

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de gel contient 10 mg (1 %) de clindamycine (sous forme de phosphate de clindamycine) et 0,25 mg (0,025 %) de tréinoïne.

Excipients à effet notoire :

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) : 1,5 mg/g (0,15 %)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216) : 0,3 mg/g (0,03 %)

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

Polysorbate 80 (E433) : 0,6 mg/g (0,06%)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel jaune translucide

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel est indiqué dans le traitement topique de l'acné vulgaire en présence de comédons, de papules et de pustules chez des patients de 12 ans ou plus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et le traitement de l'acné.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

Une fois par jour, le soir, laver le visage entier à l'aide d'un savon doux puis sécher. Prélever une noisette de gel au bout d'un doigt, appliquer de petites quantités de gel sur le menton, le nez et le front puis étaler doucement sur tout le visage.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel ne doit pas être utilisé en continu plus de 12 semaines sans évaluation attentive. Il convient de noter qu'une amélioration thérapeutique pourra ne pas être observée avant plusieurs semaines de traitement.

En cas d'oubli d'une dose de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, le patient doit attendre l'heure habituelle d'application suivante pour utiliser le gel. Les patients ne doivent pas appliquer une double dose pour compenser la dose oubliée.

Enfant de moins de 12 ans

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel n'est pas recommandé pour l'enfant de moins de 12 ans, car la tolérance et l'efficacité de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel n'ont pas été établies pour cette classe d'âge.

Sujet âgé (>65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique et rénale

Étant donné la faible exposition systémique à la clindamycine et à la trétinoïne après administration topique de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, une insuffisance rénale ou hépatique modérée ne devrait pas produire une exposition systémique préoccupante sur le plan clinique. Toutefois, les concentrations sériques de clindamycine et de trétinoïne n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique après administration topique. Dans les cas sévères, les décisions doivent être prises au cas par cas.

Mode d'administration

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel est exclusivement à usage externe (dermatologique). Ne pas appliquer sur les yeux, les paupières, les lèvres et les narines. Le patient doit se laver les mains après application.

4.3. Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Femmes planifiant une grossesse

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel est aussi contre-indiqué :

- chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux substances actives clindamycine et/ou trétinoïne ou à l'un des excipients ou à la lincomycine (voir aussi rubrique 6.1),
- chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique ou présentant des antécédents de colite associée aux antibiotiques,
- chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau,
- chez les patients ayant des antécédents d'eczéma aigu, d'acné rosacée et d'eczéma péribuccal,
- chez les patients présentant des variétés d'acné pustuleuse et nodulaire kystique profonde (acné conglobata et acné fulminans).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel n'est pas destiné à une utilisation par voie orale, ophtalmique, intranasale ou intravaginale.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel n'est pas recommandé dans le traitement de l'acné vulgaire léger.

Éviter tout contact avec la bouche, les yeux et les membranes muqueuses et avec des zones de peau abrasée ou eczémateuse. Toute application sur des zones de peau sensible doit se faire avec prudence. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau.

Des cas de colite associées aux antibiotiques (ou colites associées à *Clostridium difficile* ou CACD) ont été rapportés en association avec l'utilisation de certains autres produits topiques à base de clindamycine. Ce type de pathologie ne devrait pas survenir avec Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel car les concentrations plasmatiques ont été déterminées et l'absorption percutanée de la clindamycine est cliniquement négligeable.

En cas de diarrhée prolongée ou importante, ou si le patient se plaint de douleurs intestinales, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel car ces symptômes peuvent être ceux d'une colite associée aux antibiotiques. Des méthodes diagnostiques adaptées, comme la détection de *Clostridium difficile* et de la toxine et, si nécessaire, une coloscopie, doivent être employées et des options thérapeutiques doivent être envisagées contre la colite.

L'utilisation d'une quantité supérieure à la quantité recommandée ou une application trop fréquente peuvent provoquer rougeur, picotement et inconfort. En cas d'irritation sévère, en particulier en début de traitement, il conviendra de conseiller au patient d'arrêter temporairement les applications ou d'en réduire la fréquence.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel doit être prescrit avec précaution aux patients à terrain atopique.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel ne doit pas être appliqué en même temps que d'autres préparations topiques (cosmétiques inclus) en raison d'une incompatibilité et d'une interaction possibles avec la trétinoïne. Exercer une précaution particulière en cas d'utilisation d'agents kératolytiques tels que le soufre, l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle ou le résorcinol, et d'abrasifs chimiques. Si le patient a été traité par des préparations contenant ces substances, les effets des agents exfoliants doivent avoir disparu avant le début du traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel.

Certains nettoyants médicamenteux et certaines solutions exfoliantes peuvent avoir un effet fortement desséchant. Ils ne doivent pas être utilisés par les patients suivant un traitement topique par la trétinoïne. Les savons abrasifs, les savons et les cosmétiques, ainsi que les produits contenant des épices ou du citron doivent être utilisés avec précaution.

Du fait d'une sensibilité accrue au rayonnement UV, une photosensibilité peut survenir pendant le traitement avec le gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel. Toute exposition à la lumière du soleil doit donc être minimisée et des écrans solaires appropriés dotés d'un indice FPS (facteur de protection solaire) d'au moins 30, ainsi qu'une protection adaptée (par exemple chapeau) doivent être utilisés. L'utilisation de lampes ou de rampes UV doit être évitée pendant le traitement et les patients ayant un coup de soleil ne doivent pas utiliser le produit avant disparition de celui-ci.

Les patients susceptibles de devoir s'exposer largement au soleil pour des raisons professionnelles et les patients présentant une sensibilité inhérente au soleil doivent être particulièrement prudents. En cas de coup de soleil, arrêter le traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel jusqu'à résolution de l'œdème et de la desquamation sévères.

Occasionnellement, une folliculite Gram négative a été rapportée pendant le traitement par des produits topiques contenant 1 % de clindamycine. Dans ce cas, le traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel doit être interrompu et un autre traitement doit être instauré.

L'utilisation à long terme de clindamycine peut produire une résistance et/ou une croissance excessive de bactéries ou champignons dermiques non sensibles, bien que cela soit rare.

Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques, comme la lincomycine ou l'érythromycine, peut survenir (voir rubrique 4.5).

L'utilisation simultanée d'antibiotiques oraux et topiques doit être évitée, en particulier lorsque les molécules sont différentes sur le plan chimique.

Les excipients parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216) peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). L'excipient butylhydroxytoluène (E321) peut provoquer des réactions cutanées locales (p. ex. eczéma de contact) ou une irritation des yeux et des membranes muqueuses. L'excipient polysorbate 80 (E433) peut provoquer des réactions allergiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments topiques, savons et nettoyants médicamenteux ayant un fort effet desséchant et les produits contenant des concentrations élevées d'alcool ou de substances astringentes doivent être utilisés avec précaution en même temps que Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel. Le traitement concomitant par des corticostéroïdes doit être évité.

Lors d'études *in vitro*, un antagonisme a été démontré entre l'érythromycine et la clindamycine, une synergie a été démontrée avec le métronidazole, des effets antagonistes et synergiques ont été observés avec les aminoglycosides et une action antagoniste a été décrite avec les agents inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants.

Antagonistes de la vitamine K

Des tests de coagulation augmentés (PT/INR) et/ou des pertes de sang ont été rapportés chez des patients traités par la clindamycine en association avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol et la

Résumé des caractéristiques du produit

fluidione). Pour cette raison des tests de coagulation doivent être réalisés fréquemment chez des patients traités par des antagonistes de la vitamine K.

La trétinoïne renforce la perméabilité aux autres agents médicamenteux appliqués par voie topique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel ne doit être prescrit aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et un mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse.

En cas d'utilisation chez une patiente enceinte ou si une patiente traitée par ce médicament débute une grossesse, le traitement doit être interrompu.

Clindamycine

Un nombre limité de grossesses exposées à la clindamycine au cours du premier trimestre n'indique aucun effet indésirable de la clindamycine sur la grossesse ni sur la santé du fœtus/nouveau-né. La clindamycine n'a pas été tératogène au cours d'études de reproduction menées chez le rat et la souris par voie orale et sous-cutanée. (Voir rubrique 5.3).

Trétinoïne

Les rétinoïdes administrés par voie orale sont associés à des anomalies congénitales. Dans le cadre d'une utilisation conforme aux informations de prescription, il est généralement considéré que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale. Cependant, des facteurs individuels (par exemple : lésion cutanée, usage excessif) peuvent contribuer à augmenter l'exposition systémique.

Allaitement

On ne sait pas si la trétinoïne et la clindamycine sont sécrétées dans le lait maternel après utilisation de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel. Il a été signalé que l'administration orale et parentérale de clindamycine entraîne l'apparition de clindamycine dans le lait maternel. On sait que les rétinoïdes administrés par voie orale et leurs métabolites sont sécrétés dans le lait maternel. **C'est pourquoi Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.**

Fertilité

Aucune donnée spécifique concernant la fertilité n'est disponible pour Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel.

Clindamycine

Des études de reproduction menées chez le rat et la souris après administration par voies sous-cutanée et orale de clindamycine n'ont pas mis en évidence d'impact sur la fertilité.

Trétinoïne

La trétinoïne administrée par voie systémique affecte la fertilité. Les données disponibles concernant la fertilité après administration topique chez l'homme sont limitées.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel ne devrait pas avoir d'effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe d'organe et par fréquence absolue (nombre de patients attendus pour cette réaction) selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Résumé des caractéristiques du produit

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Inconnu (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence)

Les fréquences rapportées au cours des essais cliniques sont les suivantes :

Affections du système immunitaire :

Rare : Hypersensibilité.

Affections endocriniennes :

Rare : Hypothyroïdie.

Affections du système nerveux :

Rare : Céphalée.

Affections oculaires :

Rare : Irritation des yeux.

Affections gastro-intestinales :

Rare : Gastro-entérite, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : Acné, sécheresse cutanée, érythème, séborrhée, réaction de photosensibilité, prurit, éruption, éruption exfoliative, exfoliation cutanée, coup de soleil.

Rare : Dermatite, herpès, éruption maculaire, saignement cutané, sensation de brûlure sur la peau, dépigmentation de la peau, irritation cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : Réaction au site d'application, brûlure au site d'application, dermatite au site d'application, sécheresse au site d'application, érythème au site d'application.

Rare : Irritation au site d'application, gonflement au site d'application, érosion au site d'application, décoloration au site d'application, prurit au site d'application, desquamation au site d'application, chaleur, douleur.

Population pédiatrique

La proportion d'adolescents (12 à 17 ans) signalant une réaction indésirable médicamenteuse correspond à celle de la population générale. L'incidence d'une sécheresse cutanée, parmi la population des sujets adolescents (12 à 17 ans) dans les essais cliniques, a été légèrement supérieure à celle observée dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Le gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel est à usage topique exclusivement. En cas d'application d'une quantité excessive du gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, une rougeur, une desquamation ou un inconfort marqué peuvent survenir. En cas d'application excessive accidentelle ou suite à une utilisation abusive, laver doucement le visage avec du savon doux et de l'eau tiède. Interrompre le traitement par Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel pendant plusieurs jours, avant la reprise du traitement.

En cas de surdosage, le phosphate de clindamycine contenu dans Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel après administration topique peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets systémiques. Des effets secondaires gastro-intestinaux, notamment douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée, peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

En cas d'ingestion accidentelle, le traitement devra être symptomatique. Les effets indésirables attendus sont les mêmes que ceux observés avec la clindamycine (douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée) et la trétinoïne (y compris tératogénèse chez les femmes en âge de procréer). Dans ces cas, arrêter l'utilisation du gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel et pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antiacnéiques à usage topique ; clindamycine, associations
classe ATC : D10AF51

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel combine deux substances actives qui agissent suivant deux modes d'action différents (voir ci-dessous).

Clindamycine :

La clindamycine est un dérivé semi-synthétique de la molécule mère lincomycine, qui est produite par *Streptomyces lincolnensis* et est principalement bactériostatique. La clindamycine se lie aux sous-unités ribosomiques 50S des bactéries sensibles et empêche l'allongement des chaînes peptidiques par interférence sur le transfert de la partie peptidyle, ce qui inhibe la synthèse protéique bactérienne. Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif *in vitro*, l'hydrolyse rapide *in vivo* convertit ce composé en clindamycine bactériologiquement active.

Il a été démontré que la clindamycine a une activité *in vitro* contre *Cutibacterium acnes*, un des facteurs physiopathologiques qui influencent le développement de l'acné vulgaire. La clindamycine exerce aussi un effet anti-inflammatoire sur les lésions de l'acné vulgaire.

Treclinax n'a qu'une action antibactérienne locale. Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour le test de sensibilité à *Cutibacterium acnes* établis par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) ne s'appliquent pas.

Trétinoïne :

La trétinoïne topique a des effets comédolytiques et anti-inflammatoires. La trétinoïne réduit la cohésion des cellules épithéliales folliculaires, ce qui réduit la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et l'augmentation du renouvellement des cellules épithéliales folliculaires, ce qui entraîne l'extrusion des comédons. Son activité comédolytique est liée à une normalisation de la desquamation de l'épithélium folliculaire. La trétinoïne exerce un effet anti-inflammatoire par inhibition des récepteurs toll-like (TLR).

Un traitement associant clindamycine et trétinoïne, comme le gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, non seulement combine les actions individuelles des deux agents actifs mais encore complète leurs actions. Il a aussi été mis en évidence dans la littérature que, lorsque les deux substances sont appliquées ensemble, la trétinoïne accroît la pénétration de la

Résumé des caractéristiques du produit

clindamycine. Ainsi, ce traitement d'association cible plusieurs facteurs pathogènes : la kératinisation folliculaire anormale, la prolifération de *C. acnes*, l'inflammation et l'accroissement de la production de sébum.

Efficacité clinique de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel

Trois études cliniques randomisées en double aveugle ont été réalisées, incluant au total 4 550 patients souffrant d'acné vulgaire avec lésions inflammatoires et non inflammatoires. 1 853 de ces patients ont été traités avec le gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, 846 avec de la trétinoïne, 1 428 avec du phosphate de clindamycine et 423 avec le véhicule du gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel.

Des patients présentant 20 à 50 lésions inflammatoires d'acné sur le visage (papules et pustules), 20 à 100 lésions non inflammatoires d'acné sur le visage (comédons ouverts et fermés), deux nodules ou moins (définis comme une lésion inflammatoire de 5 mm de diamètre ou plus) et sans kystes ont été inclus. Les lésions ont été comptées à l'état initial puis aux semaines 2, 4, 8 et 12.

Les critères principaux de l'efficacité, pour les études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 ont été (1) l'évolution moyenne en pourcentage entre l'état initial et la semaine 12 du nombre de lésions inflammatoires, (2) l'évolution moyenne en pourcentage entre l'état initial et la semaine 12 du nombre de lésions non inflammatoires, (3) l'évolution moyenne en pourcentage entre l'état initial et la semaine 12 du nombre total de lésions et (4) le pourcentage de sujets n'ayant plus ou pratiquement plus de lésions à la semaine 12 selon un score global de sévérité calculé par l'évaluateur (EGSS, Evaluator's Global Severity Score). Le traitement d'association a été jugé supérieur aux monothérapies lorsque deux des trois variables de nombre de lésions et l'EGSS dichotomisé étaient significatives.

Le traitement a été appliqué pendant 12 semaines. À la semaine 12, les patients ont été évalués et les lésions ont été comptées.

Les études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 ont permis de comparer Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel aux deux traitements en monothérapie (gel de phosphate de clindamycine à 1,2 % et gel de trétinoïne à 0,025 %) et le véhicule en utilisant un schéma de traitement en double aveugle. La troisième étude clinique (MP1501-02) a été réalisée pour comparer Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel à la clindamycine seule.

La distribution de l'évolution en pourcentage du nombre de lésions était biaisée. Les tableaux qui suivent présentent donc l'évolution médiane en pourcentage.

Évolution médiane en pourcentage (diminution) du nombre de lésions à la semaine 12

Types de lésion	Traitements	Études			Méta-analyse
		G2HP_06_02 (n=1 252)	G2HP_07_02 (n=1 288)	MP1501_02 (n=2 010)	Toutes les études ¹ (n=4 550)
Inflammatoire	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	52.6	61.3	70.0	65.2
	Clindamycine	46.4*	52.1*	64.5*	60.0*
	Trétinoïne	42.9*	50.0*	n.d.	46.4*
	Véhicule	25.0*	38.9*	n.d.	32.3*
Non inflammatoire	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	43.8	42.3	57.6	51.6
	Clindamycine	27.5*	32.2	48.2*	43.5*
	Trétinoïne	36.2*	40.0	n.d.	37.3*
	Véhicule	23.0*	24.2*	n.d.	23.9*
Total	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	46.3	48.4	62.0	54.5
	Clindamycine	33.9*	40.9*	53.1*	48.1*
	Trétinoïne	39.6*	39.7*	n.d.	39.6*
	Véhicule	22.2*	25.0*	n.d.	22.8*

Valeurs de p, ANAVAR

¹ pour la comparaison par paire vs. trétinoïne et véhicule, les données des études 7001-G2HP-06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.

* p < ou = à 0,05

Score global de sévérité à la semaine 12 présenté sous forme de valeurs dichotomisées

	<u>Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel</u>	<u>Clindamycine</u>	<u>Trétinoïne</u>	<u>Véhicule</u>
ITT sans lésions ou presque*				
Succès	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 (9%)
Echec	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Total	420	208	417	207
Valeur de p		0.147	0.037	<0.001
ITT sans lésions ou presque**				
Succès	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 (7%)
Echec	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Total	425	218	429	216
Valeur de p		0.122	0.001	<0.001
ITT sans lésions ou presque ou au moins amélioration de 2 degrés***				
Succès	381 (38%)	318 (32%)		

Echec	627 (62%)	684 (68%)		
Total	1008	1002		
Valeur de p	0.002			

¹ valeurs manquantes imputées comme échecs

* Étude 7001-G2HP-06-02

** Étude 7001-G2HP-07-02

*** Étude MP-1501-02

Population pédiatrique

L'évolution du nombre de lésions en pourcentage à la semaine 12 pour les adolescents de 12 à 17 ans, dans les essais individuels et la méta-analyse de ces essais, est fournie ci-dessous.

Evolution médiane en pourcentage (diminution) du nombre de lésions à la semaine 12 (Adolescents) :

Type de lésion	Traitements	Études			Méta-analyse
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1 320)	Toutes les études ¹ (n = 2 915)
Inflammatoire	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	50.0	56.2	66.7	62.5
	Clindamycine	40.4	46.7	64.0*	58.3*
	Trétinoïne	38.5*	47.3*	n.d.	40.7*
	Véhicule	16.7*	25.4*	n.d.	21.4*
Non inflammatoire	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	43.4	40.2	55.6	50.0
	Clindamycine	23.4*	26.5*	48.7*	42.2*
	Trétinoïne	30.2*	36.9	n.d.	32.8*
	Véhicule	13.5*	13.7*	n.d.	13.5*
Total	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	42.0	44.8	59.4	52.5
	Clindamycine	31.3*	34.2*	53.0*	46.4*
	Trétinoïne	31.9*	38.1*	n.d.	35.6*
	Véhicule	14.6*	14.6*	n.d.	14.6*

Valeurs de p, ANAVAR

¹ pour la comparaison par paire vs. trétinoïnes et véhicule, les données des études 7001-G2HP-06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.

* p ≤ 0,05

Bien que les études n'aient pas été dotées d'une puissance suffisante pour les analyses de sous-groupes et bien que les résultats ne soient pas aussi cohérents que pour l'évolution du nombre de lésions, elles apportent des preuves de la supériorité du produit d'association.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude ouverte, portant sur plusieurs doses, incluant 12 sujets souffrant d'acné modérée à sévère, l'absorption percutanée de trétinoïne après 14 applications quotidiennes consécutives d'environ 4 g de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel a été minime. Les concentrations plasmatiques de trétinoïne ont été inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ ; 1 ng/ml) chez 50 % à 92 % des sujets à tous les points de mesure après administration et proches de la LIQ chez les autres sujets, avec des valeurs comprises entre 1,0 et 1,6 ng/ml. Les concentrations plasmatiques des principaux

Résumé des caractéristiques du produit

métabolites de la trétinoïne, l'acide 13-cis-rétinoïque et l'acide 4-oxo-13-cis-rétinoïque, ont été comprises entre 1,0 et 1,4 ng/ml et entre 1,6 et 6,5 ng/ml respectivement. Les concentrations plasmatiques de clindamycine n'ont généralement pas dépassé 3,5 ng/ml, à l'exception d'un sujet chez lequel la concentration plasmatique a atteint 13,1 ng/ml.

Trétinoïne

La trétinoïne est présente dans le corps comme métabolite du rétinol et elle présente un certain degré de l'activité « Facteur de Croissance » de la vitamine A. Des études cliniques représentatives bien contrôlées ont conclu que la trétinoïne appliquée localement n'augmente pas l'acide rétinoïque all-trans plasmatique (trétinoïne). Après une seule application topique de trétinoïne radiomarquée, la concentration sanguine d'acide rétinoïque est restée inchangée après 2 à 48 heures. Ni l'administration d'une dose unique ni un traitement à long terme par des formulations de trétinoïne topique n'altèrent les taux systémiques de rétinoïde, qui demeurent dans la plage des niveaux endogènes naturels de l'organisme.

Clindamycine

Dans la peau, le phosphate de clindamycine est converti par les phosphatases en la forme plus puissante de clindamycine. Ainsi, la conversion en clindamycine est un déterminant majeur de l'activité antimicrobienne dans les couches de la peau après application topique de phosphate de clindamycine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, de la clindamycine et de la trétinoïne présentées ci-dessous soutiennent la sécurité de Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel.

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

Une étude de toxicité dermique à doses répétées sur 13 semaines, réalisée sur des mini-porcs, n'a révélé d'effet toxique hormis une irritation locale mineure (érythème). Le gel Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel n'a pas de pouvoir irritant cutané primaire ou oculaire dans deux études de tolérance locale chez le lapin. Il n'a pas été démontré de pouvoir sensibilisant par allergie de contact chez le cobaye.

Aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans une étude de toxicité dermique sur le développement chez le lapin.

Clindamycine

La clindamycine administrée par voie systémique n'affecte pas la fertilité, les capacités d'accouplement, le développement embryonnaire ni le développement postnatal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène de la clindamycine. La clindamycine ne s'est pas avérée carcinogène chez la souris au cours d'une étude dermique de 2 ans menée avec du phosphate de clindamycine à 1,2 % et dans une étude orale de 2 ans menée chez le rat.

Trétinoïne

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène de la trétinoïne. La trétinoïne ne s'est pas avérée carcinogène chez la souris au cours d'une étude dermique de 2 ans menée avec de la trétinoïne à 0,1 % (concentration plus élevée que dans Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel). Le potentiel carcinogène systémique n'a pas été étudié. La trétinoïne, administrée par voie orale est tératogène chez le rat, la souris et le hamster, le lapin, le singe et l'homme. La trétinoïne affecte gravement la fertilité et le développement péri et postnatal. Chez l'animal, la trétinoïne en application locale n'a pas été tératogène après administration à des doses plusieurs fois supérieures aux doses journalières recommandées chez l'homme ajustées en fonction de la surface corporelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau purifiée

Glycérol

Carbomères

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Résumé des caractéristiques du produit

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Polysorbate 80 (E433)

Disodium édétate

Acide citrique anhydre

Butylhydroxytoluène (E321) :

Trométamol

6.2. Incompatibilités

Non applicable

6.3. Durée de conservation

18 mois.

Après ouverture : 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Conserver le tube soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Tube en aluminium (avec laque intérieure époxy-phénolique) fermé par un bouchon en polyéthylène, tubes de 30 et 60 g de gel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:
BE437507

LU: 2013110425

- 0713783 : 1*1 tube 30 g

- 0713797 : 1*1 tube 60 g

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 février 2013.

Date du renouvellement : 28 février 2018

Résumé des caractéristiques du produit

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2024

Date d'approbation du texte : 10/2024