

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clindoxyl 50 mg/g + 10 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 gramma geeliä sisältää vesipitoista bentsoyyliperoksidia vastaten 50 mg:aa vedetöntä bentsoyyliperoksidia ja klindamysiinifosfaattia vastaten 10 mg klindamysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai hieman kellertävä tasalaatuinen geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clindoxyl-geeli on tarkoitettu lievän tai keskivaikean acne vulgariksen paikallishoitoon, erityisesti tulehtuneiden ihoalueiden paikallishoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain iholle.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Clindoxyl-geeliä sivellään koko hoidettavalle ihoalueelle kerran päivässä iltaisin.

Potilaalle on kerrottava, ettei valmisteiden ylenmääräinen käyttö paranna hoidon tehoa vaan voi suurentaa ihoärsytysriskiä. Jos iho kuivuu tai hilseilee liikaa, valmisteiden käyttöväliä on harvennettava tai käyttö lopetettava tilapäisesti (ks. kohta 4.4).

Vaikutus sekä tulehduksellisiin että ei-tulehduksellisiin leesioihin voi olla nähtävissä jo hoitoviikosta 2–5 alkaen (ks. kohta 5.1).

Clindoxyl-geelin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu acne vulgarista koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa pisimmillään 12 viikon ajan. Clindoxyl-geeliä ei tule käyttää yhtäjaksoisesti pidempään kuin 12 viikkoa.

Pediatriset potilaat

Clindoxyl-geelin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten Clindoxyl-geelin käyttöä tälle ryhmälle ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Ei erityisiä käyttöohjeita.

Antotapa

Iho pestään ensin varovasti miedolla puhdistusaineella ja kuivataan perusteellisesti. Tämän jälkeen Clindoxyl-geeliä levitetään iholle ohuena kalvona. Jos geeli ei hieroudu ihoon helposti, geeliä on käytetty liikaa.

Valmisteen käytön jälkeen kädet on pestävä.

4.3 Vasta-aiheet

Clindoxyl-geeliä ei tule käyttää potilailla, jotka ovat yliherkkiä

- klindamysiinille
- linkomysiinille
- bentsoyyliperoksidille
- kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutumista suuhun, silmiin, huuliin, muille limakalvoille tai ärtyneelle tai rikkoutuneelle iholle tulee välttää. Valmistetta tulee sivellä varoen aroille ihoalueille.

Jos valmistetta joutuu vahingossa tällaiselle alueelle, on alue huuhdeltava hyvin vedellä.

Clindoxyl-geeliä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut aikaisemmin paikallinen ohutsuolen tulehdus (Crohnin tauti), haavainen koliitti tai antibioottihoitoon liittyvä koliitti.

Clindoxyl-geeliä tulee käyttää varoen atooppisilla potilailla, joilla iho saattaa liiallisesti kuivua.

Useimmilla potilailla ihon hilseily ja punoitus lisääntyvät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Näiden haittavaikutusten vaikeusasteen mukaan potilas voi joko käyttää komedojen syntymistä estävää kosteusvoidetta, harventaa Clindoxyl-geelin käyttöväliä tilapäisesti tai keskeyttää geelin käytön tilapäisesti. Tehoa ei ole kuitenkaan osoitettu harvemmin kuin kerran vuorokaudessa tapahtuvassa käytössä.

Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisen paikallisen aknehoidon käytössä, koska tämä voi johtaa ärsytyksen mahdolliseen kumuloitumiseen. Tällainen ärsytys voi toisinaan olla vaikeaa, erityisesti kuorivien, hilseilyä aiheuttavien tai hankaavien aineiden käytön yhteydessä.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa paikallisärsytystä (esim. vaikeaa punoitusta, vaikeaa ihon kuivumista ja kutinaa, vaikeaa pistelyä/polttelua), Clindoxyl-geelin käyttö on keskeytettävä.

Koska bentsoyyliperoksidi voi lisätä herkkyyttä auringonvalolle, aurinkolamppua ei saa käyttää ja tarkoituksellista tai pitkäkestoista oleskelua auringossa on vältettävä tai se on minimoitava. Jos potilas ei voi välttää altistusta voimakkaalle auringonvalolle, häntä on kehoitettava käyttämään auringonsuojavalmistetta ja suojaavaa vaatetusta.

Jos potilaan iho on palanut auringossa, Clindoxyl-geeliä saa käyttää vasta ihon tervehdyttyä.

Jos potilaalla on pitkäkestoista tai merkittävää ripulia tai vatsakouristuksia, on Clindoxyl-geelin käyttö lopetettava välittömästi, koska oireet saattavat viitata antibioottihoitoon liittyvään koliittiin. Sopivin diagnostisin keinoin, kuten *Clostridium difficile* -viljelyn, *Clostridium difficile* -toksiinin määrittäminen ja tarvittaessa myös kolonoskopian tekoa on harkittava, jotta voidaan määrittää koliitin hoidon tarpeellisuus.

Valmiste saattaa vaalentaa hiusten tai kankaiden värejä. Vältä kosketusta valmisteeseen ja hiusten, kankaiden, huonekalujen tai mattojen välillä.

Klindamysiiniresistenssi

Jos potilas on äskettäin käyttänyt klindamysiiniä tai erytromysiiniä systeemisesti tai paikallisesti, hänellä on tavallista todennäköisemmin jo ennestään mikrobilääkkeille vastustuskykyinen *Propionibacterium acnes* ja kommensaalinen flora (ks. kohta 5.1).

Ristiresistenssi

Ristiresistenssiä saattaa esiintyä muiden antibioottien, kuten linkomysiinin tai erytromysiinin kanssa, jos niitä käytetään hoidossa monoterapiana (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Clindoxyl-geelillä ei ole tehty virallisia lääkeyhteisvaikutustutkimuksia.

Seuraavien valmisteiden samanaikaista käyttöä tulee varoa, koska yhteiskäyttö saattaa lisätä ihoärsytystä: paikallisesti käytettävät antibiootit, lääkinnälliset tai kuorivat saippuat ja ihonpuhdistusaineet ja ihoa voimakkaasti kuivattavat kosmeettiset valmisteet sekä valmisteet, jotka sisältävät runsaasti alkoholia ja/tai ihoa supistavia aineita.

Clindoxyl-geeliä ei saa käyttää yhdessä erytromysiiniä sisältävien valmisteiden kanssa, koska ne voivat estää geelin sisältämän klindamysiinin vaikutusta.

Klindamysiinillä on osoitettu hermo-lihasliitosta salpaavia ominaisuuksia, jotka voivat voimistaa muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden vaikutusta. Siksi tällaisten aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Clindoxyl-geelin käyttöä samanaikaisesti tretinoiinin, isotretinoiinin ja tatsaroteenin kanssa on vältettävä, koska bentsoyyliperoksidi saattaa vähentää niiden tehoa ja lisätä ärsytystä. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, näitä valmisteita on käytettävä eri vuorokaudenaikoina (esim. toista aamulla ja toista illalla).

Bentsoyyliperoksidia sisältävien paikallisvalmisteiden käyttö samaan aikaan sulfonamidia sisältävien paikallisvalmisteiden kanssa voi tilapäisesti muuttaa ihon ja kasvojen karvoituksen väriä (keltainen/oranssi).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Clindoxyl-geelin käytöstä odottavilla äideillä ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehtäviä lisääntymis-/kehitystutkimuksia Clindoxyl-geelillä tai bentsoyyliperoksidilla ei ole tehty. On vain vähän tietoja klindamysiinin ja bentsoyyliperoksidin käytöstä yksinään raskaana oleville naisille. Tiedot niistä muutamista ensimmäisen trimesterin raskauksista, jolloin äiti on altistunut klindamysiinille, eivät viittaa siihen, että sillä olisi vaikutusta raskauden kulkuun tai sikiöön tai vastasyntyneeseen lapseen. Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa klindamysiiniä on käytetty subkutaanisesti tai oraalisesti, ei ole todettu fertiliiteetin heikentymistä tai haitallisia vaikutuksia sikiöön.

Clindoxyl geelin turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä sitä raskaana oleville naisille.

Imetys

Clindoxyl-geelin imetyksen aikaista käyttöä ei ole tutkittu. Klindamysiini ja bentsoyyliperoksidi

imeytyvät ihon läpi kuitenkin vain vähäisessä määrin; ei tiedetä, erittykö klindamysiini tai bentsoyyliperoksidi ihmisen rintamaitoon Clindoxyl-geelin käytön jälkeen. Oraalisen tai parenteraalisen klindamysiinin käytön jälkeen valmistetta on raportoitu kulkeutuvan ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä Clindoxyl-geeliä tulisi käyttää imetyksen aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa mahdollisen riskin imevälle.

Clindoxyl-geeliä ei saa levittää imetysaikana rintakehän alueelle, jotta imeväinen ei saisi geeliä vahingossa suun kautta rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Clindoxyl-geelin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan Clindoxyl-geelin haittavaikutusten yhteenvetoon sisältyvät valmisteen vaikuttavien aineen yhdistelmällä todetut haittavaikutukset sekä mahdolliset muut haittavaikutukset, joita on todettu kummallakin vaikuttavalla aineella (bentsoyyliperoksidilla ja klindamysiinillä) paikallisesti yksinään käytettyinä. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Tuntematon**
Immuunijärjestelmä				Allergiset reaktiot, myös yliherkkyys ja anafylaksi
Hermosto*			Parestesia	
Ruoansulatuselimestö				Koliitti (myös pseudomembranoottinen koliitti), verenvuotoinen ripuli, ripuli, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos*	Punoitus, hilseily, kuivuminen (<i>ilmoitusten mukaan yleensä vaikeudeltaan 'lievää'</i>)	Polttelu	Ihotulehdus, kutina, erytematoottinen ihottuma, aknen paheneminen	Nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Käyttökohdan reaktiot, myös ihon värjäytyminen

*Käyttökohdassa. **Perustuu kauppaantulon jälkeen saatuihin ilmoituksiin. Koska ilmoitukset on saatu kooltaan epävarmasta populaatiosta ja koska ilmoitukset ovat alttiita sekoittaville tekijöille, haittojen esiintymistiheyksiä ei voida arvioida luotettavasti. Systemiset reaktiot ovat kuitenkin

harvinaisia.

Edeltävässä taulukossa mainittujen haittavaikutusten lisäksi pivotaalitutkimuksessa ilmoitettiin yleisenä haittavaikutuksena valoherkkyyttä geelin (1 % klindamysiiniä ja 3 % bentsoyyliperoksidiä) käyttökohdassa.

Edellä mainittujen raportoitujen haittavaikutusten lisäksi pelkästään paikallisella klindamysiinillä tehdyissä tutkimuksissa ilmoitettiin yleisenä haittavaikutuksena päänsärkyä ja käyttökohdan kipua.

Paikallinen siedettävyys

Clindoxyl-geelin kaikissa viidessä kliinisessä tutkimuksessa kaikki potilaat arvioitiin kasvojen punoituksen, ihon hilseilyn, polttelun ja kuivumisen perusteella seuraavan asteikon avulla: 0 = oireeton, 1 = lievä, 2 = keskivaikkea ja 3 = vaikea. Seuraavassa on esitetty niiden potilaiden prosentuaaliset osuudet, joilla oli oireita ennen hoitoa (lähtötilanne) ja hoidon aikana.

Clindoxyl-geelin paikallinen siedettävyys tutkittavilla (n = 397), jotka saivat geeliä kerran vuorokaudessa kolmannen vaiheen tutkimuksissa

	Ennen hoitoa (lähtötilanne)			Hoidon aikana		
	Lievä	Keskivaikkea	Vaikea	Lievä	Keskivaikkea	Vaikea
Punointus	28 %	3 %	0	26 %	5 %	0
Hilseily	6 %	< 1 %	0	17 %	2 %	0
Polttelu	3 %	< 1 %	0	5 %	< 1 %	0
Kuivuminen	6%	< 1%	0	15 %	1 %	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Clindoxyl-geelin liikkakäyttö voi aiheuttaa vaikeaa ärsytystä. Tällöin valmisteen käyttö on keskeytettävä, kunnes iho on tervehtynyt.

Paikallisesti käytettävä bentsoyyliperoksidi ei yleensä imeydy riittävässä määrin aiheuttaakseen systeemisiä vaikutuksia.

Liikaa paikallisesti käytetty klindamysiini voi imeytyä riittävässä määrin aiheuttaakseen systeemisiä vaikutuksia.

Clindoxyl-geelin tahaton nauttiminen suun kautta voi aiheuttaa maha-suolikanavan haittavaikutuksia, jotka ovat samankaltaisia kuin systeemisesti annetulla klindamysiinillä.

Liikkakäytön aiheuttamaa ärsytystä on lievitettävä asianmukaisilla oireenmukaisilla toimilla.

Valmisteen tahaton nauttiminen suun kautta hoidetaan kliinisesti tai Myrkytystietokeskuksen (jos saatavilla) ohjeiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Klindamysiini, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: D10AF51

Klindamysiini kuuluu linkosamidiantibiootteihin ja se vaikuttaa bakteriostaattisesti grampositiivisiin aerobisiin ja lukuisiin anaerobisiin bakteereihin. Kuten linkosamidit, myös klindamysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 23S-alayksikköön ja estää näin proteiinisynteesiä sen alkuvaiheessa.

Klindamysiinin vaikutus on pääosin bakteriostaattinen, vaikkakin suurina pitoisuuksina se saattaa vaikuttaa hitaasti bakterisidisesti herkkiin kantoihin.

Vaikka klindamysiinifosfaatti on inaktiivinen *in vitro*, nopea *in vivo* -hydrolyysi muuttaa tämän yhdisteen antibakteerisesti aktiiviseksi klindamysiiniksi. Kliinisesti klindamysiinin vaikutuksen on osoitettu aknepotilaiden komedoissa riittävinä pitoisuuksina esiintyessään tehoavan useimpiin *Propionibacterium acnes* -kantoihin. Klindamysiini estää *in vitro* kaikkia testattuja *Propionibacterium acnes* -kasvustoja (MIC 0,4 mikrog/ml). Vapaiden rasvahappojen määrä iholla laskee keskimäärin 14 %:sta 2 %:iin klindamysiinin applikoinnin seurauksena.

Bentsoyyliperoksidi vaikuttaa lievästi keratolyttisesti komedoihin niiden kaikissa kehitysvaiheissa. Se vaikuttaa hapettavasti ja toimii bakterisidisesti acne vulgariksessa esiintyvää *Propionibacterium acnesta* vastaan. Lisäksi se on sebostaattinen, mikä ehkäisee akneen liittyvää talin liikaeritystä.

Clindoxyl-geeli on yhdistelmävalmiste, joka omaa lievää keratolyttistä ja antibakteerista vaikutusta ja tehoa siten tulehtuneeseen ja ei-tulehtuneeseen lievään ja keskivaikeaan akneen.

Resistenssitilanne vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen kantojen suhteen. Siksi paikallinen resistenssitilanne on huomioitava vaikeita infektoita hoidettaessa.

Valmisteen sisältämä bentsoyyliperoksidi vähentää klindamysiinille resistenttien organismien muodostumisriskiä.

Molempien aktiivisten aineiden yhdistäminen samaan tuotteeseen lisää tuotteen käyttömukavuutta ja potilaiden hoitomyöntyvyyttä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Viidessä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli 1 318 potilasta, joilla oli kasvoissa acne vulgaris sekä tulehduksellisessa että ei-tulehduksellisessa muodossa. 396 potilasta hoidettiin Clindoxyl-geelillä, 396 potilasta hoidettiin bentsoyyliperoksidilla, 349 potilasta hoidettiin klindamysiinillä ja 177 potilasta käytti hoitona vehikkeliä. Applikointi oli kerran päivässä 11 viikon ajan, ja potilaat arvioitiin ja leesiot laskettiin 2, 5, 8 ja 11 viikon hoitojakson kuluttua.

Leesioiden prosentuaalinen muutos 11 viikon hoitojakson jälkeen näkyy oheisessa taulukossa. Leesioiden prosentuaalinen paraneminen alkutilanteeseen verrattuna, 11 viikon hoitojakson jälkeen.

	150 (n = 120)	151 (n = 273)	152 (n = 280)	156 (n = 287)	158* (n = 358)
Tulehdukselliset leesiot					
Clindoxyl	65	56	42	57	52
Bentsoyyliperoksidi	36	37	32	57	41
Klindamysiini	34	30	38	49	33
Vehikkeli	19	-0,4	29	-	29
Ei-tulehdukselliset leesiot					

Clindoxyl	27	37	24	39	25
Bentsoyyliperoksidi	12	30	16	29	23
Klindamysiini	-4	13	11	18	17
Vehikkeli	-9	-5	17	-	-7
Leesiöt yhteensä (tulehdukselliset ja ei-tulehdukselliset)					
Clindoxyl	41	45	31	50	41
Bentsoyyliperoksidi	20	35	23	43	34
Klindamysiini	11	22	22	33	26
Vehikkeli	1	-1	22	-	16

***Pivotaalitutkimus**

Lihavoitu teksti taulukossa osoittaa, että Clindoxyl-geelin teho oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin muut hoidot.

Kaikkien leesioiden väheneminen oli merkitsevästi suurempi Clindoxyl-hoitoryhmässä kuin klindamysiini- tai vehikkeli-hoitoryhmässä kaikissa viidessä tutkimuksessa. Leesioiden vähentyminen oli koko ajan suurempi Clindoxylillä kuin bentsoyyliperoksidilla, mutta ero ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä yksittäisissä tutkimuksissa.

Tulehduksellisia leesioita vastaan Clindoxyl-geelin teho oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin klindamysiinin teho neljässä viidestä tutkimuksesta ja bentsoyyliperoksidin tehoa parempi kolmessa viidestä tutkimuksesta. Ei-tulehduksellisia leesioita vastaan Clindoxyl-geeli oli merkitsevästi tehokkaampi kuin klindamysiini neljässä viidestä tutkimuksesta, ja oli yleensä tehokkaampi kuin bentsoyyliperoksidi yksin.

Aknen kokonaistilannetta arvioineiden lääkäreiden mukaan paraneminen Clindoxyl-geelillä hoidettujen ryhmässä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kolmessa viidestä tutkimuksesta verrattuna sekä klindamysiinillä että bentsoyyliperoksidilla hoidettuihin ryhmiin.

Vaikutus tulehduksellisiin leesioihin oli ilmeinen toisesta hoitoviikosta alkaen. Vaikutus ei-tulehduksellisiin leesioihin oli vaihtelevampi; teho ilmeni yleensä 2–5 hoitoviikon jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Maksimoidussa perikutaanisessa imeytymistutkimuksessa klindamysiinin keskimääräiset plasmapitoisuudet neljän viikon Clindoxyl-geelin applikoinnin jälkeen olivat mitättömän pienet (0,043 % applikoidusta annoksesta).

Bentsoyyliperoksidin mukanaolo koostumuksessa ei vaikuttanut klindamysiinin perkutaaniseen imeytymiseen.

Radioaktiivisesti merkityllä bentsoyyliperoksidilla suoritettut tutkimukset osoittavat, että bentsoyyliperoksidi imeytyy ihon läpi vain bentsoehapoksi muuntuneena. Bentsoehappo konjugoituu hippurihapoksi, joka erittyy munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Clindoxyl-geeli

Kaksi vuotta kestäneessä hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa paikallisesti annostellun Clindoxyl-geelin käyttö ei osoittanut karsinogeenisuusriskin suurentuneen kontrolliryhmään verrattuna.

Hiirillä tehdyssä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa kasvaimen kehittymisen mediaaniajan todettiin lyhenevän hieman Clindoxyl-geelin ja simuloidun auringonvaloaltistuksen jälkeen kontrolliryhmään verrattuna. Tutkimustuloksen kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa.

Clindoxyl-geelillä tehdyissä tutkimuksissa kahdella lajilla 90 päivän ajan, toistuvasti annosteltuna, ei esiintynyt toksisia ihovaikutuksia lukuun ottamatta vähäistä paikallista ärsytystä.

Tutkittaessa silmän ärsyyntymistä Clindoxyl-geeli osoittautui hyvin vähän ärsyttäväksi valmisteeeksi.

Bentsoyyliperoksidi

Eläimillä suoritetuissa toksisuustutkimuksissa bentsoyyliperoksidi osoittautui hyvin siedetyksi iholle applikoituna.

Vaikka suurten bentsoyyliperoksidiannosten on todettu aikaansaavan DNA-ketjun katkeamisia, niistä muista mutageenisuus-, karsinogeenisuus- tai fotokarsinogeenisuustutkimuksista käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että bentsoyyliperoksidi ei ole karsinogeeninen tai fotokarsinogeeninen.

Lisääntymistoksisuudesta ei ole tietoa saatavilla.

Klindamysiini

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset eivät viittaa klindamysiinin omaavan mutageenistä vaikutusta. Mitään pitkäaikaisia eläintutkimuksia klindamysiinin tuumoreita aiheuttavasta vaikutuksesta ei ole tehty. Muutoin prekliinisistä tutkimuksista saatu tieto, mikä perustuu tavanomaisiin kerta-annoksilla ja toistuvilla annoksilla tehtyihin toksisiin ja lisääntymistä koskeviin toksisiin tutkimuksiin, ei viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri (50000 mPa.s)
Dimetikoni (100 mm².s⁻¹)
Dinatriumlauryylisulfosukkinaatti
Dinatriumedetaatti
Glyseroli
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Poloksameeri 182
Puhdistettu vesi
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana säilytettäessä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) 18 kuukautta.
Avattuna ja säilytettäessä alle 25 °C:ssa 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Avaamaton pakkaus: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Avattu pakkaus: Säilytä alle 25 °C lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pahvikoteloon pakattu, sisältä lakatulla kalvolla tiivistetty alumiiniputkilo, jossa on polyeteeninen

kierrekorkki.

5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 ja 70 g:n putkilo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
Porkkalankatu 20 A
00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19731

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clindoxyl 50 mg/g + 10 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram gel innehåller hydratiserad bensoylperoxid motsvarande 50 mg vattenfri bensoylperoxid och klindamycinfosfat motsvarande 10 mg klindamycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Vit till svagt gul homogen gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clindoxyl gel är avsedd för lokal behandling av mild till måttligt svår acne vulgaris, speciellt vid inflammerade hudområden, hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Beaktning bör ske enligt officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för kutan användning.

Dosering

Vuxna och ungdomar (i åldern 12 år och äldre)

Clindoxyl gel ska appliceras på hela det angripna området en gång per dygn på kvällen.

Patienterna ska informeras om att överdriven applicering inte kommer att förbättra effekten, men kan öka risken för hudirritation. Om kraftig torrhet eller fjällning förekommer ska applicerings-frekvensen reduceras eller temporärt upphöra (se avsnitt 4.4).

En effekt på inflammerade och icke-inflammerade lesioner kan ses så tidigt som i behandlingsvecka 2–5 (se avsnitt 5.1).

Säkerhet och effekt av Clindoxyl gel har inte studerats längre än 12 veckors användning i kliniska prövningar för acne vulgaris. Behandling med Clindoxyl gel ska inte överstiga 12 veckors kontinuerlig användning.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet av Clindoxyl gel har inte studerats hos barn under 12 år, därför rekommenderas inte Clindoxyl gel för denna population.

Äldre patienter

Inga särskilda bruksanvisningar.

Administreringssätt

Huden ska först tvättas varsamt med ett skonsamt rengöringsmedel. Clindoxyl gel ska därefter appliceras i ett tunt lager på helt torr hud. För mycket gel har applicerats om den inte snabbt går in i huden.

Händerna ska tvättas efter applicering av produkten.

4.3 Kontraindikationer

Clindoxyl gel ska inte användas av patienter med känd överkänslighet mot

- klindamycin
- linkomycin
- bensoylperoxid
- något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Clindoxyl gel bör ej komma i kontakt med ögon, mun, läppar, andra slemhinnor eller områden med skadad eller irriterad hud. Applicering på känsliga hudområden ska ske med försiktighet. Om gelen oavsiktligt kommer i kontakt med dessa områden, skölj noga med vatten.

Clindoxyl gel ska användas med försiktighet hos personer med Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller av personer med antibiotikarelaterad kolit i anamnesen.

Clindoxyl gel ska användas med försiktighet hos atopiska patienter, för vilka ytterligare hudtorrhet kan inträffa.

Under de första behandlingsveckorna kan en ökad fjällning och rodnad förekomma hos de flesta patienter. Beroende på svårighetsgraden av dessa biverkningar kan patienterna använda en icke-komedogen fuktkräm, temporärt reducera appliceringsfrekvensen av Clindoxyl gel eller göra ett temporärt uppehåll i användandet. Effekten har dock inte fastställts för doseringsfrekvenser färre än en gång per dag.

Samtidig annan topikal aknebehandling ska användas med försiktighet eftersom en eventuell kumulativ irritation kan uppstå, som i vissa fall kan vara svår, speciellt vid användning tillsammans med avfjällande, deskvamativ eller exfolierande medel.

Behandlingen med Clindoxyl gel ska avbrytas om svår lokal irritation förekommer (t.ex. svår erytem, svår torrhet och klåda, svår stickande/brännande känsla).

Bensoylperoxid kan orsaka en ökad känslighet för solljus, därför ska sollampor (solarium) inte användas och avsiktlig eller långvarig exponering för sol ska undvikas eller minimeras. När exponeringen för starkt solljus inte kan undvikas ska patienterna rekommenderas att använda ett solskyddsmedel och bära täckande kläder.

Om en patient har bränt sig i solen ska huden återhämta sig före användning av Clindoxyl gel.

Om ihållande eller uttalad diarré uppträder, eller om patienten drabbas av abdominala kramper, ska behandlingen med Clindoxyl gel omedelbart avbrytas. Symtomen kan tyda på antibiotikarelaterad kolit. Lämpliga diagnostiska metoder, som bestämning av *Clostridium difficile* och toxiner ska användas och om nödvändigt, ska koloskopi övervägas för att kunna bestämma behovet för behandling

av kolit.

Produkten kan bleka hår och kulört tyg. Undvik kontakt med hår, tyg, möbler eller mattor.

Resistens mot klindamycin

Patienter som nyligen använt systemisk eller topikal klindamycin eller erytromycin är mer benägna att ha preexisterande antimikrobiella resistenta *Propionibacterium acnes* och kommensal flora (se avsnitt 5.1).

Korsresistens

Korsresistens med andra antibiotika, som linkomycin och erytromycin, kan uppkomma när antibiotisk monoterapi används (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga officiella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts för Clindoxyl gel.

Samtidig behandling med följande preparat ska undvikas eftersom en kumulativ irriterande effekt kan uppnås: topikala antibiotika, medicinska eller exfolierande tvålar och rengöringsmedel, kosmetika som har starkt uttorkande effekt samt produkter med hög koncentration av alkohol och/eller adstringentia.

Clindoxyl gel ska inte användas i kombination med produkter som innehåller erytromycin med anledning av möjlig antagonism mot komponenten klindamycin.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockande egenskaper som kan öka effekten på andra neuromuskulära blockerande medel. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig användning.

Applicering av Clindoxyl gel och samtidig användning av tretinoin, isotretinoin och tazaroten ska undvikas eftersom bensoylperoxid kan reducera dess effekter och öka irritationen. Om en kombinationsbehandling behövs ska produkterna appliceras vid olika tillfällen under dagen (t.ex. en på morgonen och en på kvällen).

Samtidig användning av topikala preparat med bensoylperoxid och topikala produkter innehållande sulfonamid kan orsaka temporär färgförändring (gul/orange) på hud och ansiktshår.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med Clindoxyl gel saknas.

Reproduktions/utvecklingsstudier på djur har inte utförts med Clindoxyl gel eller bensoylperoxid. Det finns begränsade data om användningen av klindamycin och bensoylperoxid enbart på gravida kvinnor. Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som behandlats med klindamycin under första trimestern visar ingen påverkan på graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet.

Reproduktionsstudier på råttor och mus med subkutana och orala doser av klindamycin visar inte på försämrad fertilitet eller skador på fostret orsakade av klindamycin.

Säkerheten för Clindoxyl gel under graviditet har inte fastställts. Därför ska försiktighet iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Det finns inga studier om användning av Clindoxyl gel under amning. Klindamycin och bensoylperoxid absorberas endast minimalt genom huden, men det är inte känt om klindamycin eller bensoylperoxid utsöndras i human bröstmjölk efter behandling med Clindoxyl gel. Vid oral och parenteral behandling har det rapporterats att klindamycin passerar över i bröstmjölk. På grund av

detta ska behandling med Clindoxyl gel under amning endast ske om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för spädbarnet.

Clindoxyl gel ska inte appliceras på bröstorgansområdet under amningstid för att undvika oavsiktligt intag för spädbarnet under amning.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av Clindoxyl gel på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan sammanfattar biverkningar för Clindoxyl gel. Den inkluderar biverkningar som rapporterats med den kombination av aktiva substanser som ingår i preparatet samt möjliga biverkningar för de enskilda aktiva substanserna, bensoylperoxid och klindamycin vid topikal användning. Biverkningarna är listade och klassificerade enligt MedDRA organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens**
Immunsystemet				Allergiska reaktioner, även överkänslighet och anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet*			Parestesi	
Magtarmkanalen				Kolit (inkluderar pseudomembranös kolit) hemorragisk diarré, diarré, buksmärtor
Hud och subkutan vävnad*	Erytem, fjällning torrhet (generellt rapporterad som 'mild')	Brännande känsla	Dermatit, klåda, erytematösa utslag, försämring av aknen	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället				Reaktioner på applikationsområdet, även missfärgning av huden

*På applikationsområdet. **Baserat på rapportering efter marknadsintroduktionen. Eftersom rapporteringen kommer från en population av en okänd storlek och som är föremål för en icke-

kontrollerad miljö, är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta frekvensen, dock förekommer systemiska reaktioner sällan.

Som tillägg till biverkningarna i tabellen ovan rapporterades fotosensitivitetsreaktioner på applikationsområdet som vanligt förekommande i en pivotal studie utförd med klindamycin 1 % / bensoylperoxid 3 % gel.

Ett annat tillägg för biverkningarna ovan rapporterades huvudvärk och smärta på applikationsområdet som vanligt förekommande i studier utförda med enbart topiskt klindamycin.

Lokal tolerans

I de fem kliniska prövningarna med Clindoxyl gel utvärderades alla patienterna för ansiktserytem, hudfjällning, brännande och torrhet med följande skala: 0 = obefintlig, 1 = mild, 2 = moderat och 3 = svår. Procentandelarna för vad patienterna hade före behandling (baslinjen) och under behandlingen var enligt följande:

Utvärdering av lokal tolerans för Clindoxyl gel hos försökspersoner (n = 397) som fick gel en gång per dygn under fas 3 studierna

	Före behandling (baslinjen)			Under behandlingen		
	Mild	Moderat	Svår	Mild	Moderat	Svår
Erytem	28 %	3 %	0	26 %	5 %	0
Fjällning	6 %	< 1 %	0	17 %	2 %	0
Brännande	3 %	< 1 %	0	5 %	< 1 %	0
Torrhet	6 %	< 1 %	0	15 %	1 %	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Överdriven applicering av Clindoxyl gel kan resultera i svår irritation. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas tills huden återhämtat sig.

Topiskt applicerad bensoylperoxid absorberas vanligen inte i mängder som är relevanta för att framkalla systemiska effekter.

Överdriven topikal applicering av klindamycin kan resultera i en absorption tillräckligt hög för att framkalla systemiska effekter.

I händelse av oavsiktligt intag av Clindoxyl gel kan gastrointestinala biverkningar liknande dem som ses vid systemiskt administrerad klindamycin framträda.

Lämpliga symptomatiska åtgärder ska vidtas för att lindra irritation orsakad av överdriven applicering.

Oavsiktligt intag av Clindoxyl gel ska hanteras kliniskt eller enligt rekommendationer (om tillgängligt) från Giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Klindamycin, kombinationer. ATC-kod: D10AF51

Klindamycin är ett antibiotikum som tillhör gruppen linkosamider med bakteriostatisk effekt på grampositiva aerobes och ett stort antal anaeroba bakterier. Linkosamider som klindamycin binder till 23 S-subenheten i ribosomen och inhiberar proteinsyntesen i ett tidigt stadium. Effekten av klindamycin är främst bakteriostatisk, men vid höga koncentrationer blir effekten långsamt baktericid gentemot känsliga arter.

Klindamycinfosfat är inaktivt *in vitro* men omvandlas snabbt *in vivo* genom hydrolys till det antibakteriellt aktiva klindamycin. Klindamycin i tillräcklig koncentration i komedoner har i kliniska studier på komedoner hos aknepatienter visats vara aktivt mot de flesta stammarna av *Propionibacterium acnes*. Klindamycin hämmar *in vitro* alla testade kulturer av *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mikrog/ml). Fria fettsyror på hudens yta minskar i genomsnitt från 14 % till 2 % efter applicering av klindamycin.

Bensoylperoxid verkar mildt keratolytiskt på komedonerna i alla utvecklingskedan. Den verkar oxiderande med antibakteriell effekt mot *Propionibacterium acnes*, den bakterie som sammankopplas med acne vulgaris. Dessutom är det sebostatiskt, vilket motverkar den överdrivna talgproduktionen i samband med akne.

Clindoxyl gel är ett kombinationspreparat med mildt keratolytisk och antibakteriell effekt. Den har effekt mot inflammerade och icke-inflammerade utslag på grund av mild till måttlig acne vulgaris.

Resistenssituationen varierar geografiskt och med tiden. Därför ska det lokala resistensförhållandet beaktas då svåra infektioner behandlas.

Bensoylperoxid i preparatet minskar risken för att klindamycinresistenta organismer ska uppstå.

Kombinering av dessa två aktiva substanser i samma produkt ökar produktens bekvämlighet och förbättrar patientens följsamhet.

Klinisk effekt och säkerhet

I fem randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 1318 patienter med acne vulgaris i ansiktet, med både inflammerade och icke-inflammerade utslag; använde 396 Clindoxyl gel, 396 använde bensoylperoxid, 349 använde klindamycin och 177 använde vehikel. Behandlingen applicerades en gång dagligen i 11 veckor. Patienterna evaluerades och lesionerna räknades efter 2, 5, 8 och 11 veckor.

Procentuell förändring av lesioner efter 11 veckors behandlingsperiod, se tabell nedan.

Procentuell förbättring av lesioner efter 11 veckors behandlingsperiod jämfört med utgångsvärdet

	150 (n = 120)	151 (n = 273)	152 (n = 280)	156 (n = 287)	158* (n = 358)
Inflammerade lesioner					
Clindoxyl	65	56	42	57	52
Bensoylperoxid	36	37	32	57	41

Klindamycin	34	30	38	49	33
Vehikel	19	-0,4	29	-	29
Icke-inflammerade lesioner					
Clindoxyl	27	37	24	39	25
Bensoylperoxid	12	30	16	29	23
Klindamycin	-4	13	11	18	17
Vehikel	-9	-5	17	-	-7
Lesioner totalt (inflammerade plus icke-inflammerade lesioner)					
Clindoxyl	41	45	31	50	41
Bensoylperoxid	20	35	23	43	34
Klindamycin	11	22	22	33	26
Vehikel	1	-1	22	-	16

***Pivotal studie**

Den feta stilen i tabellen visar att effekten av Clindoxyl gelen var statistiskt signifikant bättre än de andra behandlingarna.

Minskningen av det totala antalet lesioner var i alla fem studierna signifikant större med Clindoxyl gel jämfört med klindamycin eller vehikel. Minskningen av lesionerna var konsekvent större med Clindoxyl gel än med bensoylperoxid, men skillnaden uppnådde inte statistisk signifikans i de enskilda studierna.

Vid inflammerade lesioner var Clindoxyl gel signifikant bättre i 4 av 5 studier jämfört med enbart klindamycin och i 3 av 5 studier med enbart bensoylperoxid. Vid icke-inflammerade lesioner visade sig Clindoxyl gel vara signifikant bättre än klindamycin i 4 av 5 studier och tenderade att vara bättre än bensoylperoxid enbart.

Helhetsförbättring av aknen utvärderades av läkare och var signifikant bättre i grupperna behandlade med Clindoxyl gel jämfört med antingen bensoylperoxid eller klindamycin ensamt i 3 av 5 studier.

En effekt på inflammatoriska lesioner var synbar efter 2 veckors behandling. Effekten på icke-inflammatoriska lesioner varierade mer, med synbar effekt efter 2–5 veckors behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En maximerad perkutan absorptionsstudie av Clindoxyl gel under en fyra veckors period visade att medelvärdena av plasmanivåerna av klindamycin var försumbara (0,043 % av den applicerade dosen).

Närvaron av bensoylperoxid i formuleringen påverkade inte den perkutana absorptionen av klindamycin.

Studier med radioaktivt märkt substans har visat att absorptionen av bensoylperoxid genom huden bara kan ske efter att substansen omvandlats till bensoesyra. Bensoesyra konjugeras i huvudsak till hippursyra som utsöndras via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Clindoxyl gel

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss visade topisk administrering av Clindoxyl gel inga tecken på ökad cancerframkallande risk jämfört med kontroller.

I en fotokarcinogenicitetsstudie på möss observerades en liten minskning av mediantiden till tumörbildning i förhållande till kontroller efter samtidig exponering för Clindoxyl gel och simulerat solljus. Den kliniska relevansen av resultaten i denna studie är okänd.

Studier på två djurslag med upprepad lokal applicering av Clindoxyl gel i upp till 90 dagar visade inga toxiska effekter på huden, bortsett från mindre lokala irritationer.

I en ögonirritationsstudie var Clindoxyl gel ytterst lite irriterande.

Bensoylperoxid

Bensoylperoxid tolererades väl i toxicitetsstudier på djur vid topikal applicering.

Även om höga doser av bensoylperoxid har visats inducera brott på DNA-strängarna, visar tillgängliga data från andra mutagenicitetsstudier, karcinogenicitetsstudier och fotokarcinogenicitetsstudier att bensoylperoxid inte är karcinogent eller fotokarcinogent.

Inga reproduktionstoxikologiska data är tillgängliga.

Klindamycin

In vitro och *in vivo* studier uppvisade inga mutagena effekter för klindamycin. Det finns inga långtidsstudier på djur avseende klindamycins tumörframkallande potential. Data från prekliniska studier som baserar sig på konventionella toxicitetsstudier med engångs- eller upprepad dosering samt reproduktionsstudier, visar inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer (50000 mPa·s)
Dimetikon (100 mm² s⁻¹)
Dinatriummonolaurylsulfosuccinat
Dinatriumedetat
Glycerol
Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad
Poloxamer 182
Renat vatten
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning kan förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) i 18 månader.

Öppnad förpackning som har förvarats vid högst 25 °C är hållbar i 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Öppnad förpackning: Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Öppnad förpackning: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub, invändigt tätad med lackering, med skruvlock av polyeten förpackad i kartong.
Tuber med 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 och 70 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy
Porkalagatan 20 A
00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19731

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 16.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2023