

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aknet Duo 10 mg/g + 30 mg/g gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g gela sadrži:

10 mg klindamicina u obliku klindamicinfosfata

30 mg benzoilperoksida, bezvodnog u obliku benzoilperoksida s vodom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel

Bijeli do blago žuti homogeni gel s vidljivim finim česticama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aknet Duo namijenjen je za topikalno liječenje blagih do umjerenih akni vulgaris, osobito s upalnim lezijama, u odraslih i adolescenata od 12 godina i više (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Aknet Duo gel se nanosi jednom dnevno, navečer, na cijelo zahvaćeno područje.

Bolesnike je potrebno savjetovati da prekomjerna uporaba neće poboljšati djelotvornost, a može povećati rizik od iritacije kože.

Ako se pojavi prekomjerna suhoća ili ljuštenje kože, potrebno je smanjiti učestalost primjene ili primjenu privremeno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost i djelotvornost klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 30 mg/g gela nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima akni vulgaris duljim od 12 tjedana.

Liječenje Aknet Duo gelom ne smije biti duže od 12 tjedana kontinuirane upotrebe.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 30 mg/g gela nije ustanovljena u djece mlađe od 12 godina, stoga se ne preporučuje upotreba Aknet Duo gela u toj populaciji.

Stariji bolesnici

Ne postoje posebne preporuke.

Način primjene

Samo za primjenu na koži.

Aknet Duo gel se nanosi u tankom sloju nakon nježnog čišćenja s blagim sredstvom i potpunog sušenja. Ako se gel ne utrjava lako u kožu, primijenjena je prevelika količina.

Nakon nanošenja potrebno je oprati ruke.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari (klindamicin i / ili benzoilperoksid), linkomicin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je izbjegavati doticaj s ustima, očima, usnama, ostalim sluznicama ili s područjima nadražene ili oštećene kože. Na osjetljiva područja kože proizvod je potrebno primjenjivati s oprezom. Ako dođe do slučajnog kontakta dobro isperite s vodom.

Aknet Duo se mora koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom regionalnog enteritisa, ulceroznog kolitisa ili kolitisa povezanog s primjenom antibiotika.

Aknet Duo se mora koristiti s oprezom u bolesnika s atopijom, kod kojih može doći do dodatnog isušivanja kože.

Tijekom prvih tjedana liječenja, u većine bolesnika pojavit će se pojačano ljuštenje i crvenilo. Ovisno o težini ovih nuspojava bolesnici mogu, koristiti hidratantnu kremu koja ne uzrokuje nastanak komedona, privremeno smanjiti učestalost nanošenja Aknet Duo gela ili privremeno prekinuti uporabu, međutim, za manju učestalost nanošenja od jednom dnevno djelotvornost nije ustanovljena.

Istodobno lokalno (topikalno) liječenje akni je potrebno primjenjivati s oprezom, jer može doći do kumulativne iritacije, koja ponekad može biti teška, pogotovo uz uporabu pilinga, deskvamativnih ili abrazivnih sredstava.

Ako se u bolesnika razvije teška lokalna iritacija (npr. težak eritem, jaka suhoća i svrbež, izrazito peckanje/žarenje), liječenje Aknet gelom se mora odmah prekinuti.

Kako benzoilperoksid može izazvati povećanu osjetljivost na sunce, solarijske lampe se ne smiju koristiti, a namjerno ili produljeno izlaganje suncu treba izbjegavati ili umanjiti. Kad se izlaganje jakom suncu ne može izbjeći, bolesnike je potrebno savjetovati da koriste proizvod za zaštitu od sunca i nose zaštitnu odjeću.

Ako bolesnik ima opekline od sunca, one trebaju biti sanirane prije uporabe Aknet Duo gela.

Ako se u bolesnika pojavi produljeni ili izrazit proljev ili grčevi u trbuhu, liječenje Aknet Duo gelom se mora odmah prekinuti, jer ti simptomi mogu ukazivati na kolitis povezan s primjenom antibiotika. Treba primijeniti odgovarajuće dijagnostičke metode poput izoliranja bakterije *Clostridium difficile* i toksina, a ako je potrebno i kolonoskopija, te razmotriti terapijske mogućnosti za kolitis.

Proizvod može izbijeliti kosu ili obojane tkanine. Izbjegavajte kontakt s kosom, tkaninama, namještajem ili tepisima.

Rezistencija na klindamicin

U bolesnika koji su nedavno koristili klindamicin ili eritromicin, sistemski ili topikalno, veća je vjerojatnost antimikrobne rezistencije postojećih sojeva *Propionibacterium acnes* i pridružene flore (vidjeti dio 5.1).

Križna rezistencija

Kod monoterapije antibioticima može doći do križne rezistencije s drugim antibioticima poput linkomicina i eritromicina (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja lijek-lijek interakcija s klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 30 mg/g gelom.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni topičkih antibiotika, medicinskih ili abrazivnih sapuna ili sredstava za čišćenje, sapuna i kozmetičkih preparata koji jako isušuju kožu kao i proizvoda s visokim koncentracijama alkohola i/ili adstringenata jer može doći do kumulativnog iritacijskog učinka.

Aknet Duo gel se ne smije koristiti u kombinaciji s proizvodima koji sadrže eritromicin zbog mogućeg antagonizma na komponentu klindamicina.

Pokazalo se da klindamicin ima svojstva neuromuskularnog blokatora koji može pojačati djelovanje drugih neuromuskularnih blokatora. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni.

Potrebno je izbjegavati istodobno korištenje Aknet gela i tretinoina, izotretinoina i tazarotena, budući da benzoilperoksid može smanjiti njihovu djelotvornost i povećati iritaciju. Ako je potrebno kombinirano liječenje, preparate je potrebno nanositi u različita doba dana (npr. jedan ujutro, a drugi navečer).

Istodobna lokalna upotreba preparata koji sadrže benzoilperoksid s preparatima koji sadrže sulfonamid može izazvati privremenu promjenu boje kože i dlaka na licu (žuto/narančasto).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni klindamicina + bezvodnog benzoilperoksida u trudnica. Nisu provedena reproduktivna/razvojna ispitivanja na životinjama s klindamicinom + bezvodnim benzoilperoksidom ili benzoilperoksidom. Postoje ograničeni podaci o zasebnoj primjeni klindamicina odnosno benzoilperoksida u trudnica. Podaci iz ograničenog broja trudnoća u kojima je postojala izloženost klindamicinu tijekom prvog tromjesečja ne ukazuju na štetno djelovanje klindamicina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta.

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima u kojima su se ispitivale supkutane i peroralne doze klindamicina nisu pokazale smanjenje plodnosti ili oštećenje fetusa zbog klindamicina.

Sigurnost klindamicina + bezvodnog benzoilperoksida u trudnoći kod ljudi nije ustanovljena. Stoga se Aknet Duo gel trudnicama smije propisivati samo nakon što liječnik pažljivo procjeni omjer rizika i koristi.

Dojenje

Uporaba klindamicina + bezvodnog benzoilperoksida tijekom dojenja nije ispitivana. Perkutana apsorpcija klindamicina i benzoilperoksida je niska, međutim, nije poznato izlučuje li se klindamicin ili benzoilperoksid u ljudsko mlijeko nakon korištenja Aknet Duo gela. Prijavljena je pojava klindamicina u mlijeku nakon peroralne i parenteralne primjene klindamicina. Dojilje stoga smiju koristiti Aknet Duo gel samo ako očekivana korist nadilazi mogući rizik za dojenče.

Ako se koristi tijekom dojenja, Aknet Duo gel se ne smije primjenjivati na području dojki, kako bi se izbjeglo slučajno gutanje od strane dojenčeta.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku klindamicina + bezvodnog benzoilperoksida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Nuspojave pri korištenju klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 30 mg/g gela kao kombinacije uključujući i dodatne nuspojave prijavljene za pojedinačnu djelatnu tvar primijenjenu topikalno, tj. benzoilperoksid ili klindamicin, navedene su u nastavku.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često ³	Nepoznato ²
Poremećaji imunološkog sustava				alergijske reakcije uključujući preosjetljivost i anafilaksiju
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja ⁴	Parestezije ¹	
Poremećaji probavnog sustava				kolitis (uključujući pseudomembranozni kolitis), krvavi proljev, proljev, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ¹	Svrbež, osjećaj pečenja, suhoća, eritem, ljuštenje, (općenito prijavljene kao „blage“ po težini. Učestalost se odnosi na podatke iz pojedinačnih procjena podnošljivosti tijekom kliničkog ispitivanja)	Dermatitis, reakcije fotoosjetljivosti	Eritematozni osip, pogoršanje akni	urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu primjene ⁴		Reakcije na mjestu primjene uključujući diskoloraciju kože

¹ Na mjestu primjene.

² Na temelju post-marketingških izvještaja s topikalnim klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 50 mg/g gelom. Budući da su ta izvješća iz populacije nepouzdanе veličine i podložna su dodatnim čimbenicima, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, međutim, sistemske reakcije su rijetko zabilježene.

³ Zabilježeno u ispitivanjima provedenim s topikalnim klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 50 mg/g gelom.

⁴ Zabilježeno u ispitivanjima provedenim s topikalnom klindamicin 10 mg/g pjenom.

Lokalna podnošljivost

Tijekom kliničkog ispitivanja s topikalnim klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 30 mg/g gelom, bolesnici su podijeljeni prema stupnju eritema, suhoći, ljuštenju, svrbežu i osjećaju pečenja/žarenja. Postotak bolesnika koji su imali simptome prisutne prije liječenja, tijekom liječenja i nakon 12 tjedana prikazan je kako slijedi:

Postotak pacijenata u skupini na topikalnom klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gelu (N=327) sa simptomima osjećaja pečenja/žarenja i svrbeža (procijenjeno od strane pacijenta)

	Prije liječenja (početna vrijednost)			Maksimum tijekom liječenja			Kraj liječenja (12.tjedan)		
	Lagano	Umjereno	Jako	Lagano	Umjereno	Jako	Lagano	Umjereno	Jako
Pečenje /žarenje	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%
svrbež	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Postotak pacijenata u skupini na topikalnom klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gelu (N=327) sa simptomima suhoće, eritema i ljuštenja (procijenjeno od strane ispitivača)

	Prije liječenja (početna vrijednost)				Maksimum tijekom liječenja				Kraj liječenja (12.tjedan)			
	Lagano	Blago	Umjereno	Jako	Lagano	Blago	Umjereno	Jako	Lagano	Blago	Umjereno	Jako
Suhoća	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
Ljuštenje	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0	0

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prekomjerna primjena Aknet Duo gela može uzrokovati tešku iritaciju. U tom slučaju potrebno je prekinuti korištenje te pričekati dok se koža ne oporavi.

Topikalno nanesen benzoilperoksid u pravilu nije apsorbiran u dovoljnim količinama koje bi uzrokovale sistemske učinke.

Prekomjerna primjena topikalno nanesenog klindamicina može rezultirati apsorpcijom dovoljne količine koja može uzrokovati sistemske učinke.

U slučaju slučajne ingestije Aknet Duo gela, mogu se zapaziti gastrointestinalne nuspojave slične onima koje se pojavljuju kod sistemski primjenjenog klindamicina.

Potrebne su odgovarajuće simptomatske mjere za oporavak od iritacije uzrokovane prekomjernom primjenom.

Slučajnu ingestiju je potrebno zbrinuti klinički ili prema preporukama Zavoda za toksikologiju, ako su dostupne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje akni; Antiinfektivi, ATK oznaka: D10AF51.

Klindamicin je linkozamidni antibiotik s bakteriostatskim djelovanjem na gram-pozitivne aerobe i široki spektar anaerobnih bakterija. Linkozamidi poput klindamicina vezuju se na 23S podjedinicu bakterijskih ribosoma i inhibiraju rane faze sinteze bjelancevina. Klindamicin ima prvenstveno bakteriostatsko djelovanje iako u visokim koncentracijama na osjetljive sojeve može djelovati i blago baktericidno.

Iako je klindamicinfosfat *in vitro* neaktivan, brza hidroliza *in vivo* taj spoj pretvara u antibakterijski aktivni klindamicin. Aktivnost klindamicina klinički je pokazana za komedone u bolesnika koji boluju od akni pri koncentracijama koje su dovoljne protiv većine sojeva *Propionibacterium acnes*. Klindamicin *in vitro* inhibirao je sve ispitivane kulture *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mcg/ml). Nakon primjene klindamicina smanjena je količina slobodnih masnih kiselina na koži s oko 14% na 2%.

Benzoilperoksid djeluje blago keratolitički na komedone u svim fazama njihova razvoja. To je oksidans s baktericidnim djelovanjem na *Propionibacterium acnes*, mikroorganizam za kojega se smatra da doprinosi razvoju akni. Nadalje, to je i sebostatik s djelovanjem protiv prekomjerne produkcije sebuma kojeg nalazimo kod akni.

Aknet Duo gel ima kombinaciju blagih keratolitičkih i antibakterijskih svojstava čime je osigurano djelovanje osobito protiv upalnih lezija blagih do umjerenih akni vulgaris.

Prevalencija stečene rezistencije za određenu vrstu može imati geografske varijacije i može se mijenjati tijekom vremena. Poželjno je raspolagati lokalnim podacima o rezistenciji, osobito u slučajevima kada se liječe teške infekcije.

Uključenost benzoilperoksida u klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 50 mg/g gel smanjuje mogućnost pojavljivanja organizama koji su rezistentni na klindamicin. Ovaj učinak nije ispitivan na klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gelu.

Kombinacija obje aktivne tvari u jednom proizvodu je prihvatljivija i osigurava suradljivost bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gela primijenjenog jednom dnevno procijenjena je tijekom 12 tjedana u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III na 1315 ispitanika sa simptomima akni (*acne vulgaris*), u dobi od 12 do 45 godina. Klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gel uspoređen je s klindamicin 1% u gelu, benzoilperoksid 3% gelu i samim gelom bez dodanih aktivnih supstanci. Primarne mjere učinkovitosti za ozbiljnost akni procijenjene su korištenjem broja lezija i ljestvice *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) s 6 parametara. ISGA bodovna ljestvica korištena u kliničkom ispitivanju bila je sljedeća:

Stupanj/ Bod	Opis
0	Čista koža bez upalnih ili ne-upalnih lezija.
1	Gotovo čista koža: prisutne su rijetke ne-upalne lezije, s rijetkim papulama.
2	Blaga težina: veća od 1. stupnja, pojedine ne-upalne lezije s ne više od nekoliko upalnih lezija (samo papule/pustule, bez nodularnih lezija).

3	Umjerena težina: veća od stupnja 2, mnogo ne-upalnih lezija uz pojedine upalne lezije, ali ne više od 1 male nodularne lezije.
4	Teška: veća od stupnja 3, mnogo ne-upalnih i upalnih lezija, ali ne više od nekoliko nodularnih lezija.
5	Vrlo teška: mnoge ne-upalne i upalne lezije i više od nekoliko nodularnih lezija. Može biti prisutne cistične lezije.

Srednja dob ispitanika bila je 20,4 godine, a 60% su bile žene, a 79% bijelci. Na početku, prosječan broj lezija akni po ispitaniku bio je 72 ukupnih lezija, s 45,3 ne-upalnih lezija i 26,6 upalnih lezija. Većina ispitanika (62 %) uključena je na osnovu početnog rezultata ISGA skale 3 (raspon od 2 do 4). Rezultati učinkovitosti u 12. tjednu prikazani su u sljedećoj tablici.

Rezultati učinkovitosti u 12. tjednu

	klindamicin 1%/ benzoiiperoksid 3% gel (N=327)	klindamicin 1% gel (N=328)	benzoiiperoksid 3% gel (N=328)	Samo gel (N=332)
Upalne lezije				
Srednje apsolutno smanjenje*	18.2	15.6	16.8	13.1
Srednje postotno smanjenje	68.9 %	58.1 %	61.8 %	48.8 %
Ne-upalne lezije				
Srednje apsolutno smanjenje *	24.8	19.8	22.2	14.8
Srednje postotno smanjenje	53.9 %	43.3 %	50.8 %	34.0 %
Ukupne lezije				
Srednje apsolutno smanjenje *	43.0	35.5	39.0	27.8
Srednje postotno smanjenje	59.8 %	49.2 %	55.5 %	40.4 %
ISGA				
Postotak pacijenata s minimalno 2-stupanjskim poboljšanjem ISGA od početnog statusa pa do 12.tjedna*	39 %	25 %	30 %	18 %
Postotak pacijenata s ISGA čistom ili gotov čistom kožom u 12.tjednu	45 %	28 %	35 %	24 %
* primarni cilj: statistički značajna razlika između klindamicin 1%/ benzoiiperoksid 3% gel gel označena je zadebljano .				

Klindamicin 10 mg/g + benzoiiperoksid 30 mg/g gel bio je superiorniji od klindamicin gela, benzoiiperoksid 3% gela i gela bez aktivnih supstanci u udjelu ispitanika koji su imali barem 2 stupnja poboljšanja u ISGA rezultatu. Klindamicin 10 mg/g + benzoiiperoksid 30 mg/g gel bio je superiorniji od klindamicin gela i gela bez aktivnih supstanci u apsolutnom smanjenju upalnih, ne-upalnih i ukupnih lezija te je bio superiorniji od benzoiiperoksid 3% gela u apsolutnom smanjenju upalnih i ukupnih lezija.

Sekundarni parametri pokazali su da je postotak smanjenja svih lezija od početnog stanja do 12. tjedna za klindamicin 1%/benzoiiperoksid 3% gel bio bolji od klindamicin 1% gela i gel bez aktivnih supstanci, a postotak smanjenja upalnih lezija bio je bolji od benzoiiperoksid 3% gela. Postotak ispitanika s ISGA rezultatom 0 (čisto lice) ili 1 (gotovo čisto lice) u 12. tjednu bio je znatno veći za klindamicin 10 mg/g + benzoiiperoksid 30 mg/g gela u odnosu na njegove aktivne sastojke i gel bez aktivnih supstanci.

U zasebnoj analizi podataka uočeno je da je veći udio ispitanika u skupini klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gel imao poboljšanje ISGA od 2 stupnja (u odnosu na polazne vrijednosti) do 12. tjedna zajedno s ISGA rezultatom od 0 (čisto lice) ili 1 (gotovo čisto lice) u 12. tjednu u usporedbi s klindamicin gelom ($P < 0,001$), benzoilperoksid gelom ($P = 0,003$) i gel bez aktivnih supstanci ($P < 0,001$).

Ostali ispitivani parametri

U procjeni ostalih parametara, poboljšanje u odnosu na primjenu gela bez aktivnih supstanci ili klindamicin gel na upalnim i ne-upalnim lezijama bilo je vidljivo od 2. tjedna liječenja ($P < 0,05$). Broj lezija nastavio se smanjivati tijekom 12-tjednog tijeka ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U otvorenom ispitivanju na 24 bolesnika s umjerenim do teškim aknama vulgaris, oko 4 grama klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gela primijenjeno je jednom dnevno tijekom 5 dana na lice, gornji dio prsnog koša, gornji dio leđa i ramena. Geometrijska srednja maksimalna izloženost klindamicinu u plazmi (C_{max}) 5. dana iznosila je 0,961 ng/mL s AUC_{∞} od 12,9 ng*sati/mL.

U ispitivanju najviše perkutane apsorpcije klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 50 mg/g gela tijekom razdoblja terapije od četiri tjedna srednje vrijednosti razine klindamicina u plazmi bile su zanemarive (0,043% primijenjene doze).

Prisustvo benzoilperoksida u formulaciji nije imalo učinka na perkutanu apsorpciju klindamicina.

Ispitivanja s radioizotopima pokazala su da do apsorpcije benzoilperoksida kroz kožu dolazi samo nakon njegove pretvorbe u benzoatnu kiselinu. Benzoatna kiselina se najvećim dijelom konjugira u hipurnu kiselinu koja se izlučuje putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Klindamicin i bezvodni benzoilperoksid

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u miševa, topikalna primjena klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 50 mg/g gela nije pokazala dokaze za povećan rizik od karcinoma, u usporedbi s kontrolama.

Neznatno smanjenje u medijanu vremena za formiranje tumora uočeno je u odnosu na kontrole nakon istodobne izloženosti klindamicin + bezvodni benzoilperoksid gelu i simulirane sunčeve svjetlosti u ispitivanju foto-kancerogenosti u miševa. Klinički značaj nalaza ovog ispitivanja je nepoznat.

Ispitivanja kožne toksičnosti ponavljanih doza klindamicin 10 mg/g + bezvodni benzoilperoksid 50 mg/g gela na dvije vrste tijekom razdoblja do 90 dana nisu pokazala toksične učinke osim manje lokalne iritacije.

Ispitivanja kožne toksičnosti s ponovljenim dozama klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 50 mg/g gela nadviše vrste tijekom razdoblja do 90 dana nisu pokazala toksične učinke, osim manje lokalne iritacije.

Ispitivanje iritacije oka pokazalo je da klindamicin 10 mg/g + benzoilperoksid 30 mg/g gel izaziva samo blagi nadražaj.

Benzoilperoksid

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama benzoilperoksid imao je dobru podnošljivost u slučajevima topikalne primjene.

Iako je pokazano da visoke doze benzoilperoksida uzrokuju kidanje lanaca DNK, raspoloživi podaci iz ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti i foto ko-kancerogenosti ukazuju da benzoilperoksid nije kancerogen ili fotokancerogen.

Ne postoje podaci o reproduktivnoj toksičnosti.

Klindamicin

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu otkrila mutageni potencijal klindamicina. Dugoročna ispitivanja tumorigenog potencijala klindamicina na životinjama nisu se provodila. Osim toga, preklinički podaci temeljem konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jedne i ponavljanih doza, kao i reproduktivne toksičnosti, nisu otkrili posebne opasnosti za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- karbomer 980
- dimetikon
- dinatrijev laurilsulfosukcinat
- dinatrijev edetat
- glicerol (E 422)
- silicijev dioksid, zubni
- poloksamer (poloksamer 182)
- natrijev hidroksid 2N otopina
- voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja:

2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 g ili 60 g gela u aluminijskoj tubi zatvorenoj bijelim plastičnim zatvaračem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-018374600

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2024.

Datum obnove odobrenja: 31. srpnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2026.