

Samenvatting van de productkenmerken

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere gram gel bevat 10 mg (1%) clindamycine (in de vorm van clindamycinefosfaat) en 0,25 mg (0,025%) tretinoïne.

### Hulpstoffen met bekend effect:

methylparahydroxybenzoaat (E 218): 1,5 mg/g (0,15%)

propylparahydroxybenzoaat (E216): 0,3 mg/g (0,03%)

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Doorzichtige, gele gel

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is geïndiceerd voor het topisch behandelen van acne vulgaris bij patiënten van 12 jaar of ouder, in geval van de aanwezigheid van comedons, papels en puistjes (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen en de behandeling van acne.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen en jongeren (≥12 jaar)*

Iedere dag moet het gehele gezicht voor het naar bed gaan worden gewassen met milde zeep en dan worden gedroogd. Een hoeveelheid van het middel ter grootte van een erwt moet op een vingertop worden gedaan, op de kin, de wangen, de neus en het voorhoofd worden geïmprimeerd en dan voorzichtig over het gehele gezicht worden uitgesmeerd.

Een behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel mag niet langer duren dan 12 weken achter elkaar. Bij continuering moet de behandeling eerst worden geëvalueerd. Mogelijk zijn tot enkele weken na het begin van de behandeling geen therapeutische verbeteringen waar te nemen.

Bij een gemiste dosis Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel moet de patiënt de volgende dosis toepassen op het gebruikelijke tijdstip. Patiënten mogen geen dubbele dosis gebruiken om een vergeten dosis in te halen.

##### *Pediatrische patiënten*

##### *Gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar*

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel bij kinderen niet is aangetoond.

Samenvatting van de productkenmerken

#### *Gebruik bij ouderen (> 65 jaar)*

De veiligheid en werkzaamheid van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is niet aangetoond bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Gezien de beperkte systemische blootstelling aan clindamycine en tretinoïne na topische toediening van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, is er bij lichte nier- of leverinsufficiëntie geen klinisch significante systemische blootstelling te verwachten. De serumconcentratie clindamycine en tretinoïne na topische toediening is echter niet onderzocht bij patiënten met nier- of leveraandoeningen. Ernstige gevallen moeten door de arts individueel worden beoordeeld.

#### **Wijze van toediening**

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is alleen bedoeld voor extern (dermatologisch) gebruik. Bij het aanbrengen van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel moeten de ogen, oogleden, lippen en neusgaten worden vermeden. De patiënt moet na gebruik zijn handen wassen.

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is ook gecontra-indiceerd bij:

- patiënten die in het verleden overgevoelig zijn gebleken voor de werkzame stoffen clindamycine en/of tretinoïne of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor lincomycine
- patiënten met regionale enteritis of colitis ulcerosa, of patiënten met een verleden van colitis pseudomembranosa (antibioticageassocieerde colitis)
- patiënten die zelf huidkanker hadden, of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt
- patiënten die zelf acuut eczeem, rosacea en periorale dermatitis hadden
- patiënten met pustulaire en diepe, cystische, nodulaire varianten van acne (acne conglobata en acne fulminans)

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is niet bedoeld voor oraal, oftalmisch, intranasaal of intravaginaal gebruik.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel wordt niet aangeraden voor de behandeling van lichte acne vulgaris.

Vermijd contact met de mond, de ogen en de slijmvliezen en met een geschaafde of eczematuze huid. Pas op bij het aanbrengen van het middel op gevoelige gedeelten van de huid. Als de ogen per ongeluk in aanraking komen met het middel, moeten ze met grote hoeveelheden water worden schoongespoeld.

Bij gebruik van sommige andere topische clindamycineproducten is colitis pseudomembranosa (antibioticageassocieerde colitis, Clostridium difficile-geassocieerde colitis of CDAD) gemeld als mogelijke bijwerking. Het is onwaarschijnlijk dat dit bij Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel gebeurt, aangezien de plasmaspiegels van dit middel zijn bepaald en de percutane absorptie van clindamycine klinisch verwaarloosbaar is.

In geval van langdurige of significante diarree of als de patiënt lijdt aan buikkrimp, moet de behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel direct worden stopgezet, aangezien de symptomen zouden kunnen wijzen op colitis pseudomembranosa. Vóór de juiste diagnose moet worden vastgesteld of er sprake is van Clostridium difficile en de bijbehorende toxines en moet eventueel een coloscopie worden uitgevoerd. Bovendien moet een mogelijke behandeling tegen colitis worden overwogen.

Indien er meer dan de gebruikelijke hoeveelheid wordt gebruikt of het product te vaak wordt aangebracht, kan dat leiden tot een rode, branderige huid en ongemak. Bij ernstige irritatie, vooral in het vroege stadium van de behandeling, moet de patiënt worden geadviseerd de behandeling tijdelijk te staken, of het middel minder vaak te gebruiken.

Wees voorzichtig met het voorschrijven van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel in atopische gevallen.

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel dient niet tegelijkertijd worden aangebracht met andere topische preparaten (daartoe worden hier ook cosmetica gerekend) vanwege de mogelijke incompatibiliteit en interactie met tretinoïne. Dit geldt in het bijzonder voor het gebruik van keratolytica zoals zwavel, salicylzuur, benzoylperoxide of resorcinol en chemische abrasieve stoffen. Als de patiënt met dergelijke preparaten is behandeld, moet het effect van de peelings eerst zijn verdwenen voor met een behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel kan worden begonnen.

Sommige medicinale huidreinigingsmiddelen en scrubs hebben een sterk uitdrogend effect op de huid. Gebruik deze middelen niet bij patiënten die topisch met tretinoïne worden behandeld. Er moet worden opgepast met het gebruik van (abrasieve) zeeproducten, cosmetica, parfums en producten op basis van limoen.

Door de grotere gevoeligheid voor uv-straling, kan er tijdens een behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel sprake zijn van fotosensibilisatie. De blootstelling aan zonlicht moet daarom tot een minimum worden beperkt en er moet gebruik worden gemaakt van een geschikt zonbeschermingsmiddel met een zonbeschermingsfactor (SPF) van minimaal 30 en beschermende accessoires en kleding (bijv. een pet of muts). Vermijd tijdens de behandeling het gebruik van zonnelampen of zonnebanken. Patiënten met zonnebrand mogen dit product niet gebruiken tot de huid zich volledig heeft hersteld.

Patiënten die door hun werk vaak blootstaan aan zonlicht en patiënten die uit zichzelf gevoelig zijn voor zonlicht, moeten extra voorzichtig zijn. Als er sprake is van verbranding door de zon, moet de behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel worden gestaakt tot het erytheem en de schilfering van de huid voorbij zijn.

Bij behandelingen met topische producten met 1% clindamycine is soms gram-negatieve folliculitis vastgesteld. Als daar sprake van is, moet de behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel worden gestaakt en moet een alternatieve therapievorm worden gekozen.

Langdurig gebruik van clindamycine kan in zeldzame gevallen leiden tot resistentie en/of sterke groei van dermale bacteriën of schimmels die niet gevoelig zijn voor clindamycine.

Er kan sprake zijn van kruisresistentie met andere antibiotica, zoals lincomycine of erythromycine (zie rubriek 4.5).

Voorkom simultaan gebruik van orale en topische antibiotica, vooral als ze chemisch van elkaar verschillen.

De hulpstoffen methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties oproepen (mogelijk ook vertraagd). De hulpstof butylhydroxytolueen (E321) kan plaatselijk huidreacties oproepen (bijv. contactdermatitis) of kan irritatie aan de ogen en slijmvliezen veroorzaken.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van concomitante topische geneesmiddelen, medicinale zepen en reinigers die een sterk uitdrogend effect hebben, producten met een hoge concentratie alcohol en adstringerende middelen. Vermijd concomitante behandelingen met corticosteroiden.

In-vitro is er antagonisme aangetoond tussen erythromycine en clindamycine, bij metronidazol was er sprake van synergie, bij aminoglycosiden was er sprake van zowel antagonistische als synergetische effecten en bij neuromusculaire blokkers was er sprake van agonistische activiteit.

##### **Vitamine K antagonisten**

Er werden verhoogde coagulatietesten (PT/INR) en/of bloedingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met clindamycine in combinatie met een vitamine K antagonist (bv. warfarine, acenocoumarol en fluindion). Om deze reden moeten de coagulatietesten regelmatig gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten.

Tretinoïne zorgt voor verhoogde doorlaatbaarheid voor andere topisch aangebrachte medische stoffen.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Vrouwen in de vruchtbare leeftijd*

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel mag alleen aan vruchtbare vrouwen worden voorgeschreven als zij tijdens en gedurende een maand na afloop van de behandeling een effectieve anticonceptiebehandeling ondergaan.

#### *Zwangerschap*

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden (zie rubriek 4.3). Als het middel gebruikt is tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling moet de behandeling worden gestaakt.

#### *Clindamycine*

Uit een beperkt aantal zwangerschappen waarbij in het eerste trimester blootstelling aan clindamycine plaatsvond, is gebleken dat die blootstelling geen negatief effect heeft op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Clindamycine was bij onderzoeken naar de voortplanting onder ratten en muizen niet teratogeen bij toediening van subcutane en orale doses clindamycine (zie rubriek 5.3).

#### *Tretinoïne*

Orale retinoiden zijn geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale retinoiden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er zijn individuele factoren (zoals een beschadigde huid barrière, overmatig gebruik) wat kan bijdragen aan systemische blootstelling.

#### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of er door het gebruik van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel tretinoïne en clindamycine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij orale en parenterale toediening van clindamycine bleek er sprake te zijn van de aanwezigheid van clindamycine in de moedermelk. Het is bekend dat oraal toegediende retinoiden en hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. **Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel mag dan ook niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.**

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel op de vruchtbaarheid.

#### *Clindamycine*

Bij onderzoeken naar de voortplanting onder ratten en muizen bij toediening van subcutane en orale doses clindamycine konden geen beperkingen van de vruchtbaarheid worden aangetoond.

#### *Tretinoïne*

Systemisch toegediend tretinoïne heeft ernstige gevolgen voor de vruchtbaarheid. Er zijn slechts weinig gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid na topische toediening bij mensen.

### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is onwaarschijnlijk dat een behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel enig effect heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8. Bijwerkingen**

Binnen de Systeem/Orgaanklassen worden bijwerkingen ingedeeld naar frequentie (het aantal patiënten waarvan wordt verwacht dat zij de reactie zullen merken), waarbij de volgende indeling wordt gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Samenvatting van de productkenmerken

Zeer zelden (<1/10.000)

Onbekend (geen schatting mogelijk op basis van de beschikbare gegevens)

De gerapporteerde frequenties tijdens klinische onderzoeken waren als volgt:

*Immuunsysteemaandoeningen:*

Zelden: overgevoeligheid

*Endocriene aandoeningen:*

Zelden: hypothyreoïdie

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Zelden: hoofdpijn

*Oogaandoeningen:*

Zelden: oogirritatie

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Zelden: gastro-enteritis, misselijkheid

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: acne, droge huid, erytheem, seborroe, fotosensibilisatiereacties, pruritis, uitslag, exfoliatieve uitslag, huidexfoliatie, zonnebrand

Zelden: dermatitis, herpes simplex, platte ronde huidvlekken, huidbloedingen, branderige huid, depigmentatie van de huid, huidirritatie

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Soms: reacties op de plaats van toediening, branderig gevoel op de plaats van toediening, dermatitis op de plaats van toediening, droogheid op de plaats van toediening, erytheem op de plaats van toepassing,

Zelden: irritatie op de plaats van toediening, opzetten van de plaats van toediening, erosie van de plaats van toediening, verkleuring op de plaats van toediening, pruritis op de plaats van toediening, desquamatie op de plaats van toediening, gevoel van warmte, pijn.

### **Pediatrische patiënten**

Het aantal pediatrische patiënten (12-17 jaar) waarbij specifieke, aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen voorkwamen, was consistent met de gerapporteerde proporties uit de populatie als geheel. Tijdens klinische onderzoeken werd een droge huid bij de populatie jongeren (12-17 jaar) iets vaker gerapporteerd dan bij de populatie als geheel.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

*België*

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9. Overdosering**

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is alleen bedoeld voor topisch gebruik. Als Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel in te grote hoeveelheden wordt aangebracht, kan dat leiden tot roodheid, schilferen of ongemak. Als er per ongeluk of door

## Samenvatting van de productkenmerken

overenthousiast gebruik teveel wordt aangebracht, moet het gezicht voorzichtig worden gewassen met een milde zeep en lauwwarm water. Het gebruik van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel moet enkele dagen worden gestaakt voor weer met de behandeling wordt begonnen.

In het geval van overdosering, kan topisch toegediend clindamycinefosfaat van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel in voldoende hoeveelheden worden geabsorbeerd om tot systemische effecten te leiden. Er kunnen bijwerkingen van het maagdarmkanaal optreden, waaronder buikpijn, misselijkheid, braken en diarree (zie rubriek 4.4).

Bij onbedoeld inslikken moeten de symptomen worden behandeld. De bijwerkingen zijn die, die verwacht kunnen worden van clindamycine (bijv. buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree) en tretinoïne (o.a. teratogenese bij vruchtbare vrouwen). In dergelijke gevallen moet de behandeling met Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel worden gestaakt en moet bij vruchtbare vrouwen een zwangerschapstest worden gedaan.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-acnepreparaten voor topisch gebruik; clindamycine, combinaties  
ATC-code: D10AF51

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is een combinatie van twee werkzame stoffen, die op verschillende manieren werken (zie onder).

#### Clindamycine:

Clindamycine is een semisynthetisch derivaat van de uitgangsverbinding lincomycine, die wordt aangemaakt door *Streptomyces lincolnensis* en voornamelijk bacteriostatisch is. Clindamycine bindt zich aan de 50S-subunits van het bacteriële ribosoom van bacteriën die daarvoor gevoelig zijn en voorkomt verlenging van de peptidenketens, door in te grijpen in de peptidyltransfer, waardoor de eiwitsynthese van de bacterie wordt onderdrukt. Hoewel clindamycinefosfaat *in-vitro* inactief is, ontstaat door snelle *in-vivo*-hydrolyse de antibacteriële, werkzame stof clindamycine.

Van clindamycine is *in vitro* aangetoond dat het actief is tegen *Propionibacterium acnes*, een van de pathofysiologische factoren die van invloed zijn op de ontwikkeling van acne vulgaris. Clindamycine heeft bovendien een ontstekingsremmend effect op de acne vulgaris-laesies.

Het breekpunt voor de gevoeligheidstest voor clindamycine is 4 mg/ml voor *P. acnes* als vertegenwoordiger van de gram-positieve anaëroben (breekpunten voor gevoeligheid op aanbeveling van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

#### Tretinoïne

Topisch tretinoïne heeft zowel een comedolytische als anti-inflammatoire werking. Tretinoïne vermindert de samenhang van folliculaire epitheelcellen, met als gevolg een verminderde vorming van microcomedons. Daarnaast stimuleert tretinoïne de mitotische activiteit en een sterkere vervanging van de folliculaire epitheelcellen, met als gevolg een extrusie van de comedons. De comedolytische activiteit hangt samen met een normalisatie van de desquamatie van het folliculaire epitheel. Tretinoïne heeft een anti-inflammatoire werking door de onderdrukking van de toll-like receptors (TLR's).

Bij een combinatietherapie van clindamycine en tretinoïne, zoals bij Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel is toegepast, worden niet alleen de effecten van de beide afzonderlijke werkzame stoffen gecombineerd, maar vullen beide stoffen elkaar ook op bepaalde punten aan. Uit de literatuur is ook gebleken dat clindamycine in combinatie met tretinoïne beter binnendringt. Op die manier pakt deze combinatietherapie meerdere pathogene factoren aan: abnormale folliculaire keratinisatie, proliferatie van *P. acnes*, ontstekingen en verhoogde sebumproductie.

#### Klinische werkzaamheid van Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel

Er zijn drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische onderzoeken uitgevoerd, waaraan in totaal 4550 patiënten met acne vulgaris deelnamen, zowel met ontstoken als niet-ontstoken laesies. Daarvan werden 1853 patiënten behandeld met

## Samenvatting van de productkenmerken

Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel, 846 met tretinoïne, 1428 met clindamycinefosfaat en 423 met een Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel -placebo.

Tot de studie werden toegelaten: patiënten met 20 à 50 ontstoken acnelaesies in het gezicht (papels en puistjes), 20 à 100 niet-ontstoken acnelaesies (open en gesloten comedons), twee of minder nodulaire acnelaesies (gedefinieerd als een inflammatoire laesie met een diameter groter of gelijk aan 5 mm diameter), allen zonder cysten. De laesies werden geteld bij het begin van het onderzoek en in week 2, 4, 8 en 12.

De primaire factoren voor de meting van de werkzaamheid waren bij de onderzoeken 7001.G2HP-06-02 en 7001.G2HP-07-02 (1) de verandering in het gemiddelde percentage aan getelde ontstoken laesies tussen het begin van het onderzoek en week 12, (2) de verandering in het gemiddelde percentage aan getelde niet-ontstoken laesies tussen het begin van het onderzoek en week 12, (3) de verandering in het gemiddelde totale percentage aan laesies tussen het begin van het onderzoek en week 12 en (4) het percentage proefpersonen dat in week 12 vrij of vrijwel vrij was van laesies, op basis van een beoordeling aan de hand van een Evaluator's Global Severity Score (EGSS). De superioriteit ten opzichte van de monotherapieën werd vastgesteld, als twee van de drie tellingen van de laesietelvariabelen en de gedichotomiseerde EGSS significant waren.

De behandeling werd één keer daags toegepast gedurende 12 weken en in week 12 werden de patiënten geëvalueerd en de laesies geteld.

In de beide onderzoeken 7001.G2HP-06-02 en 7001.G2HP-07-02 werd Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel vergeleken met de beide monotherapieën (clindamycinefosfaat 1,2% gel en tretinoïne 0,025% gel) en een placebo, met gebruikmaking van een dubbelblind behandelregime. In het derde klinische onderzoek (MP1501-02) werd Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel vergeleken met alleen clindamycine.

Op de verdeling van de verandering in percentages is scheefheid toegepast, daarom zijn in de onderstaande tabellen de veranderingen in mediane percentages weergegeven.

### Mediane verandering in percentage (afname) van het aantal laesies in week 12

Type laesie	Behandeling	Onderzoek			Meta-analyse
		G2HP_06_02 (n=1252)	G2HP_07_02 (n=1288)	MP1501_02 (n=2010)	Alle onderzoeken <sup>1</sup> (n=4550)
Inflammatoir	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*
	Tretinoïne	42,9*	50,0*	n.v.t.	46,4*
	Placebo	25,0*	38,9*	n.v.t.	32,3*
Niet-inflammatoir	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*
	Tretinoïne	36,2*	40,0	n.v.t.	37,3*
	Placebo	23,0*	24,2*	n.v.t.	23,9*
Totaal	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*
	Tretinoïne	39,6*	39,7*	n.v.t.	39,6*
	Placebo	22,2*	25,0*	n.v.t.	22,8*

p-waarden van ranked ANOVA

<sup>1</sup> voor paarsgewijze vergelijking vs. tretinoïne en placebo werden gegevens uit de onderzoeken 7001-G2HP-06-02 en 7001-G2HP-07-02 meegenomen.

\* p ≤ 0,05

### Global Severity Score in week 12 – weergegeven als gedichotomiseerde waarden

Samenvatting van de productkenmerken

	<u>Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel</u>	<u>Clindamycine</u>	<u>Tretinoïne</u>	<u>Placebo</u>
ITT- vrij of vrijwel vrij van laesies *				
Succes	85 (20%)	32 (15%)	62 (15%)	18 ( 9% )
Falen	335 (80%)	176 (85%)	355 (85%)	189 (91%)
Totaal	420	208	417	207
P-waarde		0,147	0,037	<0,001
ITT- vrij of vrijwel vrij van laesies **				
Succes	95 (22%)	38 (17%)	60 (14%)	16 ( 7% )
Falen	330 (78%)	180 (83%)	369 (86%)	200 (93%)
Totaal	425	218	429	216
P-waarde		0,122	0,001	<0,001
ITT- vrij, vrijwel vrij of tenminste tweedegraads verbetering***				
Succes	381 (38%)	318 (32%)		
Falen	627 (62%)	684 (68%)		
Totaal	1008	1002		
P-waarde		0,002		

<sup>1</sup> ontbrekende waarden geïmputeerd als fouten

\* Onderzoek 7001-G2HP-06-02

\*\* Onderzoek 7001-G2HP-07-02

\*\*\* Onderzoek MP-1501-02

Pediatrische patiënten

Hieronder staat de verandering in het percentage laesies in week 12 voor jongeren tussen de 12 en 17 jaar, in de individuele onderzoeken en de meta-analyse van deze onderzoeken.

**Mediane verandering in percentage (afname) van het aantal laesies in week 12: jongeren**

Type laesie	Behandeling	Onderzoek			Meta-analyse
		G2HP_06_02 (n = 800)	G2HP_07_02 (n = 795)	MP1501_02 (n = 1320)	Alle onderzoeken <sup>1</sup> (n = 2915)
<b>Inflammatoir</b>	<b>Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel</b>	50,0	56,2	66,7	62,5
	<b>Clindamycine</b>	40,4	46,7	64,0*	58,3*
	<b>Tretinoïne</b>	38,5*	47,3*	n.v.t.	40,7*
	<b>Placebo</b>	16,7*	25,4*	n.v.t.	21,4*
<b>Niet-inflammatoir</b>	<b>Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel</b>	43,4	40,2	55,6	50,0
	<b>Clindamycine</b>	23,4*	26,5*	48,7*	42,2*
	<b>Tretinoïne</b>	30,2*	36,9	n.v.t.	32,8*
	<b>Placebo</b>	13,5*	13,7*	n.v.t.	13,5*
<b>Totaal</b>	<b>Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel</b>	42,0	44,8	59,4	52,5
	<b>Clindamycine</b>	31,3*	34,2*	53,0*	46,4*
	<b>Tretinoïne</b>	31,9*	38,1*	n.v.t.	35,6*
	<b>Placebo</b>	14,6*	14,6*	n.v.t.	14,6*

p-waarden van ranked ANOVA

<sup>1</sup> voor paarsgewijze vergelijking vs. tretinoïne en placebo werden gegevens uit de onderzoeken 7001-G2HP-06-02 en 7001-G2HP-07-02 meegenomen.

\* p ≤ 0,05



Ondanks dat in de onderzoeken geen statistische power voor de subgroepen bestond en ondanks dat de resultaten niet zo consistent zijn als voor de veranderingen in het aantal laesies, is er ook hier bewijs te vinden voor de superioriteit van het combinatieproduct.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

In een open-label-, multiple-dose-onderzoek waarbij 12 proefpersonen met gemiddelde tot ernstige acne werden behandeld, was de percutane absorptie van tretinoïne bij dagelijks aanbrengen van ca. 4 g Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel op 14 opeenvolgende dagen minimaal.

De plasmaconcentraties tretinoïne lagen bij 50% à 92% van de proefpersonen onder de laagst detecteerbare waarde (lower limit of quantitation, LLOQ; 1 ng/ml) op elk willekeurig tijdstip na aanbrengen en waren bij de rest van de proefpersonen dicht in de buurt van de laagst detecteerbare waarde (LLOQ), met waarden tussen de 1,0 tot 1,6 ng/ml. De plasmaconcentraties van de belangrijkste metabolieten van tretinoïne, 13-cis-retinoïnezuur 4-oxo-13-cis-retinoïnezuur, lagen tussen de 1,0 à 1,4 ng/ml respectievelijk 1,6 à 6,5 ng/ml. De plasmaconcentraties voor clindamycine lagen niet boven de 3,5 ng/ml, met uitzondering van één proefpersoon met een plasmaconcentratie van 13,1 ng/ml.

### Tretinoïne

Tretinoïne doet zich in het lichaam voor als een metaboliet van retinol. Het vertoont een zekere stimulerende werking op de groei van vitamine A. Uit representatieve, goed gecontroleerde klinische onderzoeken blijkt dat topisch toegediend tretinoïne het alltrans-retinoïnezuur (tretinoïne) in het plasma niet verhoogt. Na toediening van een enkele topische dosering radiologisch gelabeld tretinoïne, was de bloedconcentratie retinoïnezuur 2-48 uur ongewijzigd. Noch door enkele doseringen topisch tretinoïne, noch door langdurige behandeling met tretinoïnepreparaten treden er wijzigingen op in het systemische retinoïdepeil. Dit blijft steeds binnen het bereik van de voor het lichaam gebruikelijke, endogene niveaus.

### Clindamycine

Clindamycine wordt in de huid omgezet door fosfatasen, waardoor de sterkere vorm van clindamycine tot stand komt. De conversie naar clindamycine is daarom een belangrijke determinant voor de antimicrobiële activiteit in de huidlagen na topische toediening van clindamycinefosfaat.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op grond van preklinisch onderzoek naar Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel blijken clindamycine en tretinoïne voldoende veilig.

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

Uit een onderzoek van 13 weken naar de dermale toxiciteit bij herhaalde dosering onder minivarkentjes bleken geen toxische effecten, afgezien van minimale plaatselijke irritatie (erytheem). Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel bleek bij twee onderzoeken naar plaatselijke tolerantie onder konijnen geen primaire irriterende werking te hebben op de huid of de ogen en bleek onder cavia's geen contactovergevoeligheid op te roepen.

In een dermaal onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen kon er geen reproductietoxiciteit worden vastgesteld.

### Clindamycine

Systemisch toegediend clindamycine heeft geen effecten op de vruchtbaarheid, de paringsdrift, de embryonale ontwikkeling of de postnatale ontwikkeling. Uit in-vitro- en in-vivo-onderzoeken is geen mutageen potentieel van clindamycine gebleken. Clindamycine is niet-carcinogeen gebleken bij een 2 jaar durend dermaal onderzoek met 1,2% clindamycinefosfaat onder muizen, en in een 2 jaar durend oraal onderzoek onder ratten.

### Tretinoïne

Uit in-vitro- en in-vivo-onderzoeken is geen mutageen potentieel van tretinoïne gebleken. Tretinoïne is niet-carcinogeen gebleken bij een 2 jaar durend dermaal onderzoek met 0,1% tretinoïne (een hogere concentratie dan in Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel) onder muizen. Het systemische carcinogene potentieel is niet onderzocht. Van oraal tretinoïne is aangetoond dat het teratogeen is bij ratten, muizen, hamsters, konijnen, apen en mensen. Het heeft ernstige effecten op de vruchtbaarheid

Samenvatting van de productkenmerken

en de peri- en post-natale ontwikkeling. Bij dieren was dermaal toegepast tretinoïne niet teratogeen in dagelijkse doseringen die verschillende keren hoger lagen dan de voor mensen aanbevolen dagelijkse dosis op basis van lichaamsoppervlak.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

gedemineraliseerd water  
glycerol  
carbomeren  
methylparahydroxybenzoaat (E218)  
propylparahydroxybenzoaat (E216)  
polysorbaat 80  
dinatriumedetaat  
citroenzuuranhydraat  
butylhydroxytolueen (E321)  
trometamol

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

18 maanden  
Na eerste opening: 3 maanden

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De tube zorgvuldig gesloten houden.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakkingen van 30 g en 60 g.  
Beide verpakkingen bestaan uit een aluminium tube met een inwendige laag epoxyfenollak, voorzien van een dop van polyethyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Samenvatting van de productkenmerken

BE437507

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 februari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2023

Datum van goedkeuring van deze tekst: 03/2023