

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Treclinac 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene 10 mg (1 %) de clindamicina (como fosfato de clindamicina) y 0,25 mg (0,025 %) de tretinoína.

Excipiente(s) con efecto conocido

Parahidroxibenzoato de metilo (E 218): 1,5 mg/g (0,15 %).

Parahidroxibenzoato de propilo (E216): 0,3 mg/g (0,03 %).

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel translúcido de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Treclinac está indicado en el tratamiento tópico del acné vulgar cuando se presentan comedones, pápulas y pústulas, en pacientes a partir de los 12 años (ver sección 4.4 y 5.1). Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos y el tratamiento del acné.

4.2. Posología y forma de administración

.

Posología

Adultos y adolescentes (≥ 12 años)

Una vez al día, a la hora de acostarse, se debe lavar toda la cara con un jabón suave y, a continuación, secarla. Depositar sobre la yema de un dedo una cantidad de medicamento equivalente a un guisante, y aplicarlo en pequeñas cantidades sobre la barbilla, mejillas, nariz y frente, y extenderlo seguidamente por toda la cara, realizando un suave masaje.

El tratamiento con Treclinac no debe superar las 12 semanas de uso continuo sin evaluación minuciosa.

Se debe señalar que la mejoría terapéutica puede no observarse hasta varias semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En caso de haber omitido una dosis de Treclinac, el paciente deberá esperar hasta la dosis siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deberán duplicar la dosis para compensar la olvidada.

Población pediátrica menores de 12 años

No se recomienda el uso de Treclinac en niños menores de 12 años puesto que la seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

Uso en personas de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y eficacia de Treclinac no se han establecido en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal y hepática

En vista de la baja absorción sistémica de la clindamicina y tretinoína tras la administración tópica de Treclinac, no se espera que la absorción sistémica tenga relevancia clínica en caso de insuficiencia renal o hepática moderada. Sin embargo, en pacientes con enfermedad renal o hepática no se han estudiado las concentraciones séricas de clindamicina y tretinoína tras la administración tópica. Se aconseja tomar decisiones individuales en casos graves.

Forma de administración

Treclinac está indicado exclusivamente para uso externo (dermatológico). Se debe evitar la aplicación de Treclinac en ojos, párpados, labios y fosas nasales. Después de la aplicación, el paciente debe lavarse las manos.

4.3. Contraindicaciones

Treclinac está contraindicado:

- En el embarazo (ver sección 4.6).
- En mujeres que planean quedarse embarazadas.

Treclinac también está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos, clindamicina y/o tretinoína, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a la lincomicina.
- En pacientes con enteritis regional, colitis ulcerosa o antecedentes de colitis asociada a antibióticos.
- En pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.
- En pacientes con antecedentes de eczemas agudos, rosácea y dermatitis perioral.
- En pacientes con variedades de acné pustular y nódulo-quistico profundo (acné conglobata y acné fulminante).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe usar Treclinac por vía oral, oftálmica, intranasal o intravaginal.

No está recomendado Treclinac en el tratamiento del acné vulgar leve.

Se debe evitar el contacto con la boca, ojos y membranas mucosas, y con piel herida o eczematosa. La aplicación sobre las zonas sensibles de la piel se debe hacer con precaución. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuagar la zona con abundante agua.

Se ha informado de la aparición de diarrea asociada a antibióticos (también conocida como *diarrea asociada a Clostridium difficile* o *DACD*) con el uso de otros productos tópicos de clindamicina.

Es improbable que esto se produzca con Treclinac puesto que se han determinado los niveles plasmáticos demostrándose que la absorción percutánea de clindamicina es clínicamente despreciable.

Si se produce una diarrea prolongada o importante, o si el paciente sufre calambres abdominales, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con Treclinac dado que los síntomas pueden ser indicativos de una diarrea asociada a antibióticos. Se deben emplear métodos de diagnóstico adecuados, como la determinación de *Clostridium difficile* o de la toxina y, si fuese necesario, colonoscopia además de tener en consideración tratamientos opcionales para la diarrea.

El uso de una cantidad mayor a la recomendada o una aplicación demasiado frecuente puede causar enrojecimiento, picor y malestar. Si se produce una irritación grave, especialmente en la fase inicial de la terapia, se debe aconsejar al paciente que interrumpa temporalmente el tratamiento o reduzca la frecuencia de aplicación.

Treclinac debe prescribirse con precaución en personas atópicas.

Treclinac no se debe aplicar al mismo tiempo con otros productos tópicos (incluidos los cosméticos) a causa de la posible incompatibilidad e interacción con tretinoína. Se debe tener particular cuidado con el uso de agentes queratolíticos tales como sulfuros, ácido salicílico, peróxido de benzoilo o resorcinol y agentes químicos abrasivos. Si el paciente ha sido tratado con tales productos el efecto de los agentes exfoliantes debe haber disminuido antes de iniciar cualquier terapia con Treclinac.

Algunos limpiadores y soluciones jabonosas medicadas tienen un potente efecto desecante. Estos no deben usarse en pacientes que reciben una terapia con tretinoína tópica. Los jabones abrasivos, jabones y cosméticos, así como sustancias especiadas o minerales se deben usar con precaución.

Durante el tratamiento con Treclinac se puede producir fotosensibilidad debido a un aumento de la susceptibilidad a la radiación UV. Por tanto, se debe minimizar la exposición a la luz solar utilizando apropiados productos de protección con FSP (Factor de Protección Solar) de al menos 30, junto con elementos de protección (por ejemplo, un sombrero). Durante el tratamiento se debe evitar el uso de lámparas solares o camas solares y los pacientes con quemaduras solares no deben usar este medicamento hasta que estén totalmente recuperados.

Los pacientes que por su trabajo estén obligados a una exposición considerable al sol, y los que muestren una sensibilidad inherente al sol deberán adoptar precauciones especiales. En caso de sufrir quemaduras solares se deberá suspender el tratamiento con Treclinac hasta la remisión del eritema grave y la descamación de la piel.

Existen informes de foliculitis ocasional gram-negativa durante el tratamiento con productos tópicos de clindamicina al 1%. En caso de aparecer, se deberá interrumpir la terapia con Treclinac e iniciar un tratamiento alternativo.

El uso prolongado de clindamicina puede provocar resistencia y/o el crecimiento excesivo de bacterias dérmicas no susceptibles u hongos, aunque esto es poco frecuente.

Puede ocurrir resistencia cruzada con otros antibióticos como la lincomicina o la eritromicina (ver sección 4.5).

Se debe evitar el uso simultáneo de antibióticos orales y tópicos, particularmente si son químicamente diferentes.

Treclinac puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe utilizar con precaución la medicación tópica concomitante así como los jabones y limpiadores medicados que tienen un potente efecto desecante, y los productos con altas concentraciones de alcohol así como astringentes. Se debe evitar el tratamiento concomitante con corticosteroides.

Estudios *in vitro* han demostrado antagonismo entre eritromicina y clindamicina, se ha mostrado sinergia con metronidazol. Ambos efectos antagonista y sinérgico se han observado con aminoglucósidos y se ha descrito acción agonista con agentes bloqueadores musculares.

Antagonistas de la Vitamina K

En pacientes tratados con clindamicina en combinación con un antagonista de la vitamina K (ejem., warfarina, acenocumarol y fluindiona) se ha observado un aumento en los tests de coagulación (PT/INR) y/o sangrado. Por tanto, se deben monitorizar con frecuencia los tests de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

La tretinoína origina un aumento de la permeabilidad para otros medicamentos aplicados tópicamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Treclinac sólo debe administrarse a mujeres en edad fértil si se utiliza un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

Treclinac está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas.

Si el producto se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento.

Clindamicina

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos a clindamicina durante el primer trimestre no muestran efectos adversos de la clindamicina sobre el embarazo ni sobre la salud del feto o del recién nacido. En estudios de reproducción en ratas y ratones, usando dosis subcutánea y oral, la clindamicina no fue teratogénica (ver sección 5.3).

Tretinoína

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Lactancia

Se desconoce si tras el uso tópico de Treclinac se elimina clindamicina o tretinoína en la leche materna.

Se ha comunicado la presencia de clindamicina en leche materna tras su administración oral y parenteral.

Se sabe que los retinoides administrados por vía oral y sus metabolitos se secretan con la leche materna.

Por lo tanto, Treclinac no se debe usar en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos disponibles de Treclinac sobre la fertilidad.

Clindamicina

Los estudios de reproducción en ratas y ratones, usando dosis orales y subcutáneas de clindamicina, no muestran evidencia de deterioro de la fertilidad.

Tretinoína

La tretinoína administrada sistémicamente afecta gravemente a la fertilidad. Los datos disponibles en relación con la fertilidad tras la administración tópica en humanos son limitados.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es improbable que el tratamiento con Treclinac tenga algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Dentro del sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), usando las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las frecuencias comunicadas en ensayos clínicos son las siguientes:

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Hipersensibilidad

Trastornos endocrinos:

Raros: Hipotiroidismo

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: Cefaleas

Trastornos oculares:

Raros: Irritación ocular

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Gastroenteritis, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Acné, piel seca, eritema, seborrea, reacción de fotosensibilidad, prurito, exantema cutáneo, exantema exfoliante, exfoliación cutánea, quemaduras solares.

Raros: Dermatitis, herpes simplex, exantema macular, hemorragias cutáneas, sensación de ardor de la piel, depigmentación cutánea, irritación cutánea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Reacción en el lugar de aplicación, quemazón, dermatitis, sequedad y eritema en el lugar de aplicación.

Raros: Irritación, tumefacción, erosión, cambio de coloración, prurito y descamación en el lugar de aplicación, sensación de calor, dolor.

Población pediátrica

La proporción de pacientes pediátricos (12-17 años) que comunicó una reacción adversa específica relacionada con el medicamento fue consistente con la determinada para la población general. La incidencia de piel seca en la población adolescente (12-17 años) fue ligeramente mayor en los ensayos clínicos que en la población general.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Treclinac es sólo para uso tópico. Si se lleva a cabo una aplicación excesiva de Treclinac puede producirse un marcado enrojecimiento, descamación o molestias. Si el exceso de aplicación es accidental u obedece a un uso demasiado entusiasta, la cara se deberá lavar cuidadosamente con un jabón suave y agua templada. Se deberá suspender la aplicación de Treclinac durante varios días antes de reanudar la terapia.

En caso de sobredosis, el fosfato de clindamicina de Treclinac aplicado tópicamente puede ser absorbido en cantidades suficientes como para originar efectos sistémicos. Pueden producirse efectos secundarios gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.4).

En caso de ingestión accidental, el tratamiento debe ser sintomático. Cabe esperar las mismas reacciones adversas previstas con clindamicina (es decir, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea) y tretinoína (incluida la teratogénesis en mujeres en edad fértil). En estos casos, se deberá interrumpir el uso de Treclinac y realizar una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados anti-acné para uso tópico, clindamicina, combinaciones.

Código ATC: D10AF51

Treclinac combina dos principios activos que actúan con diferentes mecanismos de acción (ver a continuación).

Clindamicina

Clindamicina es un derivado semi-sintético del compuesto parental lincomicina, producido por *Streptomyces lincolnensis*, de carácter predominantemente bacteriostático. Clindamicina se une a las subunidades ribosómicas 50S de las bacterias sensibles e impide la prolongación de las cadenas peptídicas a través de la interferencia con la transferencia de peptidilo, suprimiendo de este modo la síntesis de la proteína bacteriana. Aunque el fosfato de clindamicina es inactivo *in vitro*, la rápida hidrólisis *in vivo* convierte este compuesto en el antibacteriano activo clindamicina.

Se ha demostrado que clindamicina es activo *in vitro* frente a *Propionibacterium acnes*, un factor fisiopatológico que tiene influencia en el desarrollo del acné vulgar. Clindamicina también ejerce un efecto anti-inflamatorio sobre las lesiones del acné vulgar.

El punto de corte para el ensayo de susceptibilidad de la clindamicina es 4 mg/ml para *P. acnes* como representante de los anaerobios Gram-positivos (puntos de corte para la susceptibilidad recomendados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

Tretinoína

La tretinoína tópica tiene efectos comedolíticos y antiinflamatorios. Tretinoína reduce la capacidad cohesiva de las células del folículo epitelial, lo que tiene como consecuencia una menor formación de micro-comedones. Además, la tretinoína estimula la actividad mitótica e incrementa el recambio de las células del folículo epitelial, provocando la extrusión de los comedones. La actividad comedolítica está relacionada con una normalización de la descamación del epitelio folicular. Tretinoína ejerce un efecto antiinflamatorio a través de la supresión de los receptores de tipo Toll (TLRs).

Una terapia de combinación de clindamicina y tretinoína, como sucede en Treclinac, no solo combina las acciones individuales de ambos agentes activos, sino que complementa también determinados efectos propios de ellos. Así mismo, existen evidencias en la literatura que demuestran que, cuando se aplican conjuntamente, tretinoína incrementa la penetración de clindamicina. De este modo, la terapia de combinación tiene como objetivo múltiples factores patogénicos: la queratinización folicular anormal, la proliferación de *P. acnes*, la inflamación y el aumento de producción de sebo.

Eficacia clínica de Treclinac

En tres estudios clínicos doble-ciegos y aleatorizados, se evaluó un total de 4.550 pacientes con acné vulgar, con lesiones tanto inflamatorias como no inflamatorias. De ellos, 1.853 pacientes fueron tratados con Treclinac, 846 con tretinoína, 1.428 con fosfato de clindamicina, y 423 recibieron el vehículo de Treclinac.

Se incluyeron pacientes con 20-50 lesiones inflamatorias por acné facial (pápulas y pústulas), 20-100 lesiones no inflamatorias por acné facial (comedones abiertos y cerrados), dos o menos nódulos (definido como una lesión inflamatoria mayor o igual que 5 mm de diámetro) y sin quistes. Las lesiones se contaron al inicio y a las 2, 4, 8 y 12 semanas.

Las medidas primarias de eficacia para los estudios 7001.G2HP-06-02 y 7001.G2HP-07-02 fueron: (1) variación porcentual media en el recuento de lesiones inflamatorias entre el inicio y la semana 12, (2) variación porcentual media en el recuento de lesiones no inflamatorias entre el inicio y la semana 12, (3) variación porcentual media en el recuento total de lesiones entre el inicio y la semana 12, (4) porcentaje de sujetos que se juzgaron limpios o casi limpios en la semana 12 mediante un Evaluador de la Puntuación Global de Gravedad (EGSS). Se concluyó la superioridad frente a las monoterapias si el recuento de dos de las tres variables de lesiones y la EGSS dicotomizada eran significativas.

El tratamiento se aplicó una vez al día durante 12 semanas, y la evaluación de los pacientes y el recuento de lesiones se llevaron a cabo en la semana 12.

Los estudios 7001.G2HP-06-02 y 7001.G2HP-07-02 compararon Treclinac con ambos tratamientos en monoterapia (gel de fosfato de clindamicina 1,2 % y gel de tretinoína 0,025%) y con el vehículo de Treclinac usando un régimen de tratamiento doble-ciego. El tercer estudio clínico (MP1501-02) se realizó para comparar Treclinac con clindamicina sola.

La distribución de la variación porcentual en el recuento de lesiones fue sesgado, por lo tanto en las siguientes tablas se muestra la variación porcentual media.

Variación (reducción) porcentual mediana del número de lesiones en la semana 12					
Tipo de lesión	Tratamiento	Estudio			Meta-análisis
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Todos los estudios ¹ (n=3281)
Inflamatoria	Treclinac	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*
	Vehículo	25,0*	38,9*	n.d.	32,3*
No inflamatoria	Treclinac	43,8	42,3	57,6	51,6
	Clindamicina	27,5*	32,2	48,2*	43,5*
	Tretinoína	36,2*	40,0	n.d.	37,3*
	Vehículo	23,0*	24,2*	n.d.	23,9*
Total	Treclinac	46,3	48,4	62,0	54,5
	Clindamicina	33,9*	40,9*	53,1*	48,1*
	Tretinoína	39,6*	39,7*	n.d.	39,6*
	Vehículo	22,2*	25,0*	n.d.	22,8*

Valores p del rango de ANOVA

¹ se consideró para la comparación emparejada vs los datos de tretinoína y el vehículo de los estudios 7001-G2HP-06-02 y 7001-G2HP-07-02.

* p £ 0,05

Puntuación Global de Gravedad en la Semana 12 – presentada como valores dicotomizados

	<u>Treclinac</u>	<u>Clindamicina</u>	<u>Tretinoína</u>	<u>Vehículo</u>
ITT-limpio o casi limpio*				
Éxito	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Fracaso	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
Valor-p		0,147	0,037	<0,001
ITT- limpio o casi limpio**				
Éxito	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Fracaso	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
Valor-p		0,122	0,001	<0,001
ITT- limpio, casi limpio o al menos 2 grados de mejoría***				
Éxito	381 (38%)	318 (32%)		
Fracaso	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
Valor-p		0,002		

¹ valores perdidos imputados como fracasos

* Estudio 7001-G2HP-06-02

** Estudio 7001-G2HP-07-02

*** Estudio MP-1501-02

Población Pediátrica

En la tabla siguiente, aparecen las variaciones porcentuales del número de lesiones en la Semana 12 en adolescentes de 12 a 17 años, tanto en los ensayos individuales como en el meta-análisis de dichos estudios.

Variación (reducción) porcentual media en el número de lesiones en la Semana 12: Adolescentes

Tipo de lesión	Tratamiento	Estudio			Meta-análisis
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Todos los estudios ¹ (n = 2915)
Inflamatoria	Treclinac	50,0	56,2	66,7	62,5
	Clindamicina	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	Tretinoína	38,5*	47,3*	n.d.	40,7*
	Vehículo	16,7*	25,4*	n.d.	21,4*
No inflamatoria	Treclinac	43,4	40,2	55,6	50,0
	Clindamicina	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	Tretinoína	30,2*	36,9	n.d.	32,8*
	Vehículo	13,5*	13,7*	n.d.	13,5*
Total	Treclinac	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*
	Vehículo	14,6*	14,6*	n.d.	14,6*

Valores p del rango de ANOVA

¹ se consideró para la comparación emparejada vs los datos de tretinoína y el vehículo de los estudios 7001-G2HP-06-02 y 7001-G2HP-07-02.

* p £ 0,05

Aunque los estudios carecieron de poder estadístico para los subgrupos y los resultados no son tan consistentes como para las variaciones en el recuento de lesiones, ofrecen igualmente una prueba de la superioridad de la combinación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un estudio multidosis, abierto, en el que se trató a 12 sujetos con acné moderado a grave, la absorción percutánea de tretinoína fue mínima después de 14 días consecutivos de aplicación diaria de aproximadamente 4 g de Treclinac. Las concentraciones plasmáticas de tretinoína estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ; 1 ng/ml) en todo momento en el 50% a 92% de los sujetos, después de la administración y, en los sujetos restantes, estuvieron próximas al LLOQ, con valores dentro del rango de 1,0 a 1,6 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos clave de tretinoína, el ácido 13-cis-retinoico y el ácido 4-oxo-13-cis-retinoico, fluctuaron dentro de un rango de 1,0 a 1,4 ng/ml y de 1,6 a 6,5 ng/ml, respectivamente. Por lo general, las concentraciones plasmáticas de clindamicina no superaron el nivel de 3,5 ng/ml, con la excepción de un sujeto cuya concentración plasmática alcanzó 13,1 ng/ml.

Tretinoína

Tretinoína aparece en el cuerpo como un metabolito del retinol y exhibe un cierto grado de actividad promotora del crecimiento de la vitamina A. Estudios clínicos representativos bien controlados concluyen que la aplicación tópica de tretinoína no incrementa el ácido todo-trans retinoico (tretinoína) en plasma. Tras una única aplicación tópica de tretinoína radiomarcada, se encontró que la concentración sanguínea de ácido retinoico permanecía invariable de 2-48 horas. Ni las dosis únicas, ni el tratamiento a largo plazo con formulaciones tópicas de tretinoína alteran los niveles sistémicos de retinoides, los cuales permanecen dentro del rango de los niveles endógenos naturales del cuerpo.

Clindamicina

Clindamicina se metaboliza en la piel mediante las fosfatasa, lo que conduce a la forma más potente de la clindamicina. Por lo tanto, la transformación a clindamicina es un factor determinante de la actividad antimicrobiana en las capas de la piel tras la aplicación tópica del fosfato de clindamicina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los siguientes estudios preclínicos con Treclinac, clindamicina y tretinoína avalan la seguridad de Treclinac.

Treclinac

Un estudio de toxicidad dérmica en cerdos enanos, a dosis repetidas durante 13 semanas, no mostró efectos tóxicos, excepto una irritación local menor (eritema). En dos estudios de tolerancia local en conejos, Treclinac no mostró ser un irritante primario de la piel ni irritante ocular, y en cobayas no demostró ser un sensibilizador de contacto.

En un estudio de toxicidad dérmica llevado a cabo en conejos no se observó toxicidad reproductiva.

Clindamicina

La clindamicina administrada vía sistémica no tiene efecto sobre la fertilidad, el apareamiento, el desarrollo embrionario, o el desarrollo post-natal. Estudios *in-vitro* e *in-vivo* no revelaron ningún potencial mutagénico de la clindamicina. La clindamicina no fue carcinogénica en un estudio dérmico durante 2 años con fosfato de clindamicina 1,2% en ratones y en un estudio oral durante 2 años en ratas.

Tretinoína

Estudios *in-vitro* e *in-vivo* no revelaron ningún potencial mutagénico de la tretinoína. La tretinoína no fue carcinogénica en un estudio dérmico durante 2 años con tretinoína 0,1% (una dosis más elevada que la de Treclinac) en ratones. El potencial carcinogénico sistémico no ha sido estudiado. La tretinoína oral ha demostrado ser teratogénica en ratas, ratones, hamsters, conejos, monos y humanos. Afecta gravemente a la fertilidad y al desarrollo peri-postnatal. En animales, la aplicación dérmica de tretinoína no fue teratogénica a dosis diarias que eran varias veces superiores a las dosis diarias recomendadas en humanos, ajustadas a la superficie corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua purificada
Glicerol
Carbómeros
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Polisorbato 80
Edetato disódico
Ácido cítrico anhidro
Butilhidroxitolueno (E321)
Trometamol.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

Después de la primera apertura: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 30 g y 60 g.

Ambos envases incluyen un tubo de aluminio con laca epoxifenólica en el interior, provisto de un tapón de polietileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77481.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2013/Marzo 2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018