

 12. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clindonix, gel**

**0. D.SP.NR.**

33217

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clindonix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g gel indeholder

10 mg clindamycin som clindamycinphosphat

50 mg vandfri benzoylper­oxid (som benzoylperoxid, vandig)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Gel

Hvid til svagt gul, homogen gel med små synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clindonix er indiceret til topikal behandling af let til moderat acne vulgaris, især inflammerede læsioner, hos voksne og unge i alderen 12 år og derover (se pkt. 4.4 og 5.1).

Officielle retningslinjer og anbefalinger vedrørende brug af antibiotika bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

Kun til kutan anvendelse.

Dosering

*Voksne og unge (12 år og derover)*

Clindonix bør påføres en gang daglig, om aftenen, på hele det berørte område.

Patienter bør informeres om, at overdreven anvendelse ikke vil forbedre effektiviteten, men kan øge risikoen for hudirritation.

Hvis overdreven tørhed og afskalning forekommer, bør påføringsfrekvensen reduceres eller påføringen midlertidigt afbrydes (se pkt. 4.4).

En effekt på inflammatoriske og ikke-inflammatoriske læsioner kan ses så tidligt som i uge 2‑5 af behandlingen. (se pkt. 5.1).

Sikkerheden og virkningen af clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel er ikke undersøgt i kliniske studier i længere tid end 12 uger for acne vulgaris.

Behandling med Clindonix bør ikke overstige 12 ugers uafbrudt anvendelse.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel er ikke fastslået hos børn under 12 år og derfor anbefales Clindonix ikke til brug til denne population

*Anvendelse til ældre*

Ingen særlige anvisninger.

Administration

Clindonix bør påføres i et tyndt lag efter at huden er vasket forsigtigt med en mild sæbe og dubbet tør. Hvis gelen ikke hurtigt absorberes i huden, er der påført for meget.

Hænderne skal vaskes efter påføring.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for lincomycin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kontakt med øjne, mund, læber, andre slimhinder eller områder med irriteret hud eller hud med læsioner bør undgås. Påføring på følsomme hudområder bør foretages med forsigtighed. Ved utilsigtet kontakt renses med rigelige mængder af vand.

Clindonix bør anvendes med forsigtighed til patienter med regional enteritis eller colitis ul­cerosa i anamnesen eller med antibiotika-relateret colitis i anamnesen.

Clindonix bør anvendes med forsigtighed til atopiske patienter, hos hvilke yderligere udtørring af huden kan forekomme.

Under de første uger af behandlingen kan der forekomme en øget afskalning og rødme hos de fleste patienter. Afhængig af sværhedsgraden af disse bivirkninger kan patienten bruge en ikke-komedogen fugtighedscreme, midlertidig reducere påføringsfrekvensen af Clindonix eller midlertidig stoppe brugen, men virkningen er ikke fastslået for påføringsfrekvenser lavere end en gang daglig.

Samtidig topikal akne behandling bør anvendes med forsigtighed, da en mulig kumulativ irritation kan forekomme, hvilket undertiden kan være alvorlig, især ved brug af peeling-, desquamating eller exfolierende-cremer.

Hvis der opstår svær lokal irritation (fx svær erythem, svær tørhed og kløe, svær svie/brænding) skal Clindonix seponeres.

Da benzoylperoxid kan forårsage øget følsomhed over for sollys bør solarier ikke bruges og bevist eller langvarig eksponering for solen bør undgås eller minimeres. Når eksponering for stærkt sollys ikke kan undgås, bør patienten rådes til at bruge solbeskyttelsesmidler og bære beskyttende klæder.

Hvis patienten har solskoldning, bør dette hele før Clindonix anvendes.

Hvis langvarig eller betydelig diarré forekommer eller hvis patienten får abdominal kramper bør behandlingen med Clindonix seponeres øjeblikkeligt, da symptomerne kan være tegn på antibiotika-relateret colitis. Der bør anvendes passende diagnostiske metoder, som f.eks. bestemmelse af *Clostridium difficile* og toksin samt, om nødvendigt, koloskopi. Endvi­dere bør be­handlingsmuligheder for colitis overvejes.

Præparatet kan blege hår eller farvede tekstiler. Kontakt med hår, klæder, møbler eller tæpper bør undgås.

Resistens mod clindamycin

Patienter der nyligt har brugt systemisk eller topisk clindamycin eller erythromycin, er mere tilbøjelige til at have allerede eksisterende antimikrobiel resistente *Propionibacterium acnes* og kommensal flora (se pkt. 5.1).

Krydsresistens

Der kan opstå krydsresistens med andre antibiotika, som f.eks. lincomycin og erythromy­cin, ved antibiotika monoterapi. (se pkt. 4.5).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel.

Samtidig anvendelse af topikal antibiotika, medicinske eller eksfolierende sæber og rensemidler, sæber og kosmetik der har en kraftig udtørrende effekt samt produkter der har en høj koncentration af alkohol og/eller adstringentia, bør foregå med forsigtighed da en kumulativ irriterende effekt kan forekomme.

Clindonix bør ikke anvendes i kombination med produkter der indeholder erythromycin

på grund af mulig antagonisme mod clindamycin komponenten.

Det er vist at clindamycin har neuromuskulært hæmmende egenskaber der kan forstærke virkningen af andre neuromuskulære hæmmende midler. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug.

Samtidig anvendelse af Clindonix med tretinoin, isotretinoin og tazaroten bør undgås da benzoylperoxid kan mindske deres virkning og øge irritation. Hvis kombinationsbehandling er nødvendig, bør produkterne påføres på forskellige tidspunkter af dagen. (fx en om morgenen og den anden om aftenen.

Anvendelse af topikale benzoylperoxidholdige produkter samtidig med topikale sulfonamidholdige produkter kan forårsage at hud og ansigtshår midlertidigt skifter farve (gul/orange).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data på clindamycin + vandfri benzoylper­oxids virking på fertilitet hos mennesker.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data vedrørende brugen af clindamycin + vandfri benzoylper­oxids til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion/udvikling med clindamycin + vandfri benzoylper­oxid eller med benzoylper­oxid.

Der er begrænset data på brugen af clindamycin og benzoylper­oxid alene hos gravide kvinder. Data fra et begrænset antal graviditeter eksponeret for clindamycin i første trimester viser ingen skadelige virkninger af clindamycin på graviditet, fostret eller det nyfødte barns sundhedstilstand.

Reproduktionsstudier hos rotter og mus med subkutane eller orale doser clindamycin viste ingen tegn på nedsat fertilitet eller skade på fostret forårsaget af clindamycin.

Sikkerheden af clindamycin + vandfri benzoylper­oxid ved graviditet hos mennesker er ikke fastslået. Derfor bør Clindonix kun ordineres til gravide efter lægens omhyggelig vurdering af risici og fordele.

Amning

Brugen af clindamycin + vandfri benzoylper­oxid er ikke studeret under amning. Perkutan absorption af clindamycin og benzoylper­oxid er lav, men det er ikke kendt hvorvidt clindamycin og benzoylper­oxid udskilles i modermælk efter brug af Clindonix.

Det er rapporteret at oral og parenteral indgift af clindamycin har resulteret i clindamycin i modermælk. Derfor bør Clindonix kun anvendes under ammeperioden hvis den forventede fordel retfærdiggør den potentielle risiko for spædbarnet.

Hvis Clindonix anvendes under amning bør det ikke påføres brystområdet for at undgå at spædbarnet utilsigtet indtager det.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er sammenfattet nedenfor for clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel som kombination herunder eventuelle bivirkninger der er blevet rapporteret for de enkelte topikale aktive ingredienser, benzoylper­oxid eller clindamycin.

Bivirkninger er listet efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Frekvenserne der defineret som: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 to <1/10); Ikke almindelig (≥1/1,000 to <1/100); Sjælden (≥1/10,000 to <1/1,000); Meget sjælden (<1/10,000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Allergiske reaktioner inklusive hypersensibilitet og anafylaksi |
| **Nervesystemet\*** |  |  | Paræstesi |  |
| **Mave-tarm-kanalen**  |  |  |  | Colitis (inklusive pseudomembranøs colitis), hæmoragisk diarré, diarré, abdominal smerte |
| **Hud og subkutane væv \*** | Erytem, afskalning, tørhed*(Almindeligvis rapporteret som ‘mild’ af sværhedsgrad)* | Brændende fornemmelse | Dermatitis, pruritus, erytematøs udslæt, forværring af akne | Urticaria |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  |  | Reaktioner på påføringsstedet (inklusive misfarvning af huden) |

\* På påføringsstedet.

\*\* Baseret på post-marketing rapporter. Da disse rapporter er fra en population af ukendt størrelse, og er underlagt konfunderende faktorer, er det ikke muligt at beregne en frekvens, men systemiske reaktioner ses sjældent.

Ud over bivirkningerne rapporteret i tabellen ovenfor, blev lysfølsomhedsreaktion på applikationsstedet også rapporteret som almindelig i det pivotale studier udført med topikal clindamycin 1 % / benzoylperoxid 3 % gel

Endvidere, ud over bivirkningerne rapporteret ovenfor, blev hovedpine og smerter på applikationsstedet rapporteret som almindelig i studier med topikal clindamycin alene.

Lokal tolerabilitet

I de fem kliniske studier med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel blev alle patienter klassificeret for ansigts erytem, afskalning, brændende fornemmelse og tørhed efter følgende skala: 0 = fraværende, 1 = mild, 2 = moderat og 3 = svær. Procentdelen af patienter, der havde symptomer før behandling (ved baseline) og under behandlingen var som følger:

**Lokal tolerabilitetsvurdering for patienter (N=397) i clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylperoxid 50 mg/g gelgruppen i fase 3 studier.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Før behandling (Baseline)** | **Under behandling** |
|  | **Mild** | **Moderat** | **Svær** | **Mild** | **Moderat** | **Svær** |
| **Erytem** | 28 % | 3 % | 0 | 26 % | 5 % | 0 |
| **Afskalning** | 6 % | <1 % | 0 | 17 % | 2 % | 0 |
| **Brændende fornemmelse** | 3 % | <1 % | 0 | 5 % | <1 % | 0 |
| **Tørhed** | 6 % | <1 % | 0 | 15 % | 1 % | 0 |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdreven brug af Clindonix kan forårsage alvorlig irritation. I dette tilfælde bør brugen seponeres indtil huden er helet.

Topikal påført benozylperoxid absorberes generelt ikke i tilstrækkelige mængder til at frembringe systemiske virkninger.

Overdreven anvendelse af topisk påført clindamycin kan resultere i absorption af tilstrækkelige mængder til at frembringe systemiske effekter.

I tilfælde af utilsigtet indtagelse af Clindonix kan der forekomme gastrointestinale bivirkninger, som ligner dem der ses ved systemisk administreret clindamycin.

Passende symptomatisk behandling bør ydes for at lindre irritation på grund af overdreven anvendelse.

Utilsigtet indtagelse bør behandles klinisk eller som anbefalet af det nationale giftcenter, hvor muligt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-akne præparationer; Antiinfektionsmidler til behandling af akne. ATC-kode: D10AF51.

Clindamycin er et antibiotikum tilhørende lincosamidgruppen. Det har bakteriostatisk virking overfor grampositive aerobe bakterier og en lang række anaerobe bakterier.

Lincosaminer såsom clindamycin binder sig til underenhed 23S på bakterieribosomet og hæmmer de tidlige stadier af proteinsyntese. Virkningen af clindamycin er hovedsageligt bakteriostatisk, selvom høje koncentrationer kan have en langsom bakteriecid effekt overfor følsomme stammer.

Selvom clindamycinphosphat er inaktivt *in-vitro* omdanner en hurtig *in-vivo* hydrolyse denne forbindelse til det antibakterielt aktive clindamycin

Clindamycin aktivitet er påvist klinisk i komedoner fra akne patienter på et tilstrækkeligt niveau til at være aktiv mod de fleste stammer af *Propionibacterium acnes*. Clindamycin *in-vitro* hæmmer alle testede *Propionibacterium acnes* kulturer (MIC 0.4mcg/ml). Frie fedtsyrer på hudens overflade blev reduceret fra ca. 14 % til 2 % efter anvendelse af clindamycin.

Benzoylperoxid virker mildt keratolytisk over for komedomer i samtlige udviklingsstadier. Det er et oxiderende stof med bakteriecid virkning over for *Propionibacterium acnes*, organismen der er involveret i acne vulgaris. Ydermere er det sebostatisk, og modvirker dermed den øgede talgproduktion der er forbundet med akne.

Clindonix har en kombination af mild keratolytisk og antibakterielle egenskaber, der gør det aktivt, specielt overfor inflammerede læsioner ved let til moderat acne vulgaris.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter. Lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner.

Inklusionen af benzoylperoxid reducerer potentialet for udvikling af organismer der er resistente overfor clindamycin.

At præparatet indeholder begge aktive stoffer i samme formulering, gør det mere praktisk for patienten at anvende og sikrer overholdelse af lægens anvisninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

I fem randomiserde og dobbeltblindede kliniske undersøgelser omfattende 1318 patienter med facial acne vulgaris både med og uden inflammerede læsioner, brugte 396 clindamycin + vandfri benzoylper­oxid gel, 396 brugte vandfri benzoylper­oxid, 349 brugte clindamycin og 177 brugte vehiklet.

Behandlingen blev påført en gang om dagen i 11 uger og patienter blev evalueret og læsioner talt ved 2, 5, 8 og 11 uger.

Den middelprocentuelle reduktion i læsioner efter 11 uger er vist i tabellen herunder.

**Middelprocentuel reduktion i læsioner efter 11 uger**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 150****(n = 120)** | **Studie 151****(n = 273)** | **Studie 152****(n = 280)** | **Studie 156****(n = 287)** | **Studie 158\* (n = 358)** |
| **Inflammerede læsioner** |
| Clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel | 65 | 56 | 42 | 57 | 52 |
| Benzoylperoxid | **36** | **37** | 32 | 57 | **41** |
| Clindamycin | **34** | **30** | 38 | **49** | **33** |
| Vehikel | **19** | **-0.4** | 29 | - | **29** |
| **Ikke-inflammerede læsioner** |
| Clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel | 27 | 37 | 24 | 39 | 25 |
| Benzoylperoxid | 12 | 30 | 16 | **29** | 23 |
| Clindamycin | **-4** | **13** | **11** | **18** | 17 |
| Vehikel | **-9** | **-5** | 17 | - | -7 |
| **Total antal læsioner (inflammerede og ikke inflammerede læsioner)** |
| Clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel | 41 | 45 | 31 | 50 | 41 |
| Benzoylperoxid | 20 | 35 | 23 | 43 | 34 |
| Clindamycin | **11** | **22** | **22** | **33** | **26** |
| Vehicle | **1** | **-1** | **22** | - | **16** |

\* **Pivotalt studie**. Fed skrift indikerer statistisk signifikant forskel

Reduktionen i det totale antal læsioner var signifikant større med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel end clindamycin eller vehikel i alle fem studier. Forbedringen var konsekvent større med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g gel end med benzoylperoxid, men forskellen nåede ikke statistisk signifikant i de enkelte undersøgelser.

Clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylperoxid 50 mg/g gel var signifikant mere effektiv overfor inflammerede læsioner end clindamycin alene i fire ud af fem undersøgelser og over for benzoylperoxid alene i tre ud af fem undersøgelser.

Clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylperoxid 50 mg/g gel var signifikant bedre overfor ikke-inflammerede læsioner end clindamycin alene i fire ud af fem undersøgelser og viste en tendens til at være bedre end benzoylperoxid.

Den samlede forbedring blev vurderet af lægen og var signifikant bedre med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper¬oxid 50 mg/g gel end med enten benzoylperoxid eller clindamycin alene i tre af fem undersøgelser.

En virkning på inflammerede læsioner var synlig fra uge 2 af behandlingen. Virkningen på ikke-inflammerede læsioner var mere variable, med en generel synlig effekt efter 2‑5 ugers behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I en undersøgelse af den maksimerede perkutane absorption var den gennemsnitlige plasmakoncentration af clindamycin gennem en 4 ugers behandlingsperiode med clindamycin 10 mg/g + vandfri benzoylper­oxid 50 mg/g ubetydelig (0,043 % af den anvendte dosis)

Indholdet af benzoylperoxid i præparatet havde ingen indflydelse på den perkutane absorption af clindamycin.

Undersøgelser med radioaktivt mærket benzoylperoxid har vist at absorption gennem hud kun kan ske efter dets omdannelse til benzoesyre. Benzoesyre er fortrinsvis konjugeret under dannelse af hippursyre, som udskilles via nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Clindamycin and benzoylperoxid

I et toårigt karcinogenitetsstudie på mus, hvor clindamycin + vandfri benzoylperoxid gel blev påført kutant, blev der ikke vist tegn på øget karcinogen risiko sammenlignet med kontrolgruppen.

I en foto-co-karcinogenicitetsundersøgelse på mus, blev der observeret en let reduktion i den mediane tid til tumordannelse, sammenlignet med kontrolgruppen, efter samtidig eksponering for clindamycin + vandfri benzoylperoxid og simuleret sollys. Den kliniske relevans af resultaterne af dette studie er ukendt.

Dermal toksicitetsundersøgelse med gentagne doser clindamycin + vandfri benzoylperoxid gel i 2 dyrearter i op til 90 dage viste ingen toksiske virkninger, bortset fra mindre lokal irritation.

En undersøgelse af øjenirritation viste at clindamycin + vandfri benzoylperoxid gel kun har meget svag irriterende virkning.

Benzoylperoxid

I dyretoksicitetsundersøgelser har benzoylperoxid vist sig at være veltolereret ved kutan anvendelse

Selvom det er påvist at høje doser benzoylperoxid kan inducere brud i DNA-strengen, antyder tilgængelige data fra andre undersøgelser af mutagen og carcinogen effekt, samt et foto-co-karcinogenicitetsundersøgelse at benzoylperoxid ikke er et carcinogen eller et fotocarcinogen.

Der findes ingen reproduktionstoksicitets data.

Clindamycin

*In-vitro* og *in-vivo* undersøgelser viste at clindamycin ikke havde mutagent potentiale. Der er ikke udført langtidsundersøgelser i forsøgsdyr til påvisning af det tumorfremkaldende potentiale hos clindamycin.

I øvrigt viser prækliniske data ingen speciel risiko for mennesker, baseret på konventionelle undersøgelser af toksicitet ved enkelte eller gentagne doser eller ved reproduktionstoksicitets studier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Carbomer 980

Dimeticon

Dinatriumlaurylsulfosuccinat

Dinatriumedetat

Glycerol (E422)

Poloxamer (Poloxamer 182)

Silica, kolloid

Natriumhydroxid 2N

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning

2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Efter åbning

Må ikke opbevares over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminiumtube (med et indre beskyttende lag lak) forseglet med en aluminiumsmembran og lukket med et hvidt plastik (polyethylen, PE) skruelåg, i en papæske.

Pakningsstørrelser

25 g, 30 g, 50 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68668

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-