

 30. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clinzoyl, gel**

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

32081

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clinzoyl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g gel indeholder 10 mg clindamycin (som phosphat) og 50 mg benzoylperoxid (vandig).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Gel

Hvid til råhvid gel uden klumper og fremmedpartikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clinzoyl er indiceret til topisk behandling af mild til moderat acne vulgaris, særligt inflammatoriske læsioner, hos voksne og unger i alderen 12 år og derover (se pkt. 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer vedrørende passende brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og adminisstration**

Dosering

*Voksne og unge (i alderen 12 år og derover)*

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

Patienterne bør informeres om, at øget applicering ikke forbedrer virkningen, men derimod kan øge risikoen for hudirritation. I tilfælde af markant tørhed eller afskalning bør gelen påføres mindre hyppigt eller seponeres midlertidigt (se pkt. 4.4).

Allerede efter 2-5 ugers behandling kan der ses en virkning på inflammatoriske og non-inflammatoriske læsioner (se pkt. 5.1).

Clinzoyls sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt ved acne vulgaris i mere end 12 uger i kliniske studier. Behandlingen med Clinzoyl bør ikke overskride12 ugers kontinuerlig brug.

*Pædiatrisk population*

Clinzoyls sikkerhed og virkning hos børn under 12 år ikke klarlagt, og det frarådes derfor at anvende Clinzoyl i denne population.

*Ældre patienter*

Ingen specifikke anbefalinger.

Administration

Udelukkende til kutan anvendelse.

Clinzoyl bør påføres i et tyndt lag efter nænsom afvaskning med et mildt renseprodukt og fuldstændig tørring. Hvis gelen ikke kan gnides let ind i huden, bliver der anvendt for stor en mængde.

Hænderne bør vaskes efter påføring.

**4.3 Kontraindikationer**

Clinzoyl må ikke administreres til patienter med kendt overfølsomhed over for:

- clindamycin

- lincomycin

- benzoylperoxid

- et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kontakt med munden, øjnene, læberne, andre slimhinder eller områder med irriteret eller skadet hud bør undgås. Bør anvendes med forsigtighed på områder med sart hud. I tilfælde af utilsigtet kontakt skylles der grundigt med vand.

Clinzoyl bør anvendes med forsigtighed hos patienter med regional enteritis eller ulcerøs colitis i anamnesen eller med antibiotika-associeret colitis i anamnesen.

Clinzoyl bør anvendes med forsigtighed hos atopiske patienter, hos hvem der kan ske yderligere udtørring af huden.

I de første uger af behandlingen vil de fleste patienter opleve øget hudafskalning og rødme. Afhængigt af sværhedsgraden af disse bivirkninger kan patienten anvende en ikke-komedogen fugtighedscreme, reducere appliceringshyppigheden midlertidigt eller seponere gelen midlertidigt. Der er imidlertid ikke dokumentation for virkning ved dosering mindre hyppigt en en gang daglig.

Samtidig topisk acne-behandling bør anvendes med forsigtighed, da der muligvis kan opstå kumulativ irritation, som undertiden kan optræde i svær grad, især ved brug af peelende, deskvamative eller slibende midler.

I tilfælde af svær lokal irritation (f.eks. svær erytem, svær tørhed og kløe, svær svie/brænden) bør Clinzoyl seponeres.

Da benzoylperoxid kan forårsage øget følsomhed over for sollys, bør der ikke anvendes solarium, og bevidst eller længerevarende soleksponering bør undgås eller minimeres. Når eksponering for stærkt sollys ikke kan undgås, bør patienten rådes til at anvende solcreme og tøj, der beskytter mod solen.

Hvis patienten er solskoldet, skal huden hele, før Clinzoyl anvendes.

Hvis der opstår længerevarende eller signifikant diarré, eller hvis patienten lider af mavekramper, bør behandlingen med Clinzoyl straks seponeres, da symptomerne kan være tegn på antibiotika-associeret colitis. Der bør anvendes passende diagnostiske metoder, såsom bestemmelse af *Clostridium difficile* og toksin, og om nødvendigt koloskopi, og behandlingsmulighederne for colitis overvejes.

Produktet kan blege håret eller farvede tekstiler. Undgå kontakt med hår, tekstiler, møbler og tæpper.

Resistens over for clindamycin

Patienter, der for nylig har fået systemisk eller topisk clindamycin eller erythromycin, har større risiko for præeksisterende antibiotikaresistent *Propionibacterium acnes* og kommensal flora (se pkt. 5.1).

Krydsresistens

Der kan opstå krydsresistens med andre antibiotika, såsom lincomycin og erythromycin, ved brug af antibiotisk monoterapi (se pkt. 4.5).

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

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med Clinzoyl.

Samtidig brug af topiske antibiotika, medicinske eller slibende sæber og renseprodukter, sæber og kosmetik med stærkt udtørrende virkning og produkter med en høj koncentration af alkohol og/eller astringerende midler bør anvendes med forsigtighed, da det kan medføre en kumulativ irriterende virkning.

Clinzoyl bør ikke anvendes i kombination med erythromycin-holdige produkter på grund af potentiel antagonisme af clindamcyin-komponenten.

Det er påvist, at clindamycin har neuromuskulært blokerende egenskaber, som kan forstærke virkningen af andre neuromuskulære blokkkere. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug.

Samtidig applicering af Clinzoyl og tretinoin, isotretinoin eller tazaroten bør undgås, eftersom benzoylperoxid kan reducere virkningen af disse lægemidler og medføre øget irritation. Hvis kombinationsbehandling er nødvendig, bør produkterne påføres på forskellige tidspunkter af dagen (f.eks. det ene om morgenen og det andet andet om aftenen).

Samtidig brug af topiske bennzoylperoxid-holdige præparater og topiske sulfonamid-holdige produkter kan medføre, at hud og ansigtshår midlertidigt ændrer farve (gul/orange).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Clinzoyl til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktions-/udviklingsstudier hos dyr med Clinzoyl. Der er begrænsede data fra monoterapi med clindamycin og benzoylperoxid til gravide kvinder. Data fra anvendelse af clindamycin i første trimester hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer ingen uønskede virkninger på graviditeten eller fostret/det nyfødte barns helbred.

Reproduktionsstudier hos rotter og mus, hvor der blev anvendt subkutane og orale doser af clindamycin, viste ingen evidens for nedsat fertilitet eller fosterskader på grund af clindamycin.

Clinzoyls sikkerhed hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Derfor bør der kun ordineres Clinzoyl til gravide kvinder efter en nøje risk/benefit-vurdering.

Amning

Der er ikke udført studier med brug af Clinzoyl i ammeperioden. Den perkutane absorption af clindamycin og benzoylperoxid er lav. Det vides dog ikke, om clindamycin eller benzoylperoxid udskilles i human mælk efter brug af Clinzoyl. Der er indberetninger om clindamycin i modermælken efter oral og parenteral administration af clindamycin. Derfor bør Clinzoyl kun anvendes i ammeperioden, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

For at undgå utilsigtet indtagelse hos spædbarnet bør gelen ikke påføres på brystområdet, hvis Clinzoyl anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende Clinzoyls indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger ved Clinzoyl er opsummeret nedenfor i kombination med yderligere bivirkninger, der er indberettet for de aktive stoffer (benzoylperoxid og clindamycin) enkeltvis. Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDra. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Allergiske reaktioner, herunder overfølsomhed og anafylaksi |
| **Nervesystemet\*** |  |  | Paræstesi |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  |  | Colitis (inklusive pseudomembranøs colitis), hæmoragisk diarré, diarré, mavesmerter |
| **Hud og subkutane væv\*** | Erytem, afskalning, tørhed *(sværhedsgraden er generelt rapporteret som ’mild’)* | Brændende fornemmelse | Dermatitis, pruritus, erytematøst udslæt, forværring af acne | Urticaria |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  |  | Reaktioner på administrationsstedet, herunder misfarvning af huden |

\*På administrationsstedet.. \*\*Baseret på indberetninger efter markedsføringen. Eftersom disse indberetninger stammer fra en population af ukendt størrelse og er forbundet med konfunderende faktorer, er det ikke muligt at estimere hyppigheden på pålidelig vis, men systemiske reaktioner ses dog sjældent.

Udover de bivirkninger, der er anført i tabellen ovenfor, blev der også rapporteret om lysfølsomhedsreaktioner på administrationsstedet med hyppigheden ’almindelig’ i de pivotale studier med topisk clindamycin 1 %/benzoylperoxid 3 % gel.

Udover ovennævnte bivirkninger blev der også rapporteret om hovedpine og smerter på administrationsstedet med hyppigheden ’almindelig’ i studier med topisk clindamycin alene.

*Lokal tolerabilitet*

I de fem kliniske studier med en gel indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid blev alle patienter vurderet for ansigstserytem, afskalning, brænden og tørhed på følgende skala: 0 = ingen, 1 = mild, 2 = moderat og 3 = svær. Procentdelen af patienter med symptomer før behandlingen (ved baseline) og under behandlingen var, som følger:

**Vurdering af lokal tolerabilitet hos de forsøgspersoner (N=397), der fik en gel indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid, i fase 3-studierne:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Før behandlingen (baseline)** | **Under behandlingen** |
|  | **Mild** | **Moderat** | **Svær** | **Mild** | **Moderat** | **Svær** |
| **Erytem** | 28 % | 3 % | 0 | 26 % | 5 % | 0 |
| **Afskalning** | 6 % | <1 % | 0 | 17 % | 2 % | 0 |
| **Brænden** | 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdreven påføring af Clinzoyl kan medføre svær irritation. I så tilfælde bør behandlingen afbrydes, indtil huden er helet.

Topisk påført benzoylperoxid absorberes normalt ikke i så store mængder, at det forårsager systemiske virkninger.

Overdreven topisk påføring af clindamycin kan resultere i absorption af så store mængder, at det medfører systemiske virkninger.

I tilfælde af utilsigtet indtagelse af Clinzoyl kan der ses de samme gastrointestinale bivirkninger som ved systemisk administreret clindamycin.

Der bør træffes hensigtsmæssige symptomatiske foranstaltninger til lindring af irritation som følge af overdosering.

Utilsigtet indtagelse bør behandles klinisk eller i henhold til anbefalingerne fra det nationale forgiftningscenter, hvor en sådant findes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Clindamycin, kombinationer. ATC-kode: D 10 AF 51.

Clindamycin er et lincosamid-antibiotikum med bakteriostatisk virkning mod Gram-positive aerober og et bredt udvalg af anaerobe bakterier. Lincosamider, såsom clindamycin, binder til underenhed 23S i det bakterielle ribosom og hæmmer de tidlige stadier af proteinsyntese. Clindamycins virkning er primært bakteriostatisk, selvom høje koncentrationer kan have langsom baktericid virkning mod følsomme stammer.

Clindamycinphosphat er inaktivt *in vitro*, men omdannes til antibakterielt aktivt clindamycin via hurtig *in vivo*-hydrolyse. Det er klinisk dokumenteret i komedoner fra acnepatienter, at clindamycin udøver tilstrækkelig virkning mod de fleste stammer af *Propionibacterium acnes.* *In vitro* hæmmer clindamycin alle testede *Propionibacterium acnes-*kulturer (MIC 0,4 mikrogram/ml). Der er set en reduktion i frie fedtsyrer på hudoverfladen fra cirka 14 % til 2 % efter påføring af clindamycin.

Benzoylperoxid har mild keratolytisk virkning mod komedoner på alle udviklingsstadier. Det er et oxyderende middel med baktericid virkning mod *Propionibacterium acnes*, som er den organisme, der er medvirkende til acne vulgaris. Det er desuden sebostatisk og modvirker derved den overproduktion af sebum, der ses i forbindelse med acne.

Clinzoyl har en kombination af milde keratolytiske og antibakterielle egenskaber, der især giver virkning mod betændte læsioner ved mild til moderat acne vulgaris.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter. Der bør indhentes lokale resistensoplysninger, særligt ved behandling af svære infektioner.

Tilføjelsen af benzoylperoxid reducerer risikoen for udvikling af organismer, der er resistente over for clindamycin.

Formuleringen med begge aktive stoffer i ét produkt er mere praktisk og med til at sikre compliance.

Klinisk virkning og sikkerhed

I fem randomiserede dobbeltblinde kliniske studier med 1.318 patienter med facial acne vulgaris med både inflammatoriske og non-inflammatoriske læsioner anvendte 396 patienter en gel indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid, 396  patienter anvendte benzoylperoxid, 349 patienter anvendte clindamycin, og 177 patienter anvendte et vehikel. Behandlingen blev påført en gang daglig i 11 uger, og patienterne blev vurderet og læsionerne talt efter uge 2, 5, 8 og 11.

Den gennemsnitlige procentvise reduktion i antallet af læsioner efter 11 uger er vist i nedenstående tabel.

**Gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af læsioner efter 11 uger i forhold til baseline**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 150****(n = 120)** | **Studie 151****(n = 273)** | **Studie 152****(n = 280)** | **Studie 156****(n = 287)** | **Studie 158\*****(n = 358)** |
| **Inflammatoriske læsioner** |
| Gel indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid | 65 | 56 | 42 | 57 | 52 |
| Benzoylperoxid | **36** | **37** | 32 | 57 | **41** |
| Clindamycin | **34** | **30** | 38 | **49** | **33** |
| Vehikel | **19** | **-0,4** | 29 | - | **29** |
| **Non-inflammatoriske læsioner** |
| Gel indeholdende10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid | 27 | 37 | 24 | 39 | 25 |
| Benzoylperoxid | 12 | 30 | 16 | **29** | 23 |
| Clindamycin | **-4** | **13** | **11** | **18** | 17 |
| Vehikel | **-9** | **-5** | 17 | - | -7 |
| **Læsioner i alt (inflammatoriske og non-inflammatoriske læsioner)** |
| Gel indeholdende10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid | 41 | 45 | 31 | 50 | 41 |
| Benzoylperoxid | 20 | 35 | 23 | 43 | 34 |
| Clindamycin | **11** | **22** | **22** | **33** | **26** |
| Vehikel | **1** | **-1** | **22** | **-** | **16** |

**\*Pivotalstudie.** Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med **fed skrift**.

Reduktionen i totale læsioner var signifikant større med gelen indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid end med clindamycin eller vehiklet i alle fem studier. Forbedringen var konsekvent større med gelen indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid end med benzoylperoxid, men forskellen opnåede ikke statistisk signifikans i de enkelte studier.

Ved inflammatoriske læsioner var gelen indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid signifikant bedre end monoterapi med clindamycin i fire ud af fem studier og signifikant bedre end monoterapi med benzoylperoxid i tre ud af fem studier. Ved non-inflammatoriske læsioner var gelen indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid signifikant bedre end clindamycin i fire ud af fem studier og viste en tendens til at være bedre end monoterapi med benzoylperoxid.

Den samlede forbedring af acne blev vurderet af lægen og var signifikant bedre med gelen indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid end med monoterapi med benzoylperoxid eller clindamyin i tre ud af fem studier.

Virkningen på inflammatoriske læsioner kunne ses efter 2 ugers behandling. Virkningen på non-inflammatoriske læsioner var mere variabel og kunne som regel ses efter 2-5 ugers behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I et studie med maksimeret perkutan absorption var det gennemsnitlige plasmaniveau af clindamycin over en fire-ugers doseringsperiode med en gel indeholdende 10 mg/g clindamycin og 50 mg/g benzoylperoxid negligeabel (0,043 % af den påførte dosis).

Tilstedeværelsen af benzoylperoxid i formuleringen havde ingen indvirkning på den perkutane absorption af clindamycin.

Studier med radioaktivt mærket stof viste, at benzoylperoxid kun kan absorberes via huden efter omdannelse til benzoesyre. Benzoesyre konjugeres primært til hippursyre, som udskilles via nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Clindamycin og benzoylperoxid

I et toårigt karcinogenicitetsstudie hos mus med topisk administration af clindamycin og benzoylperoxid blev der ikke set tegn på en øget karcinogen risiko sammenlignet med kontrolgruppen.

I et foto-co-karcinogenicitetsstudie hos mus blev der set en let reduktion i den gennemsnitlige tid til tumordannelse i forhold til kontrolgruppen efter samtidig eksponering for clindamycin og benzoylperoxid og simuleret sollys. Den kliniske relevans af observationerne i dette studie er ikke kendt.

I studier af den dermale toksicitet efter gentagne doser clindamycin og benzoylperoxid hos to arter i op til 90 dage viste ingen toksiske virkninger bortset fra let lokal irritation.

I et studie af øjenirritation medførte clindamycin og benzoylperoxid kun meget let irritation.

Benzoylperoxid

I toksicitetsstudier hos dyr var benzoylperoxid veltolereret ved topisk administration.

Selvom det er påvist, at høje doser af benzoylperoxid inducerer brud på DNA-strenge, tyder de tilgængelige data fra andre mutagenicitetsstudier, karcinogenicitetsstudier og et foto-co-karcinogenicitetsstudie på, at benzoylperoxid hverken er karcinogent eller fotokarcinogent.

Benzoylperoxid havde bivirkninger på ungernes udvikling hos Sprague-Dawley-rotter med en høj forekomst af lav fødselsvægt ved dosisniveauet 1.000 mg/kg. NOAEL for udviklingstoksicitet blev fastlagt til 500 mg/kg/dag. Det er påvist, at benzoylperoxid har embryotoksiske virkninger på embryoer hos kyllinger af White Leghorn-racen. ED50 for mortalitet og misdannelser var 0,27 μM/æg. Dosis-respons-kurven over tidlig embryodød var flad for de tre højeste afprøvede doser (0,42; 0,83 og 1,7 μM/æg), hvilket tyder på penetrationsmætning.

Clindamycin

I *in vitro-* og *in vivo-*studier af clindamycin blev der ikke set noget mutagent potentiale. Der er ikke udført langvarige studier af clindamycins tumorigene potentiale. Non-kliniske data viser i øvrigt ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Carbomer

Dimeticon (E900)

Dinatriumedetat

Glycerol (E422)

Kolloid silica

Poloxamer 182

Renset vand

Natriumhydroxid (E524)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter anbrud: 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Efter anbrud: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Indvendigt lakeret aluminiumstube med membranforsegling og skruelåg af polypropylen, i en æske.

Pakningsstørrelser: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 og 70 gram.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aspire Pharma (Malta) Limited

Notabile Gardens, No. 2, Level 3

Trident Park

Mdina Road, Central Business District,

Birkirkara CBD2010

Malta

**Repræsentant**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64500

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. januar 2025