

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clindamycin/Benzoylperoxid AL 10 mg/g + 50 mg/g Gel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Gel enthält 10 mg Clindamycin (als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat) und 50 mg Benzoylperoxid (als wasserhaltiges Benzoylperoxid (enthält 70,0 bis 77,0% Benzoylperoxid)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel

Weißes bis weißliches Gel ohne Klumpen und Fremdpartikel.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Clindamycin/Benzoylperoxid AL wird angewendet zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, insbesondere mit entzündlichen Läsionen, bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Offizielle Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte einmal täglich abends auf das gesamte betroffene Hautareal aufgetragen werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine übermäßige Anwendung das Behandlungsergebnis nicht verbessert, sondern das Risiko von Hautirritationen erhöhen kann. Wenn eine übermäßige Trockenheit oder Abschälen der Haut auftritt, sollten die Patienten die Anwendungshäufigkeit reduzieren oder die Behandlung zeitweise aussetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Auswirkung auf entzündliche und nicht entzündliche Läsionen kann frühestens nach 2–5 Behandlungswochen beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindamycin/Benzoylperoxid bezüglich Akne vulgaris wurde in klinischen Studien nicht über einen Zeitraum länger als 12 Wochen untersucht. Die Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte eine Dauer von 12 Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindamycin/Benzoylperoxid AL ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen, deshalb wird die Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Keine speziellen Anwendungshinweise.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte nach dem behutsamen Waschen mit einem milden Reinigungsmittel und dem vollständigen Abtrocknen in einem dünnen Film aufgetragen werden. Zieht das Gel nicht leicht in die Haut ein, wurde zu viel angewendet.

Nach der Anwendung sollten die Hände gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clindamycin/Benzoylperoxid AL darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen

- Clindamycin,
- Lincomycin,
- Benzoylperoxid,
- einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt mit Mund, Augen, Lippen, anderen Schleimhäuten sowie irritierter oder abgeschürfter Haut sollte vermieden werden. Die Anwendung auf empfindlichen Hautarealen sollte vorsichtig erfolgen. Bei versehentlichem Kontakt ist mit reichlich Wasser zu spülen.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer örtlich begrenzten Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiert Kollitis nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte bei Neurodermitikern mit Vorsicht angewendet werden, da eine weitere Austrocknung der Haut auftreten kann.

Während der ersten Behandlungswochen wird bei den meisten Patienten vermehrte Abschälen und vermehrte Rötung der Haut auftreten. Abhängig vom Schweregrad dieser Nebenwirkungen können die Patienten eine nicht komedogene Feuchtigkeitscreme anwenden, vorübergehend die Häufigkeit der Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL reduzieren oder unterbrechen. Die Wirksamkeit wurde jedoch bei einer Häufigkeit der Anwendung von weniger als einmal am Tag nicht nachgewiesen.

Eine gleichzeitige Anwendung anderer topischer Aknemittel sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine kumulative Hautreizung auftreten kann, die in manchen Fällen schwer ist, speziell beim Gebrauch von Mitteln mit schälender, abschuppender oder abrasiver Wirkung.

Falls schwere lokale Reizungen (z.B. schwere Erytheme, starke Trockenheit und starker Juckreiz, starkes Stechen oder Brennen der Haut) auftreten, sollte die Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL ausgesetzt werden.

Da Benzoylperoxid eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht auslösen kann, sollten Solarien gemieden und die absichtliche oder ausgedehnte Exposition gegenüber der Sonne sollte vermieden oder minimiert werden. Falls die Exposition gegenüber starkem Sonnenlicht nicht vermieden werden kann, sind die Patienten auf den Gebrauch eines Sonnenschutzmittels oder das Tragen schützender Kleidung hinzuweisen.

Falls ein Patient unter Sonnenbrand leidet, sollte dieser vor der Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL abgeklungen sein.

Bei länger andauernder oder ausgeprägter Diarrhö oder wenn der Patient/die Patientin unter abdominalen Krämpfen leidet, sollte die Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL sofort abgebrochen werden, da die Symptome auf eine Antibiotika-assoziierte Kolitis hindeuten könnten. Geeignete diagnostische Verfahren, wie die Bestimmung von *Clostridium difficile* und Toxin und – wenn nötig – eine Koloskopie, sollten durchgeführt werden sowie Behandlungsoptionen für eine Kolitis erwogen werden.

Das Arzneimittel kann Haare oder farbige Textilien bleichen. Der Kontakt mit Haaren, Geweben, Möbeln oder Teppichen sollte vermieden werden.

Resistenz gegen Clindamycin

Patienten mit einer aktuellen Vorgeschichte einer Behandlung mit systemischem oder topischem Clindamycin oder Erythromycin besitzen mit höherer Wahrscheinlichkeit Keime mit bereits vorhandenen antimikrobiellen Resistenzen. Dies gilt für *Propionibacterium acnes* und die kommensale Flora (siehe Abschnitt 5.1).

Kreuzresistenz

Es besteht die Möglichkeit einer Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika wie Lincomycin und Erythromycin, sofern diese in der antibiotischen Monotherapie verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Clindamycin/Benzoylperoxid AL durchgeführt worden.

Die gleichzeitige Anwendung topischer Antibiotika, medizinischer oder abrasiver Seifen und Waschlotionen, Seifen und Kosmetika mit stark austrocknendem Effekt und von Produkten mit hohen Konzentrationen an Alkohol und/oder Adstringentien sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine kumulativ irritierende Wirkung auftreten kann.

Aufgrund eines möglichen Antagonismus gegenüber dem Bestandteil Clindamycin sollte Clindamycin/Benzoylperoxid AL nicht gleichzeitig mit Erythromycin-haltigen Arzneimitteln angewendet werden.

Clindamycin hat neuromuskulär blockierende Eigenschaften gezeigt, die die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken können. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL und Tretinoin, Isotretinoin oder Tazaroten sollte vermieden werden, da Benzoylperoxid deren Wirksamkeit reduzieren und die Irritation erhöhen kann. Wenn eine gleichzeitige Therapie notwendig ist, sollten die Arzneimittel zu verschiedenen Tageszeiten angewendet werden (z.B. das eine morgens und das andere abends).

Die gleichzeitige Anwendung von topischen Benzoylperoxid-haltigen Arzneimitteln und

Clindamycin/Benzoylperoxid AL 10 mg/g + 50 mg/g Gel

ALIUD PHARMA

topischen Sulfonamid-haltigen Arzneimitteln kann eine vorübergehende Änderung der Farbe von Haut und Gesichtsbehaarung hervorrufen (gelb/orange).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid bei Schwangeren. Tierexperimentelle Reproduktions-/Entwicklungs-Studien sind mit Clindamycin und Benzoylperoxid nicht durchgeführt worden. Es gibt begrenzte Daten über die getrennte Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid bei Schwangeren. Daten von einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die im ersten Trimester Clindamycin exponiert waren, ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen des Clindamycins auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen.

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen mit subkutaner bzw. oraler Gabe von Clindamycin ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Fötus.

Die Sicherheit von Clindamycin und Benzoylperoxid ist in der Schwangerschaft beim Menschen nicht nachgewiesen. Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte daher schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verschrieben werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid während der Stillzeit wurde bisher nicht erforscht. Die perkutane Resorption von Clindamycin und Benzoylperoxid ist jedoch niedrig; es ist nicht bekannt, ob Clindamycin oder Benzoylperoxid nach der Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL in die Muttermilch übergehen. Es wurde berichtet, dass Clindamycin nach oraler bzw. parenteraler Anwendung in die Muttermilch gelangt. Daher sollte Clindamycin/Benzoylperoxid AL während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen der Therapie für die Mutter

das potenzielle Risiko für den Säugling rechtfertigt.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL sollte während der Stillzeit nicht im Bereich der Brüste angewendet werden, um eine versehentliche Einnahme durch den Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Informationen über die Auswirkung von Clindamycin und Benzoylperoxid auf die Fertilität von Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen für Clindamycin/Benzoylperoxid als Kombinationspräparat zusammengefasst, einschließlich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei den einzeln angewendeten topischen Wirkstoffen Benzoylperoxid oder Clindamycin berichtet worden sind. Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Neben den in der Tabelle berichteten Nebenwirkungen, wurde in der zulassungsrelevanten Studie mit topischem Clindamycin 1%/Benzoylperoxid 3% Gel auch über eine häufige Photosensitivität am Anwendungs-ort berichtet.

Zusätzlich zu den oben berichteten Nebenwirkungen wurde in ausschließlich mit topischem Clindamycin durchgeführten Studien häufig von Kopfschmerzen und Schmerzen am Anwendungsort berichtet.

Lokale Verträglichkeit

In den fünf klinischen Studien mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel wurden alle Patienten für die Symptome Gesichtserythrem, Abschälen der Haut,

Brennen und Trockenheit auf der folgenden Skala eingestuft: 0 = nicht aufgetreten, 1 = mild, 2 = moderat und 3 = schwer. Der Anteil der Patienten, die Symptome vor der Behandlung (bei Studienbeginn) und während der Behandlung aufwiesen, war wie folgt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die übermäßige Anwendung von Clindamycin/Benzoylperoxid AL kann eine schwere Irritation hervorrufen. In diesem Fall sollte die Anwendung vorübergehend abgebrochen werden, bis eine Erholung eingetreten ist.

Topisch angewendetes Benzoylperoxid wird generell nicht in ausreichenden Mengen resorbiert, um systemische Effekte zu verursachen.

Eine übermäßige Anwendung von topisch angewandtem Clindamycin kann zu einer Resorption in solchen Mengen führen, die dazu ausreichen, systemische Effekte zu verursachen.

Im Fall einer versehentlichen Einnahme von Clindamycin/Benzoylperoxid AL können im Gastrointestinaltrakt ähnliche Nebenwirkungen wie bei der systemischen Anwendung von Clindamycin beobachtet werden.

Entsprechende symptomatische Maßnahmen sollten ergriffen werden, um eine Lin-

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt **
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit und Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems *			Parästhesie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Colitis (inklusive pseudomembranöse Colitis), hämorrhagische Diarrhoe, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes *	Erythem, Schälen der Haut, Austrocknen der Haut (im Allgemeinen „mild“ ausgeprägt)	Brennendes Hautgefühl	Dermatitis, Juckreiz, erythematischer Hautausschlag, Verschlechterung der Akne	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Reaktion am Verabreichungsort (einschließlich Hautverfärbungen)

* Am Anwendungsort.

** Basierend auf Berichten nach Markteinführung. Da diese Berichte sich auf eine Gruppe unbekannter Größe beziehen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit jedoch nicht möglich; systemische Reaktionen sind selten.

Bewertung der lokalen Verträglichkeit für Patienten (N = 397) in der Gruppe mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel während der Phase-3-Studien:

	Vor Behandlung (Studienbeginn)			Während der Behandlung		
	Mild	Mäßig	Schwer	Mild	Mäßig	Schwer
Erytheme	28%/	3%/	0	26%/	5%/	0
Schälen der Haut	6%/	< 1%/	0	17%/	2%/	0
Brennen	3%/	< 1%/	0	5%/	< 1%/	0
Austrocknen der Haut	6%/	< 1%/	0	15%/	1%/	0

derung der durch übermäßige Anwendung ausgelösten Reizung zu erreichen.

Die Behandlung der versehentlichen Einnahme sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Gifteinformationszentralen, durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Clindamycin, Kombinationen
ATC-Code: D10AF51

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen Gram-positive Aerobier und eine große Anzahl von anaeroben Bakterien. Lincosamide wie z.B. Clindamycin binden an die 23S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und hemmen die frühen Stadien der Proteinsynthese. Clindamycin wirkt hauptsächlich bakteriostatisch. In höheren Konzentrationen kann es auch zu einer leicht bakteriziden Wirkung auf empfindliche Bakterienstämme kommen.

Während Clindamycinphosphat *in vitro* inaktiv ist, spaltet die rasche *In-vivo*-Hydrolyse diesen Bestandteil in das antibakteriell wirksame Clindamycin. Die Wirksamkeit von Clindamycin wurde klinisch in Komedonen von Aknepatienten nachgewiesen. Dabei war Clindamycin ausreichend wirksam gegen die meisten Stämme von *Propionibacterium acnes*. *In vitro* hemmte Clindamycin die Vermehrung aller getesteten *Propionibacterium acnes*-Kulturen (MHK 0,4 µg/ml). Nach Anwendung von Clindamycin wurden die freien Fettsäuren auf der Hautoberfläche von etwa 14% auf 2% reduziert.

Benzoylperoxid wirkt leicht keratolytisch gegen Komedonen in allen Stadien ihrer Entwicklung. Es ist ein oxidierendes Mittel mit bakterizider Wirkung gegen *Propionibacterium acnes*, dem an Akne vulgaris beteiligten Organismus. Weiterhin wirkt es sebostatisch und unterbindet so die mit Akne assoziierte exzessive Talgproduktion.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL umfasst eine Kombination von milden keratolytischen und antibakteriellen Eigenschaften und ist daher besonders wirksam gegen die entzündlichen Läsionen bei leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris.

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen.

Die Anwesenheit von Benzoylperoxid reduziert die Möglichkeit des Entstehens Clindamycin-resistenter Organismen.

Die Kombination beider Wirkstoffe in einem Arzneimittel ist zweckmäßiger und sichert die Patienten-Compliance.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In fünf randomisierten klinischen Doppelblind-Studien wurden von 1.318 Patienten mit Akne vulgaris im Gesichtsbereich mit entzündlichen und nicht entzündlichen Läsionen 396 mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel, 396 mit Benzoylperoxid, 349 mit Clindamycin und 177 nur mit dem Vehikel (Placebo) behandelt.

Die Behandlung erfolgte einmal täglich über einen Zeitraum von 11 Wochen. Die Behandlungsergebnisse der Patienten wurden in Woche 2, 5, 8 und 11 ausgewertet. Gleichzeitig wurden die Läsionen gezählt.

Die untenstehende Tabelle zeigt die durchschnittliche Verringerung in der Anzahl der Läsionen nach 11 Wochen.

Die Verringerung der Gesamtanzahl der Läsionen war mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel in allen fünf Studien signifikant größer als mit Clindamycin allein oder dem Vehikel (Placebo). Die Reduktion der Läsionen durch Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel war durchgehend größer als mit Benzoylperoxid allein, allerdings ohne statistische Signifikanz in den einzelnen Studien.

Gegen entzündliche Läsionen erwies sich Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel im Vergleich zur Monotherapie mit Clindamycin in vier von fünf Studien und zur Monotherapie mit Benzoylperoxid in drei von fünf Studien als signifikant überlegen. Gegen nicht entzündliche Läsionen wirkte Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel in vier von fünf Studien signifikant besser als Clindamycin und zeigte auch eine Tendenz der Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Benzoylperoxid.

Die Gesamtbesserung der Akne wurde vom Arzt beurteilt und war bei Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel im Vergleich zur Monotherapie mit Benzoylperoxid oder Clindamycin jeweils in drei von fünf Studien signifikant besser.

Eine Auswirkung auf die entzündlichen Läsionen war ab der zweiten Behandlungswoche sichtbar. Die Auswirkung auf die nicht entzündlichen Läsionen war variabler mit einer sichtbaren Wirksamkeit nach 2–5 Behandlungswochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie zur maximalen perkutanen Resorption waren die durchschnittlichen Clindamycin-Plasmawerte während einer

Durchschnittliche prozentuale Verringerung der Anzahl von Läsionen nach 11 Wochen, im Vergleich zur Basislinie

	Studie 150 (n = 120)	Studie 151 (n = 273)	Studie 152 (n = 280)	Studie 156 (n = 287)	Studie 158* (n = 358)
Entzündliche Läsionen					
Gel mit 10 mg/g Clindamycin und 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
Nicht entzündliche Läsionen					
Gel mit 10 mg/g Clindamycin und 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
Alle Läsionen (entzündliche plus nicht entzündliche Läsionen)					
Gel mit 10 mg/g Clindamycin und 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

* **Pivotal Studie.** Statistisch signifikante Unterschiede sind durch **Fettdruck** hervorgehoben.

Clindamycin/Benzoylperoxid AL 10 mg/g + 50 mg/g Gel

ALIUD PHARMA

vierwöchigen Behandlung mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel vernachlässigbar gering (0,043% der applizierten Dosis).

Die Anwesenheit von Benzoylperoxid in der Zubereitung hatte keine Auswirkungen auf die perkutane Resorption von Clindamycin.

Studien mit radioaktiv markierter Substanz haben gezeigt, dass eine Resorption von Benzoylperoxid durch die Haut nur nach Umwandlung in Benzoesäure erfolgt. Benzoesäure wird hauptsächlich zu Hippursäure konjugiert, die dann über die Nieren ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Clindamycin und Benzoylperoxid

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie mit Mäusen ergab die topische Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Hinweise auf eine Erhöhung des Karzinogenitätsrisikos.

In einer Photo-Co-Karzinogenitätsstudie mit Mäusen wurde nach Exposition mit Clindamycin und Benzoylperoxid und künstlichem Licht im Vergleich zur Kontrollgruppe eine minimale Reduktion der durchschnittlichen Zeit bis zur Tumorbildung beobachtet. Die klinische Relevanz des Befundes dieser Studie ist unbekannt.

Toxizitätsstudien ergaben nach wiederholter dermaler Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid an zwei verschiedenen Spezies über 90 Tage keine toxischen Wirkungen, abgesehen von geringen lokalen Hautreizungen.

Eine Augen-Irritationsstudie zeigte, dass Clindamycin und Benzoylperoxid nur sehr leicht irritativ wirkte.

Benzoylperoxid

Bei Toxizitätsstudien am Tier erwies sich Benzoylperoxid bei topischer Applikation als gut verträglich.

Obgleich nachgewiesen wurde, dass durch hohe Benzoylperoxid-Dosen DNA-Strangbrüche induziert wurden, zeigen die vorhandenen Daten anderer Mutagenitätsstudien und Karzinogenitätsstudien sowie eine Studie der Photo-Co-Karzinogenität, dass Benzoylperoxid kein Karzinogen oder Photo-Karzinogen darstellt.

Benzoylperoxid hatte negative Auswirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere von Sprague-Dawley-Ratten, mit einer hohen Zwergwuchsrate bei einer Dosis von 1.000 mg/kg. Der NOAEL-Wert für Entwicklungstoxizität wurde auf 500 mg/kg/Tag festgelegt. Embryotoxische Wirkungen von Benzoylperoxid auf Embryonen von Weißen Leghorn-Hühnern wurden mit der Luft-Kammer-Methode nachgewiesen. Der ED₅₀ für Sterblichkeit und Missbildungen war 0,27 µM/Ei. Die Dosis-Wirkungs-Kurve der frühen embryonalen Todesfälle war für die drei höchsten verabreichten Dosen flach (0,42, 0,83, 1,7 µM/Ei), was auf eine Sättigung der Penetration hindeutet.

Clindamycin

In-vitro- und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Clindamycin kein mutagenes Potenzial besitzt. Langzeitstudien an Tieren zum karzino-

genen Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt. Andererseits deuten präklinische Daten aus den üblichen Studien zur Toxizität nach einmaliger und mehrmaliger Verabreichung sowie zur Reproduktionstoxizität auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980
Dimeticon (100) (E 900)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Glycerol (E 422)
Siliciumdioxid-Hydrat
Poloxamer 182
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid (E 524)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Originalverpackung:
18 Monate

Haltbarkeit des Arzneimittels nach Anbruch:
2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Innen lackierte, membranversiegelte Tube aus Aluminium mit einem Polypropylen-Schraubdeckel, verpackt in einem Umkarton.

Packungsgrößen: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 und 70 Gramm.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

7008873.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

15. Juni 2023

10. Stand der Information

August 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin