

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clienzo 10 mg/g + 30 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält:
10 mg Clindamycin als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
30 mg Benzoylperoxid als wasserhaltiges Benzoylperoxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
Weißes bis leicht gelbliches homogenes Gel mit sichtbaren Feinpartikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clienzo 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)

Clienzo wird einmal täglich abends auf das gesamte betroffene Hautareal aufgetragen.

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).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindamycin 10 mg/g und Benzoylperoxid 30 mg/g Gel bezüglich Akne vulgaris wurde in klinischen Studien nicht über einen Zeitraum länger als 12 Wochen untersucht. Die Anwendung von Clienzo sollte eine Dauer von 12 Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindamycin 10 mg/g und Benzoylperoxid 30 mg/g Gel ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen, deshalb wird die Anwendung von Clienzo in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Keine speziellen Anwendungshinweise.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Clienzo wird dünn auf die Haut aufgetragen, die vorher sanft mit einem milden Reinigungsprodukt gereinigt und vollständig trocken ist. Zieht das Gel nicht in die Haut ein, wurde zu viel angewendet.

Nach der Anwendung sollten die Hände gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Clindamycin und/oder Benzoylperoxid), Lincomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt mit Augen, Mund, Lippen, anderen Schleimhäuten sowie irritierter oder abgeschürfter Haut sollte vermieden werden. Auf empfindlichen Hautarealen vorsichtig anwenden. Im Falle des versehentlichen Kontaktes mit reichlich Wasser abspülen.

Clienzo sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer örtlich begrenzten Enteritis, Kolitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiierter Kolitis nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clienzo sollte bei Neurodermitikern mit Vorsicht angewendet werden, da eine weitere Austrocknung der Haut auftreten kann.

Während der ersten Behandlungswochen wird bei den meisten Patienten vermehrtes 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 Clienzo 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 Juckreiz, starkes Stechen oder Brennen der Haut) auftreten, sollte die Anwendung von Clienzo ausgesetzt werden.

Da Benzoylperoxid eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht auslösen kann, sollten Solarien gemieden und die ausgedehnte Exposition gegenüber der Sonne vermieden oder begrenzt 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 Clienzo abgeklungen sein.

Bei länger andauernder oder ausgeprägter Diarrhö, oder wenn der Patient/die Patientin unter abdominalen Krämpfen leidet, sollte die Anwendung von Clienzo 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, 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 zu Clindamycin

Bei Patienten, die in der jüngeren Vergangenheit Clindamycin oder Erythromycin systemisch oder topisch angewendet haben, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie bereits eine antimikrobielle Resistenz gegen *Propionibacterium acnes* und eine Kommensalfloora aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Kreuzresistenzen

Bei der Monotherapie mit Antibiotika kann eine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika wie Lincomycin und Erythromycin auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel 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 Wirkstoff Clindamycin sollte Clienzo nicht gleichzeitig mit Erythromycin-haltigen Arzneimitteln angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Clienzo 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 topischen Sulfonamid-haltigen Arzneimitteln kann eine vorübergehende Änderung der Haut- und Haarfarbe hervorrufen (gelb/orange).

CLIENZO® 10 mg/g + 30 mg/g Gel

INFECTOPHARM

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Clindamycin + wasserfreies Benzoylperoxid bei Schwangeren. Tierexperimentelle Reproduktions-/Entwicklungs-Studien sind mit Clindamycin + wasserfreies Benzoylperoxid oder Benzoylperoxid nicht durchgeführt worden. Es gibt begrenzte Daten über die getrennte Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid allein 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 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 + wasserfreies Benzoylperoxid ist in der Schwangerschaft beim Menschen nicht nachgewiesen. Clenzo sollte daher schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-/ Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verschrieben werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Clindamycin + wasserfreies 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 Clenzo in die Muttermilch übergehen. Es wurde berichtet, dass Clindamycin nach oraler bzw. parenteraler Anwendung in die Muttermilch gelangt. Daher sollte Clenzo während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen der Therapie für die Mutter das potenzielle Risiko für den Säugling rechtfertigt.

Clenzo 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 + wasserfreies 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 folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen für ein Gel mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g als Kombinationspräparat zusammengefasst, einschließlich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei den einzeln angewendeten topischen Wirkstoffen Benzoylperoxid oder Clindamycin berichtet worden sind.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Klassen und Häufigkeiten entsprechend MedDRA-Systemorganklassen eingeteilt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich ³	Nicht bekannt ²
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen einschließlich Hypersensibilität und Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen ⁴	Parästhesie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Kolitis (einschließlich pseudomembranöse Kolitis), hämorrhagische Diarrhö, Diarrhö, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes¹	Juckreiz, brennendes Gefühl, Trockenheit, Erythem, Schälen der Haut (Der Schweregrad wird im Allgemeinen als „leicht“ angegeben. Die Häufigkeit bezieht sich auf Daten aus angeforderten Verträglichkeitsbewertungen während der klinischen Studie)	Dermatitis, Photosensibilisierungsreaktion	Erythematöser Hautausschlag, Verschlechterung der Akne	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Applikationsstelle ⁴		Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Hautverfärbungen)

¹ Am Anwendungsort

² Basierend auf Berichten nach Markteinführung mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel. 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.

³ Berichtet aus Studien, die mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel durchgeführt wurden.

⁴ Berichtet aus Studien, die mit topischem Clindamycin 10 mg/g Schaum durchgeführt wurden.

Lokale Verträglichkeit

Während der klinischen Zulassungsstudie mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel, wurden die Patienten auf lokale Hautanzeichen und -symptome wie Erythem, Trockenheit, Schälen, Juckreiz und Brennen/Stechen bewertet. Der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Symptome vor der Behandlung, während der Behandlung und in Woche 12 auftraten, ist in den beiden folgenden Tabellen aufgeführt:

Prozentsatz der Probanden in der Gruppe mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (N=327) mit Symptomen wie Brennen/Stechen und Juckreiz (nach Patientenbewertung)

	Vor Behandlung (Studienbeginn)			Maximum während der Behandlung			Ende der Behandlung (Woche 12)		
	Leicht	Mäßig	Schwer	Leicht	Mäßig	Schwer	Leicht	Mäßig	Schwer
Brennen/Stechen	15 %	4 %	0	20 %	6 %	1 %	8 %	2 %	< 1 %
Juckreiz	28 %	6 %	1 %	29 %	9 %	1 %	17 %	2 %	0

Prozentsatz der Probanden in der Gruppe mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (N=327) mit Anzeichen von Trockenheit, Erythem und Schälen (nach Beurteilung des Prüfarztes)

	Vor Behandlung (Studienbeginn)				Maximum während der Behandlung				Ende der Behandlung (Woche 12)			
	Leicht	Mild	Mäßig	Schwer	Leicht	Mild	Mäßig	Schwer	Leicht	Mild	Mäßig	Schwer
Trockenheit	15 %	2 %	1 %	0	24 %	7 %	2 %	0	9 %	1 %	1 %	0
Rötungen	19 %	11 %	5 %	0	26 %	13 %	5 %	< 1 %	19 %	4 %	2 %	0
Schälen	10 %	2 %	0	0	17 %	3 %	1 %	0	4 %	< 1 %	0	0

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 Clenzo 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 Clenzo können im Gastrointestinaltrakt ähnliche Nebenwirkungen wie bei der systemischen Anwendung von Clindamycin beobachtet werden.

Entsprechende symptomatische Maßnahmen sollten ergriffen werden, um eine Linderung der durch übermäßige Anwendung ausgelösten Reizung zu erreichen.

Bei versehentlichem Verschlucken sollte die Behandlung klinisch oder gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen, sofern diese verfügbar ist.

rizider Wirkung gegen *Propionibacterium acnes*, dem an Akne vulgaris beteiligten Organismus. Weiterhin wirkt es sebostatisch und unterbindet so die mit Akne assoziierte exzessive Talgproduktion.

Clenzo 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 Arten geographisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen.

Die Anwesenheit von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g reduziert die Möglichkeit des Entstehens Clindamycin-resistenter Organismen. Dies wurde nicht erforscht mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel.

Die Kombination beider Wirkstoffe in einem Arzneimittel ist zweckmäßiger und sichert die Therapieerhaltung der Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel, einmal täglich aufgetragen, wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Phase-II-Studie in 1315 Probanden mit Akne vulgaris, im Alter von 12 bis 45 Jahren untersucht. Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel wurde verglichen mit Clindamycin 1 % in Vehikalgel, Benzoylperoxid 3 % in Vehikalgel und Vehikalgel allein. Als primäres Maß für die Wirksamkeit wurde die Schwere der Akne anhand der Läsionsanzahl und der 6-Punkte-Skala des Investigator's Static Global Assessment (ISGA) bewertet. Folgende ISGA-Skala wurde in der klinischen Studie verwendet:

Grade/Score	Description
0	Klare Haut ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen.
1	Nahezu klar: seltene, nicht entzündliche Läsionen mit nicht mehr als seltenen Papeln.
2	Leichter Schweregrad: mehr als Grad 1, einige nicht entzündliche Läsionen mit nicht mehr als einigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln/Pusteln, keine knotigen Läsionen).
3	Mäßiger Schweregrad: mehr als Grad 2, viele nicht entzündliche Läsionen und möglicherweise einige entzündliche Läsionen, aber nicht mehr als eine kleine knotige Läsion.
4	Schwer: mehr als Grad 3, bis zu vielen nicht entzündlichen und entzündlichen Läsionen, aber nicht mehr als einige knotige Läsionen.
5	Sehr schwer: viele nicht entzündliche und entzündliche Läsionen und mehr als ein paar knotige Läsionen. Kann zystische Läsionen aufweisen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknemittel; Antiinfektiva zur Behandlung der Akne
ATC-Code: D10AF51

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen grampositive 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. Die Wirkung von Clindamycin ist überwiegend bakteriostatisch, obwohl hohe Konzentrationen bei empfindlichen Stämmen langsam bakterientötend wirken können.

Während Clindamycin-2-dihydrogenphosphat 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 bakte-

CLIENZO[®] 10 mg/g + 30 mg/g Gel

INFECTOPHARM

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 20,4 Jahren, 60 % waren weiblich und 79 % waren Kaukasier. Bei Studienbeginn betrug die durchschnittliche Anzahl der Akneläsionen pro Proband insgesamt 72, davon 45,3 nicht entzündliche und 26,6 entzündliche Läsionen. Die Mehrheit der Probanden (62 %) wies zu Studienbeginn einen ISGA-Score von 3 (Bereich 2 bis 4) auf. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 12 sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Score von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in Woche 12 im Vergleich zu Clindamycin-Gel (P<0,001), Benzoylperoxid-Gel (P=0,003) und Vehikelgel (P<0,001) hatte.

Andere Endpunkte

Bei der Bewertung anderer Endpunkte war eine Verbesserung gegenüber Vehikelgel oder Clindamycin-Gel bei entzündlichen und nicht-entzündlichen Läsionen ab der zweiten Be-

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Clindamycin und Benzoylperoxid

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie mit Mäusen ergab die topische Anwendung von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Hinweise auf eine Erhöhung des Karzinogenitätsrisikos.

In einer Photo-Co-Karzinogenitätsstudie mit

Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 12

	Clindamycin 1 % / Benzoylperoxid 3 % Gel (N=327)	Clindamycin 1 % Gel (N=328)	Benzoylperoxid 3 % Gel (N=328)	Vehikelgel (N=332)
Entzündliche Läsionen				
Mittlere absolute Reduzierung*	18.2	15.6	16.8	13.1
Mittlere prozentuale Reduzierung	68.9 %	58.1 %	61.8 %	48.8 %
Nichtentzündliche Läsionen				
Mittlere absolute Reduzierung*	24.8	19.8	22.2	14.8
Mittlere prozentuale Reduzierung	53.9 %	43.3 %	50.8 %	34.0 %
Gesamtläsionen				
Mittlere absolute Reduzierung*	43.0	35.5	39.0	27.8
Mittlere prozentuale Reduzierung	59.8 %	49.2 %	55.5 %	40.4 %
Gesamtbewertung des Prüfarztes				
Prozentsatz der Probanden mit einer Verbesserung der ISGA um mindestens 2 Stufen vom Ausgangswert bis Woche 12*	39 %	25 %	30 %	18 %
Prozentsatz der Probanden mit einer ISGA von klarer oder fast klarer Haut in Woche 12	45 %	28 %	35 %	24 %

* Primäre Endpunkte. Statistisch signifikante Unterschiede zu Clindamycin 1 % / Benzoylperoxid 3 % Gel sind **fett** hervorgehoben.

Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel war der Behandlung mit Clindamycin 1 % Gel, Benzoylperoxid 3 % Gel und Vehikelgel bei den Probanden überlegen, die eine Verbesserung der ISGA um mindestens 2 Stufen aufwiesen. Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel war der Behandlung mit Clindamycin-Gel und Vehikelgel in der absoluten Reduzierung der entzündlichen, der nicht-entzündlichen und der gesamten Läsionen überlegen, sowie Benzoylperoxid 3 % Gel in der absoluten Reduzierung der entzündlichen und der gesamten Läsionen überlegen.

Sekundäre Endpunkte zeigten, dass die prozentuale Verringerung der Anzahl aller Läsionen vom Ausgangswert bis zur Woche 12 für Clindamycin 1 %/ Benzoylperoxid 3 % Gel besser war als für Clindamycin 1 % Gel und Vehikelgel und die prozentuale Verringerung der entzündlichen Läsionen besser als für Benzoylperoxid 3 % Gel. Der Prozentsatz der Probanden mit einem ISGA-Score von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in Woche 12 war für Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel im Vergleich zu seinen aktiven Bestandteilen und dem Vehikelgel signifikant größer.

In einer separaten Analyse der Daten wurde festgestellt, dass ein größerer Anteil der Probanden in der Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel-Gruppe eine 2-stufige Verbesserung der ISGA vom Studienstart bis zur Woche 12 zusammen mit einem ISGA-

handlungswoche erkennbar (P<0,05). Die Anzahl der Läsionen nahm während der gesamten 12-wöchigen Studiendauer weiter ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer offenen Studie mit 24 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Akne vulgaris wurden etwa 4 Gramm Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel einmal täglich für 5 Tage auf das Gesicht, obere Brust, oberer Rücken und Schultern aufgetragen. Der geometrische Mittelwert der maximalen Clindamycin-Plasmaexposition (C_{max}) an Tag 5 betrug 0,961 ng/ml mit einer AUC_∞ von 12,9 ng*hr/ml.

In einer Studie zur maximalen perkutanen Resorption waren die durchschnittlichen Clindamycin-Plasmawerte während einer 4-wöchigen 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 Benzoessäure erfolgt. Benzoessäure wird hauptsächlich zu Hippursäure konjugiert, die dann über die Nieren ausgeschieden wird.

Mäusen wurde nach Exposition mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel und künstlichem Sonnenlicht 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 dermalen Anwendung von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel an zwei verschiedenen Spezies über 90 Tage keine toxischen Wirkungen, abgesehen von geringen lokalen Hautreizungen.

Eine Augen-Irritationsstudie zeigte, dass Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel 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.

Es liegen keine relevanten Daten zur Reproduktionstoxizität vor.

Clindamycin

In-vitro und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Clindamycin kein mutagenes Potential besitzt. Langzeitstudien an Tieren zum karzinogenen Potential 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
3-Dodecyloxycarbonyl-2/3-sulfopropansäure-Dinatriumsalz
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Glycerol (E 422)
Poloxamer 182
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung
Natriumhydroxid-Lösung 8 %
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.
Haltbarkeit nach Anbruch: 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Lagerungsbedingungen nach Anbruch:
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 g oder 60 g Gel in einer Aluminium-Tube mit weißem Kunststoff-Schraubdeckel verschlossen, in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Tel.: 062 52/95-7000
Fax: 062 52/95-8844
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012104.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.08.2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig