stato dimostrato che la clindamicina ha un'attività *in vitro* che contrasta il *Cutibacterium,* uno dei fattori fisiopatologici che determinano l'insorgenza dell'acne volgare. Inoltre, la clindamicina esercita un effetto antiinfiammatorio sulle lesioni dell'acne vulgaris.
Acnatac ha solo una azione antibatterica locale. I criteri interpretativi MIC (concentrazione minima inibitoria) per i test di suscettibilità di Cutibacterium acnes stabiliti dal Comitato europeo per i test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) non si applicano.Tretinoina:
La tretinoina per uso topico ha effetti sia comedolitici che antiinfiammatori. La tretinoina riduce la coesione delle cellule epiteliali follicolari determinando una ridotta formazione di microcomedoni. Inoltre, la tretinoina stimola l'attività mitotica e un maggior ricambio delle cellule epiteliali follicolari, causando l'estrusione dei comedoni. L'attività comedolitica è correlata a una normalizzazione della desquamazione dell'epitelio follicolare. La tretinoina esercita un effetto antiinfiammatorio tramite la soppressione dei recettori Toll-like (TLR).

Una terapia combinata di clindamicina e tretinoina, come in Acnatac, non solo combina le singole azioni di entrambi i principi attivi, ma completa anche alcune loro azioni. È stato anche dimostrato in letteratura che, applicando insieme i due composti, la tretinoina aumenta la penetrazione della clindamicina. Tale terapia combinata è quindi efficace nei confronti di molteplici fattori patogeni: cheratinizzazione follicolare anomala, proliferazione di P. acnes, infiammazione ed eccessiva produzione di sebo.

Efficacia clinica di Acnatac
Sono stati condotti tre studi clinici in doppio cieco randomizzati su un totale di 4550 pazienti affetti da acne vulgaris con lesioni sia infiammatorie che non. Di questi pazienti, 1853 sono stati trattati con Acnatac, 846 con tretinoina, 1428 con clindamicina fosfato e 423 con il veicolo di Acnatac.

Sono stati inclusi pazienti con 20-50 lesioni acneiche infiammatorie facciali (papule e pustole), 20-100 lesioni acneiche non infiammatorie facciali (comedoni aperti e chiusi), un massimo di due noduli (definiti come lesione infiammatoria con diametro maggiore o uguale a 5 mm) e senza cisti. Le lesioni sono state contate all'inizio del trattamento e a 2, 4, 8 e 12 settimane.

I parametri primari di efficacia per gli studi 7001.G2HP-06-02 e 7001.G2HP-07-02 sono stati (1) variazione percentuale media dall'inizio del trattamento alla settimana 12 nel conteggio delle lesioni infiammatorie, (2) variazione percentuale media dall'inizio del trattamento alla settimana 12 nel conteggio delle lesioni non infiammatorie, (3) variazione percentuale media dall'inizio del trattamento alla settimana 12 nel conteggio delle lesioni totali, e (4) percentuale di soggetti con assenza totale o pressoché totale di lesioni alla settimana 12 in base ad un Punteggio Globale di Gravità da parte di un Valutatore (EGSS). La superiorità nei confronti delle monoterapie è stata riportata in caso di significatività di due su tre delle variabili relative al conteggio delle lesioni e delle variabili dicotomizzate al EGSS.

Il trattamento è stato applicato una volta al giorno per 12 settimane e i pazienti sono stati valutati e le lesioni contate alla settimana 12.

Gli studi 7001.G2HP-06-02 e 7001.G2HP-07-02 hanno confrontato Acnatac con entrambi i monotrattamenti (clindamicina fosfato 1,2% gel e tretinoina 0,025% gel) e con un veicolo usando un regime di trattamento in doppio cieco. Il terzo studio clinico (MP1501-02) è stato condotto per confrontare Acnatac con la sola clindamicina.

Poiché la distribuzione delle variazioni percentuali nel conteggio delle lesioni era di difficile interpretazione, le tabelle seguenti riportano la variazione percentuale media.

Variazione percentuale media (riduzione) del numero di lesioni alla Settimana 12

Tipo di lesione	Trattamento	Studio			Meta-analisi
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Tutti gli studi[1] (n=4550)
Infiammatoria	**Acnatac**	52,6	61,3	70,0	65,2
	Clindamicina	46,4*	52,1*	64,5*	60,0*
	Tretinoina	42,9*	50,0*	n.d.	46,4*
	Veicolo	25,0*	38,9*	n.d.	32,3*
Non infiammatoria	**Acnatac**	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamicina	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoina	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Veicolo	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Totale	**Acnatac**	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamicina	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoina	39,6*	39,7*	n.d.	39,6*
	Veicolo	22,2*	25,0*	n.d.	22,8*

Valori P da ANOVA
[1] per il confronto a coppie vs. Tretinoina e Veicolo sono stati presi in considerazione i dati degli studi 7001-G2HP-06-02 e 7001-G2HP-07-02.
* $p \leq 0,05$

Punteggio di gravità globale alla Settimana 12 – presentato come valori dicotomizzati

	Acnatac	Clindamicina	Tretinoina	Veicolo
ITT-senza lesioni o quasi*				
Successo	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Fallimento	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Totale	420	208	417	207
Valore P		0,147	0,037	<0,001
ITT-senza lesioni o quasi**				
Successo	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Fallimento	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Totale	425	218	429	216
Valore P		0,122	0,001	<0,001
ITT- senza lesioni o quasi o almeno 2 gradi di miglioramento***				
Successo	381 (38%)	318 (32%)		
Fallimento	627 (62%)	684 (68%)		
Totale	1008	1002		
Valore P		0,002		

[1] valori mancanti imputati come fallimenti
*** Studio 7001-G2HP-06-02**
**** Studio 7001-G2HP-07-02**
***** Studio MP-1501-02**

Popolazione pediatrica
La tabella seguente riporta la variazione percentuale del numero di lesioni alla settimana 12 per gli adolescenti tra i 12 e i 17 anni nei singoli studi, insieme alla loro metanalisi.

Variazione percentuale media (riduzione) del numero di lesioni alla Settimana 12: Adolescenti

		Studio			Meta-analisi
Tipo di lesione	**Trattamento**	**G2HP_06_02 (n = 800)**	**G2HP_07_02 (n = 795)**	**MP1501_02 (n = 1320)**	**Tutti gli studi[1] (n = 2915)**
Infiammatoria	**Acnatac**	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicina	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoina	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Veicolo	16,7*	25,4*	n.d.	21,4*
Non infiammatoria	**Acnatac**	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamicina	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoina	30,2*	36,9	n.d.	32,8*
	Veicolo	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Totale	**Acnatac**	42,0	44,8	59,4	52,5
	Clindamicina	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	Tretinoina	31,9*	38,1*	n.d.	35,6*
	Veicolo	14,6*	14,6*	n.d.	14,6*

Valori P da ANOVA
[1]per il confronto a coppie vs. Tretinoina e Veicolo sono stati presi in considerazione i dati degli studi 7001-G2HP-06-02 e 7001-G2HP-07-02.
* $p \leq 0,05$

Nonostante la numerosità dei sottogruppi non fosse abbastanza potente e i risultati non presentino la stessa consistenza rispetto a quelli relativi alle variazioni del numero di lesioni, anch'essi dimostrano la superiorità della combinazione dei due prodotti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio in aperto con dosi multiple condotto su 12 soggetti con acne da moderata a grave, l'assorbimento percutaneo della tretinoina registrato in seguito a 14 applicazioni giornaliere consecutive di circa 4 g di Acnatac è stato minimo. Le concentrazioni di tretinoina nel plasma erano al di sotto del limite inferiore di quantificazione (LLOQ; 1 ng/ml) in una percentuale di soggetti compresa tra il 50% e il 92% esaminata in qualunque momento dopo la somministrazione, ed erano vicine all'LLOQ nei soggetti restanti, con valori compresi tra 1,0 e 1,6 ng/ml. Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti chiave della tretinoina, l'acido 13-cis retinoico e l'acido 13-cis-4-oxo retinoico, andavano rispettivamente da 1,0 a 1,4 ng/ml e da 1,6 a 6,5 ng/ml. Le concentrazioni di clindamicina nel plasma non superavano generalmente i 3,5 ng/ml, ad eccezione di un soggetto la cui concentrazione plasmatica ha raggiunto i 13,1 ng/ml.

Tretinoina
La tretinoina è presente nel corpo come metabolita del retinolo e mostra un certo grado di attività della Vitamina A di promozione della crescita. Alcuni studi clinici ben controllati e rappresentativi sono giunti alla conclusione che la tretinoina applicata per via topica non incrementa la quantità di acido all-trans retinoico (tretinoina) nel plasma. Dopo una singola applicazione topica di tretinoina marcata, la concentrazione di acido retinoico nel sangue è risultata immutata da 2 a 48 ore. Né la singola dose né il trattamento a lungo termine con formulazioni di tretinoina topica alterano i livelli dei retinoidi sistemici, che restano entro i livelli endogeni naturali del corpo.

Clindamicina
La clindamicina viene convertita dalle fosfatasi all'interno della cute, creando così la forma più potente di clindamicina. Quindi, la conversione in clindamicina rappresenta un importante fattore correlato all'attività antimicrobica negli strati cutanei dopo l'applicazione topica della clindamicina fosfato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi preclinici condotti su Acnatac, clindamicina e tretinoina, è possibile affermare che Acnatac è un medicinale sicuro.

Acnatac
Uno studio di tossicità cutanea a dosi ripetute per 13 settimane nei maialini nani non ha rivelato effetti tossici, ad

esclusione di un'irritazione locale minima (eritema). Due studi sulla tollerabilità locale nei conigli hanno dimostrato che Acnatac non è né un irritante oculare né un irritante cutaneo primario, e non è una sostanza sensibilizzante da contatto nelle cavie.

In uno studio topico della tossicità sullo sviluppo evolutivo sui conigli non è stata vista alcuna tossicità riproduttiva.

Clindamicina
La somministrazione sistemica di clindamicina non compromette fertilità, capacità di accoppiamento, sviluppo embrionale o sviluppo post-natale. Studi in vitro e in vivo non hanno mostrato alcun potenziale mutageno della clindamicina. La clindamicina non si è rivelata cancerogena nei topi in uno studio per via cutanea condotto per 2 anni con clindamicina fosfato 1,2% e in uno studio per via orale condotto per 2 anni sui ratti.

Tretinoina
Studi in vitro e in vivo non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno della tretinoina. In base ad uno studio per via cutanea condotto per 2 anni con tretinoina 0,1% (una concentrazione maggiore rispetto a quella di Acnatac), la tretinoina non è risultata cancerogena nei topi. Non esistono studi sul potenziale cancerogeno sistemico. È stato dimostrato che la tretinoina orale è teratogena in ratti, topi, criceti, conigli, scimmie e negli esseri umani. Compromette gravemente la fertilità e lo sviluppo peri-postnatale. L'applicazione topica di tretinoina negli animali non è risultata teratogena ad una dose giornaliera estremamente superiore rispetto alla dose giornaliera raccomandata nell'uomo, adattata alla superficie corporea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acqua depurata
Glicerolo
Carbomeri
Metilidrossibenzoato (E218)
Propilidrossibenzoato (E216)
Polisorbato 80 (E433)
Edetatodisodico
Acido citrico anidro
Butilidrossitoluene (E321)
Trometamolo

6.2 Incompatibilità
Non pertinente

6.3 Periodo di validità
18 mesi.
Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il tubo ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Le confezioni sono da 30g e 60g.

Entrambe le confezioni contengono un tubo in alluminio con laccatura epossifenolica interna, dotato di tappo in polietilene.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042056010 - "10 mg/g+0,25 mg/g Gel" 1 Tubo in Al da 30 G
042056022 - "10 mg/g+0,25 mg/g Gel" 1 Tubo in Al da 60 G

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Agosto 2013/01 Gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2024

Prodotto	AIC	Classificazione SSN	Prezzo*	Regime di fornitura
Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, tubo da 30 g	042056010	C	€ 33,50	RNR - Ricetta Non Ripetibile

***Prezzo in vigore dal 07/01/2025**