

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aperox 10 mg/30 mg v 1 g gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 gram gela vsebuje:

10 mg klindamicina v obliki klindamicinfosfata

30 mg benzoilperoksida v obliki benzoilperoksida z vodo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Bel do rahlo rumenkasto obarvan homogen gel z vidnimi drobnimi delci.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aperox 10 mg/30 mg v 1 g gel je indicirano za topikalno zdravljenje blagih do zmernih navadnih aken (*acne vulgaris*), zlasti vnetnih lezij, pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali starejših (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali starejši)

Zdravilo Aperox je treba nanesti enkrat na dan, zvečer, na celotni prizadeti predel.

Bolnikom je treba svetovati, da čezmerno nanašanje ne izboljša učinkovitosti, lahko pa poveča tveganje za draženje kože.

Če se pojavi pretirana suhost ali luščenje kože, je treba zdravilo uporabljati manj pogosto ali njegovo uporabo začasno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Varnosti in učinkovitosti gela s klindamicinom 10 mg/g in benzoilperoksidom 30 mg/g v kliničnih preskušanjih pri navadnih aknah niso raziskali pri uporabi daljši kot 12 tednov.

Zdravljenje z zdravilom Aperox ne sme neprekinjeno trajati več kot 12 tednov.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost gela s klindamicinom 10 mg/g in benzoilperoksidom 30 mg/g pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani, zato v tej populaciji zdravila Aperox ni priporočljivo uporabljati.

Starostniki

Ni posebnih priporočil.

Način uporabe

Samo za uporabo na koži.

Zdravilo Aperox gel je treba nanesti na popolnoma osušeno kožo v tanki plasti po predhodnem nežnem čiščenju z blagim sredstvom. Če gela ni mogoče zlahka vtreti v kožo, ga je bilo uporabljenega preveč.

Po aplikaciji zdravila si je treba umiti roke

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini (klindamicin in/ali benzoilperoksid), linkomicin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izogibati se je treba stiku zdravila z očmi, usti, ustnicami, drugimi sluznicami ali s predeli razdražene ali poškodovane kože. Na občutljivih predelih kože je treba gel uporabljati previdno. V primeru nenamerne stika, je treba predel dobro sprati z vodo.

Pri bolnikih z anamnezo regionalnega enteritisa, ulceroznega kolitisa ali z antibiotikom povezanega kolitisa je treba zdravilo Aperox uporabljati previdno.

Zdravilo Aperox je treba previdno uporabljati pri bolnikih z atopijo, pri katerih se lahko pojavi dodatno izsuševanje kože.

V prvih tednih zdravljenja se pri večini bolnikov lahko poveča luščenje in pordelost kože. Odvisno od tega, kako izraziti so ti neželeni učinki, lahko bolniki uporabijo nekomedogeno vlažilno sredstvo, prehodno zmanjšajo pogostnost nanašanja zdravila Aperox ali začasno prekinejo njegovo uporabo; čeprav učinkovitost pri uporabi manj kot enkrat na dan ni bila ugotovljena.

Pri sočasni uporabi topikalnih zdravil proti aknam je potrebna previdnost, ker se lahko pojavi kumulativno draženje; ki je v nekaterih primerih lahko hudo, zlasti v primeru uporabe sredstev za luščenje, deskvamacijo ali abrazivnih sredstev.

Če se pojavi hudo lokalno draženje (npr. hud eritem, huda suhost kože in srbenje, hudo zbadanje/pekoč občutek), je treba uporabo zdravila Aperox prekiniti.

Benzoilperoksid lahko povzroči povečano občutljivost na sončno svetlobo, zato bolniki ne smejo uporabljati ultravijoličnih svetilk in se morajo izogibati namernemu ali dolgotrajnemu izpostavljanju sončni svetlobi oz. morajo izpostavljenost soncu čim bolj omejiti. Če se je izpostavljenosti močni sončni svetlobi nemogoče izogniti, morajo bolniki uporabiti sredstva za sončenje in nositi zaščitna oblačila.

V primeru, ko ima bolnik sončne opekline, je potrebno počakati, da te izvenijo, preden se uporabi zdravilo Aperox.

Če se pojavi dolgotrajna ali huda driska, ali če ima bolnik krče v trebuhu, je treba zdravljenje z zdravilom Aperox takoj prekiniti, saj so ti simptomi lahko znak z antibiotikom povezanega kolitisa. Uporabiti je treba ustrezne diagnostične metode, kot je določitev *Clostridium difficile* in toksina ter, če je potrebno, tudi kolonoskopijo; razmisliti je treba o možnostih za zdravljenje kolitisa.

Zdravilo lahko razbarva lase in obarvane tkanine. Izogibati se je treba stiku zdravila z lasmi, tkaninami, pohištvom in preprogami oz. talnimi oblogami.

Odpornost proti klindamicinu

Pri bolnikih, ki so se nedavno zdravili s klindamicinom ali eritromicinom sistemsko ali topikalno, obstaja večja verjetnost, da imajo proti antimikrobnim zdravilom odporne *Propionibacterium acnes* in komezalna flora (glejte poglavje 5.1).

Navzkrižna odpornost

Med uporabo antibiotične monoterapije se lahko pojavi navzkrižna odpornost proti drugim antibiotikom, npr. proti linkomicinu in eritromicinu (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z gelom, ki vsebuje klindamicin 10 mg/g in benzoilperoksid 30 mg/g niso izvedli.

Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe topikalnih antibiotikov, medicinskih ali abrazivnih mil in čistil, mil in kozmetičnih izdelkov, ki močno izsušijo kožo, in izdelkov z veliko koncentracijo alkohola in/ali adstringentov, ker se lahko pojavi kumulativno dražeči učinek.

Zdravila Aperox se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo eritromicin, ker obstaja možnost antagonizma klindamicinu v zdravilu.

Ugotovljeno je bilo, da klindamicin deluje kot zaviralec živčno - mišičnega prenosa in lahko okrepi delovanje drugih zdravil, ki zavirajo živčno - mišični prenos. Zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Aperox skupaj s tretinoinom, izotretinoinom ali tazarotenom, ker lahko benzoilperoksid zmanjša njihovo učinkovitost in poveča draženje. Če je kombinirano zdravljenje potrebno, je treba zdravila nanesti ob različnem času (npr. eno zjutraj in drugo zvečer).

Sočasna uporaba lokalnih zdravil z benzoilperoksidom in zdravil s sulfonamidi za topikalno uporabo, lahko povzroči prehodno spremembo barve kože in dlak na obrazu (rumeno/oranžno).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi kombinacije klindamicin/benzoilperoksid pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študij o vplivu kombinacije klindamicin/benzoilperoksid ali benzoilperoksida na sposobnost razmnoževanja/razvoj pri živalih niso izvedli. Podatkov o uporabi klindamicina ali benzoilperoksida v monoterapiji, pri nosečnicah, je malo. Podatkov o majhnem številu primerov nosečnosti, pri katerih je v prvem trimesečju prišlo do izpostavljenosti klindamicinu, niso pokazali neželenih učinkov klindamicina na nosečnost ali na zdravje zarodka oziroma novorojenca.

Študije o vplivu na razmnoževanje pri podganah in miših, v katerih so klindamicin uporabljali subkutano in peroralno, niso pokazale motenj plodnosti ali škodljivih učinkov na plod zaradi klindamicina.

Varnost kombinacije klindamicin/benzoilperoksid med nosečnostjo pri človeku ni ugotovljena. Zato se sme nosečnici predpisati zdravilo Aperox le po natančni oceni zdravnika glede tveganja in koristi zdravljenja.

Dojenje

Uporaba kombinacije klindamicina in benzoilperoksida med dojenjem ni bila raziskana. Perkutana absorpcija klindamicina in benzoilperoksida je nizka, vendar ni znano, ali se klindamicin oziroma benzoilperoksid pri človeku po uporabi zdravila Aperox izločata v materino mleko. Poročali so, da se je klindamicin po peroralni in parenteralni uporabi pojavil v materinem mleku. Zato se sme zdravilo Aperox med obdobjem dojenja uporabljati le, če pričakovana korist pretehta možno tveganje za novorojenčka.

Z namenom preprečevanja nenamernega zaužitja zdravila pri novorojenčku med dojenjem, se zdravila Aperox ne sme nanašati v predelu prsi.

Plodnost

O vplivu klindamicina in benzoilperoksida na plodnost pri človeku ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki za gel s kombinacijo klindamicin 10 mg/g in benzoilperoksid 30 mg/g, vključno z neželenimi učinki o katerih so poročali v primeru topikalne uporabe posameznih učinkovin: benzoilperoksida ali klindamicina, so povzeti spodaj.

Pogostnost neželenih učinkov v nadaljevanju je določena skladno s smernicami MedDRA klasifikacije organskih sistemov po naslednjih kriterijih pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA – klasifikacija organskih sistemov	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni ³	Neznana pogostnost ²
Bolezni imunskega sistema				Alergijske reakcije vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo
Bolezni živčevja		Glavobol ⁴	Parastezija ¹	
Bolezni prebavil				Kolitis (vključno s psevdomembranskim kolitisom), hemoragična driska, driska, bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja¹	Srbenje, pekoč občutek, suhost, eritem, luščenje, <i>(Na splošno opisani kot "blagi")</i> <i>Pogostnost se nanaša na podatke, dobljene z aktivnim poizvedovanjem v okviru ocene prenašanja med kliničnim preskušanjem)</i>	Dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija	eritematozni izpuščaj, poslabšanje aken	Urtikarija
Splošne težave in bolezni na mestu aplikacije		Bolečina na mestu aplikacije ⁴		Reakcije na mestu aplikacije (vključno z razbarvanjem kože)

¹Na mestu aplikacije.

²Na podlagi poročil iz obdobja trženja s topikalnim gelom s klindamicinom 10 mg/g + benzoilperoksidom 50 mg/g. Ker ta poročila izvirajo iz populacije neznane velikosti in nanje vplivajo moteči dejavniki, njihove pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti, vendar pa so sistemski učinki redki.

³Pridobljenih v študijah izvedenih s topikalnim gelom s klindamicinom 10 mg/g + benzoilperoksidom 50 mg/g.

⁴Pridobljeni v študijah izvedenimi s topikalno peno s klindamicinom 10 mg/g.

Lokalno prenašanje

Med ključnim kliničnim preskušanjem zdravila klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel so bolnike ocenjevali glede lokalnih kožnih znakov in simptomov kot so eritem, suhost, luščenje, srbenje

in zbadanje/pekoči občutek. Naslednji dve preglednici prikazujeta odstotke bolnikov, ki so imeli simptome pred zdravljenjem, med zdravljenjem in prisotne po 12. tednih:

Odstotek preiskovancev v skupini z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel (N = 327), ki so imeli simptome zbadanja/pekočega občutka in srbenja (po lastni oceni bolnikov)

	Pred zdravljenjem (izhodiščno)			Najdaljše trajanje zdravljenja			Konec zdravljenja (12. teden)		
	Rahlo	Zmerno	Močno	Rahlo	Zmerno	Močno	Rahlo	Zmerno	Močno
Pekoč občutek/ zbadanje	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%
Srbenje	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Odstotek preiskovancev v skupini z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel (N = 327), ki so imeli znake suhosti, eritema in luščenja (po raziskovalčevi oceni)

	Pred zdravljenjem (izhodiščno)				Najdaljše trajanje zdravljenja				Konec zdravljenja (12. teden)			
	Rahlo	Blago	Zmerno	Hudo	Rahlo	Blago	Zmerno	Hudo	Rahlo	Blago	Zmerno	Hudo
Suhost kože	15%	2%	1%	0	24%	7%	2%	0	9%	1%	1%	0
Eritem	19%	11%	5%	0	26%	13%	5%	<1%	19%	4%	2%	0
Luščenje	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prekomerna aplikacija zdravila Aperox lahko povzroči hudo draženje. V tem primeru je treba uporabo prekiniti dokler si koža ne opomore.

Pri topikalni uporabi se benzoilperoksid ne splošno ne absorbira v zadostnih količinah, da bi lahko povzročal sistemske učinke.

Topikalna aplikacija prevelike količine klindamicina lahko vodi do absorpcije zadostne količine, ki privede do sistemskih učinkov.

V primeru nenamernega zaužitja zdravila Aperox se lahko pojavijo gastrointestinalni neželeni učinki, podobni kot pri sistemsko uporabljenem klindamicinu.

Uporabiti je treba ustrezne simptomatske ukrepe za ublažitev draženja, zaradi prekomerne aplikacije.

Nenamerno zaužitje je treba obravnavati klinično ali kjer so na voljo, po priporočilih nacionalnega centra za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje aken, protimikrobne učinkovine za zdravljenje aken, oznaka ATC: D10AF51

Klindamicin je linkozamidni antibiotik, ki deluje bakteriostatično proti grampozitivnim aerobom in proti širokem spektru anaerobnih bakterij. Linkozamidi, kot je klindamicin, se vežejo na podenoto 23S bakterijskega ribosoma in zavrejo zgodnje stopnje sinteze proteinov. Delovanje klindamicina je pretežno bakteriostatično, velike koncentracije so lahko postopoma baktericidne proti občutljivim sevom.

Čeprav je klindamicinfosfat *in vitro* neaktiven, se s hitro *in vivo* hidrolizo pretvori v protimikrobno aktivni klindamicin. Aktivnost klindamicina je bila v komedonih bolnikov z aknami klinično dokazana v koncentraciji, ki zadošča za aktivnost proti večini sevov *Propionibacterium acnes*. Klindamicin *in vitro* zavre vse testirane kulture *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mcg/ml). Proste maščobne kisline na površini kože so se po uporabi klindamicina znižale s približno 14 % na 2 %.

Benzoilperoksid je blag keratolitik, ki deluje proti komedonom v vseh stadijih njihovega razvoja. Je oksidacijsko sredstvo z baktericidnim delovanjem proti *Propionibacterium acnes*, organizmu, vpletenemu v nastanek navadnih aken. Poleg tega je sebostatik in nasprotuje čezmernemu nastajanju loja, ki je povezano z aknami.

Zdravilo Aperox ima kombinacijo blagih keratolitičnih in protibakterijskih lastnosti in tako učinkuje zlasti proti vnetnim lezijam pri blagih do zmernih navadnih aknah.

Prevalenca pridobljene rezistence se lahko pri izbranih vrstah spreminja geografsko in s časom. Zaželeno so lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb.

Ugotovljeno je, da vključitev benzoilperoksida v gel klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 50 mg/g zmanjša možnost pojava mikroorganizmov, odpornih proti klindamicinu. Z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel to ni raziskano

Vključitev obeh učinkovin v eno zdravilo je bolj primerna in zagotavlja bolnikovo compliance.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel, uporabljanega enkrat na dan, so ocenili v 12-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji III. faze pri 1315 preiskovancih z navadnimi aknami, starimi od 12 do 45 let. Zdravilo klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel so primerjali z 1% klindamicinom v gelni podlagi, 3% benzoilperoksidom v gelni podlagi in gelno podlago samo. Primarne mere učinkovitosti glede izrazitosti aken so ocenili na podlagi števila lezij in 6-stopenjske lestvice ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

Lestvica ISGA, uporabljena za točkovanje v kliničnem preskušanju, je bila naslednja.

Stopnja/točke	Opis
0	Čista koža brez vnetnih in nevnetnih lezij.
1	Skoraj čista koža: prisotne so redke nevnetne lezije in ne več kot nekaj redkih papul.
2	Blage spremembe: več kot 1. stopnja, nekaj nevnetnih lezij in ne več kot nekaj malega vnetnih lezij (samo papule/pustule, brez nodularnih lezij).
3	Zmerne spremembe: več kot 2. stopnja, številne nevnetne lezije in lahko nekaj vnetnih lezij, a ne več kot 1 majhna nodularna lezija.

4	Hude spremembe: več kot 3. stopnja, vse do številnih nevnetnih in vnetnih lezij, a ne več kot nekaj malega nodularnih lezij.
5	Zelo hude spremembe: številne nevnetne in vnetne lezije ter več kot le nekaj nodularnih lezij. Prisotne so lahko cistične lezije.

Povprečna starost preiskovancev je bila 20,4 leta; 60 % je bilo žensk in 79 % bele rase. Izhodiščno je bilo povprečno število aknoznih lezij na preiskovanca 72 lezij v celoti, od tega 45,3 nevnetnih in 26,6 vnetnih. Večina preiskovancev (62 %) je bila vključenih z izhodiščnim seštevkom ISGA 3 (razpon: od 2 do 4). Rezultate učinkovitosti po 12 tednih prikazuje naslednja preglednica.

Rezultati učinkovitosti po 12 tednih

	Klindamicin 1 %/ Benzoilperoksid 3 % gel (N = 327)	Klindamicin 1 % gel (N = 328)	Benzoilperoksid 3 % gel (N = 328)	Gelna podlaga (N = 332)
Vnetne lezije				
Povprečno absolutno zmanjšanje*	18,2	15,6	16,8	13,1
Povprečno odstotno zmanjšanje	68,9 %	58,1 %	61,8 %	48,8 %
Nevnetne lezije				
Povprečno absolutno zmanjšanje*	24,8	19,8	22,2	14,8
Povprečno odstotno zmanjšanje	53,9 %	43,3 %	50,8 %	34,0 %
Vse lezije skupaj				
Povprečno absolutno zmanjšanje*	43,0	35,5	39,0	27,8
Povprečno odstotno zmanjšanje	59,8 %	49,2 %	55,5 %	40,4 %
Raziskovalčeva celotna ocena				
Odstotek preiskovancev z izboljšanjem ISGA od izhodišča do 12. tedna za vsaj 2 stopnji*	39 %	25 %	30 %	18 %
Odstotek preiskovancev, ki so imeli po 12. tednih čisto ali skoraj čisto kožo po ISGA	45 %	28 %	35 %	24 %

*Primarni opazovani dogodki. Statistično značilne razlike od zdravila klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel so označene s **krepkim tiskom**.

Zdravilo klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel je bilo boljše od 1 % gela s klindamicinom, 3 % gela z benzoilperoksidom in gelne podlage, kar zadeva delež preiskovancev, ki se jim je ISGA izboljšala za vsaj 2 stopnji. Zdravilo klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel je bilo boljše od gela s klindamicinom in gelne podlage, kar zadeva absolutno zmanjšanje vnetnih, nevnetnih in vseh lezij, ter boljše od 3 % gela z benzoilperoksidom, kar zadeva absolutno zmanjšanje vnetnih in vseh lezij.

Sekundarni opazovani dogodki so pokazali, da je bilo odstotno zmanjšanje števila vseh lezij od izhodišča do 12. tedna z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel boljše kot z 1 % gelom s klindamicinom in gelno podlago ter da je bilo odstotno zmanjšanje vnetnih lezij boljše kot s 3 % gelom z benzoilperoksidom. Odstotek preiskovancev z oceno ISGA 0 (čista koža) ali 1 (skoraj čista koža) je bil po 12 tednih z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel značilno večji kot z njegovima posameznima učinkovinama in kot z gelno podlago.

Ločena analiza podatkov je pokazala, da je imel od izhodišča do 12. tedna izboljšanje ocene ISGA za 2 stopnji ter oceno 0 (čista koža) ali 1 (skoraj čista koža) po 12. tednih večji delež preiskovancev v skupini z zdravilom klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel kot v skupinah z gelom s klindamicinom ($p < 0,001$), gelom z benzoilperoksidom ($p = 0,003$) in gelno podlago ($p < 0,001$).

Drugi opazovani dogodki

Ocena drugih opazovanih dogodkov je pokazala, da je bilo izboljšanje vnetnih in nevnetnih lezij v primerjavi z vehiklom ali gelom s klindamicinom opazno od 2. tedna zdravljenja ($p < 0,05$). Število lezij se je med celotnim 12-tedenskim obdobjem študije še naprej zmanjševalo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V odprti študiji 24 bolnikov z zmernimi do hudimi navadnimi aknami so približno 4 grame zdravila klindamicin/benzoilperoksid 10mg/30mg v 1 g gel uporabljali enkrat na dan 5 dni na obrazu, zgornjem delu prsnega koša, zgornjem delu hrbta in na ramenih. Geometrična srednja največja plazemska izpostavljenost klindamicinu (C_{max}) 5. dan je bila 0,961 ng/ml in AUC_{∞} 12,9 ng*hr/ml.

V študiji maksimizirane perkutane absorpcije, je bila povprečna plazemska raven klindamicina med 4-tedenskim odmerjanjem gela s klindamicinom 10 mg/g in benzoilperoksidom 50 mg/g zanemarljiva (0,043% apliciranega odmerka).

Prisotnost benzoilperoksida v formulaciji ni imela vpliva na perkutano absorpcijo klindamicina.

Študije z radioaktivno označeno spojino so pokazale, da se absorpcija benzoilperoksida skozi kožo lahko pojavi le ob pretvorbi v benzojsko kislino. Benzojska kislina se večinoma veže v hipurno kislino, ki se izloča skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Gel s klindamicinom in benzoilperoksidom

V dveletni študiji kancerogenosti pri miših topikalna uporaba gela s klindamicinom 10 mg/g + benzoilperoksidom 50 mg/g ni pokazala večjega tveganja za kancerogenost v primerjavi s kontrolami.

V študiji fotokancerogenosti pri miših so po sočasni izpostavljenosti gelu s klindamicinom/benzoilperoksidom in simulirani sončni svetlobi opazali rahlo krajši mediani čas do nastanka tumorja v primerjavi s kontrolami. Klinični pomen izsledkov te študije ni znan.

Študije dermalne toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki, opravljene z gelom s klindamicinom 10 mg/g + benzoilperoksidom 50 mg/g v obdobju do 90 dni, niso pokazale toksičnih učinkov razen malo izrazitega lokalnega draženja.

Študija draženja oči je pokazala, da zdravilo klindamicin/benzoilperoksid 10 mg/g +30 mg/g gel le zelo rahlo draži.

Benzoilperoksid

V študijah toksičnosti na živalih so živali benzoilperoksid dobro prenašale ob topikalni uporabi.

Čeprav je bilo dokazano, da veliki odmerki benzoilperoksida inducirajo prelome verige DNA, razpoložljivi podatki iz drugih študij mutagenosti, kancerogenosti in fotokancerogenosti kažejo, da benzoilperoksid ni kancerogen ali fotokancerogen.

Podatki o reproduktivni toksičnosti niso na voljo.

Klindamicin

Študije *in-vitro* in *in-vivo* niso pokazale, da bi imel klindamicin mutagen potencial. Dolgoročnih študij na živalih, ki bi preučevale tumorigeni potencial klindamicina, niso izvedli. Sicer predklinični podatki na temelju običajnih raziskav toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov ter vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- karbomer 980
- dimetikon
- dinatrijev lavrilsulfosukcinat
- dinatrijev edetat
- glicerol (E 422)
- silicijev dioksid, dentalni
- poloksamer (poloksamer 182)
- natrijev hidroksid 2N raztopina
- prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Rok uporabnosti zdravila po prvem odprtju: 2 meseca

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C).

Pogoji shranjevanja po prvem odprtju: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla s 30 g, ali 60 g gela v aluminijasti tubi, zaprti z belo plastično kapico, z navojem. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JADRAN - GALENSKI LABORATORIJ d.d.

Svilno 20

51000 Rijeka, Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02854/005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 8. 2024