

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duocutan, 10 mg/g + 30 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 10 mg (1% w/w) klindamycyny (*Clindamycinum*) w postaci klindamycyny fosforanu i 30 mg (3% w/w) benzoilu nadtlenu (*Benzoylis peroxidum*) w postaci benzoilu nadtlenu z wodą.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel
Biały żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Duocutan jest wskazany w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego o nasileniu lekkim do umiarkowanego, szczególnie w przypadku wystąpienia zmian zapalnych – u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazania dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat):

Duocutan należy stosować raz na dobę wieczorem, na całą chorobowo zmienioną powierzchnię skóry.

Należy poinformować pacjenta, że zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu leczniczego nie poprawi jego skuteczności, a może zwiększyć prawdopodobieństwo podrażnienia skóry. Jeśli wystąpi silne przesuszenie lub łuszczenie się skóry, należy zmniejszyć częstość stosowania produktu leczniczego lub czasowo przerwać jego stosowanie (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych dotyczących trądziku pospolitego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Duocutan powyżej 12 tygodni nie zostało określone.

Produktu leczniczego Duocutan nie należy stosować dłużej niż przez 12 tygodni bez przerwy.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Duocutan u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały ustalone, dlatego też stosowanie tego produktu leczniczego nie jest wskazane w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Brak specjalnych zaleceń.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania na skórę.

Należy nałożyć cienką warstwę produktu leczniczego Duocutan na chorobowo zmienione miejsce po jego uprzednim delikatnym umyciu łagodnym środkiem myjącym oraz dokładnym osuszeniu. Jeśli żel nie wchłania się swobodnie w skórę, oznacza to, że nałożono za dużą jego ilość.

Po zastosowaniu żelu należy umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klindamycynę, linkomycynę, benzoilu nadtlenek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z ustami, oczami, wargami, oraz innymi błonami śluzowymi, lub też z uszkodzoną lub podrażnioną skórą. Ostrożnie stosować na wrażliwe obszary skóry. W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z tymi miejscami, należy je obficie przemyć wodą.

Produkt leczniczy Duocutan należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie odcinkowym zapaleniem jelit lub wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy lub zapaleniem okrężnicy związanym ze stosowaniem antybiotyków.

Duocutan należy stosować ostrożnie również u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których może wystąpić dalsze wysuszenie skóry.

U większości pacjentów w pierwszych tygodniach leczenia może wystąpić nasilone zaczerwienienie i łuszczenie się skóry. W zależności od nasilenia tych objawów, pacjent może zastosować nie powodujący powstawania zaskórników środek nawilżający, czasowo zmniejszyć częstość stosowania produktu leczniczego Duocutan lub czasowo zaprzestać stosowania produktu leczniczego, jednak nie ustalono skuteczności stosowania produktu leczniczego Duocutan rzadziej niż raz na dobę.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania miejscowo innych leków przeciwwrażliwiających, ze względu na możliwość skumulowania się podrażnienia skóry, które czasami może mieć duże nasilenie, szczególnie w wypadku stosowania środków złuszcających i ściągających.

Jeśli wystąpi silne miejscowe podrażnienie (np. silny rumień, silne przesuszenie i swędzenie, silne uczucie klucia/ pieczenia skóry) należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Duocutan.

Benzoilu nadtlenek może zwiększyć wrażliwość skóry na światło słoneczne (UV), dlatego nie należy stosować lamp UV w trakcie leczenia a pacjent powinien unikać długotrwałej ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego lub ją minimalizować. Jeśli nie można uniknąć przebywania na słońcu, należy stosować kremy z filtrem UV oraz odzież ochronną.

Jeśli pacjent ma oparzenia słoneczne, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Duocutan.

W przypadku wystąpienia u pacjenta biegunki długotrwałej lub o znacznym nasileniu lub skurczów brzucha leczenie produktem leczniczym Duocutan należy natychmiast przerwać, ponieważ te objawy mogą wskazywać na zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków. Należy zastosować odpowiednie metody diagnostyczne, takie jak oznaczenie *Clostridium difficile* i toksyn, a jeśli to konieczne, wykonanie kolonoskopii oraz rozważyć sposób leczenia zapalenia okrężnicy.

Ten produkt leczniczy może odbarwiać włosy i kolorowe materiały. Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z włosami, materiałami, meblami oraz wykładzinami.

Oporność na klindamycynę

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niedawne miejscowe lub ogólnoustrojowe stosowanie klindamycyny lub erytromycyny, istnieje większe prawdopodobieństwo występowania wcześniej istniejących, opornych na leczenie przeciwbakteryjne bakterii *Cutibacterium acnes* i flory komensalnej (patrz punkt 5.1).

Oporność krzyżowa

W przypadku stosowania antybiotyków w monoterapii może rozwinąć się oporność krzyżowa na antybiotyki, takie jak linkomycyna i erytromycyna (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań dotyczących interakcji pomiędzy żelem zawierającym klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenu 30 mg/g a innymi lekami.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania miejscowo antybiotyków, mydeł leczniczych lub złuszczących, środków oczyszczających skórę, kosmetyków mających silne działanie wysuszające oraz produktów zawierających w dużych stężeniach alkohol i (lub) środki ściągające, ze względu na możliwość wystąpienia skumulowanego działania drażniącego.

Produkt leczniczy Duocutan nie powinien być stosowany równocześnie z lekami zawierającymi erytromycynę ze względu na możliwość wystąpienia działania antagonistycznego w stosunku do klindamycyny.

Wykazano, że klindamycyna może działać zwiotczająco na mięśnie, co może zwiększać siłę działania innych środków zwiotczających. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w wypadku równoczesnego stosowania środków zwiotczających mięśnie z produktem leczniczym Duocutan.

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Duocutan z tretynoiną, izotretynoiną oraz tazarotenem ze względu na to, że benzoilu nadtlenu może zmniejszać skuteczność ich działania oraz zwiększać podrażnienie skóry. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających te substancje, należy je nakładać o różnych porach dnia (np. jeden rano a drugi wieczorem).

Jednoczesne stosowanie na skórę produktów leczniczych zawierających benzoilu nadtlenu oraz sulfonamidy, może prowadzić do czasowego odbarwienia skóry i włosów na twarzy (kolor żółty lub pomarańczowy).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenu lub produktu leczniczego zawierającego benzoilu nadtlenu na reprodukcję i rozwój zwierząt. Dane dotyczące stosowania samego benzoilu nadtlenu i samej klindamycyny u kobiet w ciąży, są ograniczone. Dane z ograniczonej liczby ciąż narażonych na działanie klindamycyny w pierwszym tryestrze ciąży, nie wykazują szkodliwego wpływu klindamycyny zarówno na przebieg ciąży jak i na płód lub noworodka.

W badaniach reprodukcji u szczurów i myszy po zastosowaniu podskórnym lub doustnym klindamycyny, nie stwierdzono zmniejszonej płodności lub szkodliwego działania klindamycyny na płód.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenek u kobiet w ciąży nie zostało określone. W związku z tym produkt leczniczy Duocutan może być przepisany kobietom ciężarnym przez lekarza prowadzącego tylko po dokładnej ocenie korzyści w stosunku do ryzyka.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenek u kobiet karmiących piersią. Benzoilu nadtlenek i klindamycyna przenikają przez skórę w małych ilościach, jednak nie wiadomo czy po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenek, przenikają one do mleka ludzkiego. Podczas doustnego lub pozajelitowego stosowania klindamycyny stwierdzano obecność klindamycyny w mleku. W związku z tym produkt leczniczy Duocutan może być stosowany w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Produktu leczniczego Duocutan nie należy stosować na skórę w okolicy piersi, aby uniknąć przypadkowego spożycia produktu leczniczego przez dziecko.

Płodność

Brak informacji dotyczących wpływu produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenek na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu leczniczego Duocutan zestawiono poniżej; obejmują one również działania niepożądane zgłoszone dla poszczególnych substancji czynnych - benzoilu nadtlenku oraz klindamycyny, które wystąpiły podczas badań klinicznych lub zostały zgłoszone spontanicznie. W celu opisanego częstości występowania działań niepożądanych, zastosowano zapis zgodny z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Zastosowano następujące określenia częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana ²	Reakcje alergiczne w tym nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy ⁴
	Niezbyt często ³	Parestezje ¹

Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana²	Zapalenie okrężnicy (w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy), biegunka krwotoczna, biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej¹	Bardzo często	Świąd, uczucie pieczenia, przesuszenie, rumień, łuszczenie (<i>Zgłaszane jako objawy w stopniu „łagodnym”</i>) <i>Częstość nawiązuje do danych z oceny tolerancji produktu leczniczego, w trakcie badania klinicznego)</i>
	Często	Zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło
	Niezbyt często³	Wysypka rumieniowa, pogorszenie się trądziku
	Nieznana²	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w miejscu podania ⁴
	Nieznana²	Reakcje w miejscu podania, w tym odbarwienia skóry

¹W miejscu podania.

²Na podstawie danych z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu stosowanego miejscowo żelu, zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 50 mg/g. Ze względu na to, że badania te obejmowały populację o nieokreślonej wielkości i ulegały wpływowi czynników wprowadzających w błąd, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, jednak reakcje ogólnoustrojowe występują rzadko.

³Dane z badań stosowanego miejscowo żelu, zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 50 mg/g.

⁴Dane z badań stosowanej miejscowo pianki, zawierającej klindamycynę 10 mg/g.

Tolerancja miejscowa

W trakcie kluczowego badania klinicznego z użyciem żelu zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 30 mg/g, pacjenci zostali ocenieni pod względem występowania rumienia, przesuszenia, łuszczenia się, swędzenia oraz uczucia pieczenia i (lub) klucia skóry. Odsetek pacjentów z objawami występującymi przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia oraz w 12. tygodniu leczenia, przedstawiono w poniższych tabelach:

Procent pacjentów w grupie stosującej klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 30 mg/g w żelu (N=327) z objawami pieczenia/klucia i swędzenia skóry (ocena pacjenta).

	Przed leczeniem (Punkt początkowy)			Maksymalne w trakcie leczenia			Koniec leczenia (12. tydzień)		
	Nieznaczne	Umiarkowane	Silne	Nieznaczne	Umiarkowane	Silne	Nieznaczne	Umiarkowane	Silne

Pieczenie/ Kłucie	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%
Swędzenie	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Procent pacjentów w grupie stosującej klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenu 30 mg/g w żelu (N=327) z objawami przesuszenia, rumienia i łuszczenia się skóry (ocena badacza)

	Przed leczeniem (Punkt początkowy)				Maksymalne w trakcie leczenia				Koniec leczenia (12. tydzień)			
	Nieznaczne	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Nieznaczne	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Nieznaczne	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Przesuszenie	15%	2%	1%	0	24%	7%	2%	0	9%	1%	1%	0
Rumień	19%	11%	5%	0	26%	13%	5%	<1%	19%	4%	2%	0
Łuszczenie	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zastosowanie nadmiernej ilości produktu leczniczego Duocutan może spowodować ciężkie podrażnienie skóry. W takim wypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego do czasu, aż stan skóry ulegnie poprawie.

Benzoilu nadtlenu stosowany na skórę, zwykle nie wchłania się w ilościach wystarczających, aby spowodować działania ogólnoustrojowe.

Zastosowanie miejscowo nadmiernej ilości klindamycyny może spowodować wchłonięcie substancji w ilości wystarczającej, aby spowodować wystąpienie działań ogólnoustrojowych.

W wypadku przypadkowego doustnego przyjęcia produktu leczniczego Duocutan, mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe podobne do zaburzeń występujących po przyjęciu klindamycyny w postaci o działaniu ogólnoustrojowym.

Należy podjąć odpowiednie działania, mające na celu przyniesienie ulgi skórze, podrażnionej w wyniku nadmiernej aplikacji produktu leczniczego.

Po przypadkowym doustnym przyjęciu produktu leczniczego, pacjenta należy leczyć objawowo lub zgodnie z lokalnymi wymogami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, jeśli dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty przeciwtrądzikowe; Leki przeciwinfekcyjne stosowane w leczeniu trądziku.

Kod ATC: D10AF51

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Klindamycyna jest antybiotykiem linkozamidowym o działaniu bakteriostatycznym na bakterie tlenowe Gram-dodatnie i szerokim spektrum działania na bakterie beztlenowe. Antybiotyki linkozamidowe, takie jak klindamycyna wiążą się z podjednostką 23S rybosomu bakteryjnego i hamują wczesną fazę syntezy białka. Klindamycyna ma działanie głównie bakteriostatyczne, jednak w dużych stężeniach może powoli działać bakteriobójczo na wrażliwe szczepy bakterii.

Chociaż klindamycyny fosforan *in vitro* jest nieaktywny, to *in vivo* szybka hydroliza powoduje jego przemianę w klindamycynę działającą przeciwbakteryjnie. Działanie klindamycyny zostało wykazane klinicznie w przypadku zaskórników u pacjentów z trądzikiem, u których klindamycyna stosowana w dostatecznym stężeniu działa na większość szczepów *Cutibacterium acnes*. Klindamycyna *in vitro* hamuje wszystkie badane hodowle *Cutibacterium acnes* (MIC 0,4 mcg/ml). Po zastosowaniu klindamycyny stężenie wolnych kwasów tłuszczowych na powierzchni skóry zmniejsza się z ok. 14% do 2%.

Benzoilu nadtlenek jest lekiem łagodnie keratolitycznym, działającym na zaskórники we wszystkich etapach ich powstawania. Jest on czynnikiem utleniającym, o działaniu przeciwbakteryjnym w stosunku do *Cutibacterium acnes*, drobnoustroju występującego w trądziku pospolitym. Ponadto przeciwdziała on nadmiernemu wytwarzaniu łoju w trądziku.

Produkt leczniczy Duocutan ma właściwości łagodnie keratolityczne i przeciwbakteryjne, działa szczególnie na zmiany zapalne w trądziku pospolitym o nasileniu lekkim do umiarkowanego.

Występowanie nabytej oporności może być zróżnicowane geograficznie i w czasie dla poszczególnych gatunków. Wskazane jest korzystanie z miejscowej informacji dotyczącej oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń.

Obecność benzoilu nadtlenku w produkcie leczniczym zawierającym 10 mg/g klindamycyny oraz 50 mg/g benzoilu nadtlenku zmniejsza niebezpieczeństwo szybkiego powstawania oporności drobnoustrojów na klindamycynę. Nie zbadano tego w odniesieniu do żelu zawierającego 10 mg/g klindamycyny oraz 30 mg/g benzoilu nadtlenku.

Obecność obu substancji czynnych w jednym produkcie leczniczym jest dogodna i zapewnia zgodność terapii.

Bezpieczeństwo i skuteczność wykazane w badaniach klinicznych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Duocutan stosowanego raz na dobę oceniano w 12-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą z udziałem 678 pacjentów z trądzikiem grudkowo-krostkowym w wieku od 12 do 74 lat. Dwoma głównymi zmiennymi skuteczności były procentowa zmiana liczby zmian zapalnych i procentowa zmiana całkowitej liczby zmian między początkiem a końcem leczenia (12. tydzień). Bezpieczeństwo i skuteczność porównywano między grupą stosującą badany produkt leczniczy Duocutan, grupą stosującą produkt referencyjny zawierający klindamycyny 10 mg/g i benzoilu nadtlenku 30 mg/g w żelu i grupą stosującą podłóże.

Średni wiek osób badanych to 19,3 lat, a 55,9% osób było w wieku poniżej 18 lat. 64,9% uczestników stanowiły kobiety, a 99,3% badanych było rasy kaukaskiej. Na początku badania średnia liczba zmian zapalnych na uczestnika wynosiła 32,1 dla produktu badanego, 31,9 – dla produktu referencyjnego i 31,8 – dla podłoża. Średnia liczba całkowitych zmian na pacjenta wynosiła 85,9 dla produktu badanego, 80,4 – dla produktu referencyjnego i 82,3 – dla podłoża. Na początku badania u 70,4% pacjentów włączonych do badania nasilenie trądziku oceniano jako „umiarkowane”, u 9,1% – „łagodne”, u 20,5% oceniono nasilenie jako „ciężkie”. Wyniki skuteczności w 12. tygodniu przedstawiono w poniższej tabeli:

Wyniki skuteczności w 12. tygodniu

	Duocutan (n = 222)	Produkt referencyjny klindamycyna 10 mg/g + benzoiłu nadtlenek 30 mg/g żel (n = 224)	Podłoże (n = 227)
Zmiany zapalne			
Średnia zmiana całkowita	26,2	26,6	16,4
Średnia zmiana procentowa	82,7%	83,7%	52,2%
Wszystkie zmiany (suma zmian zapalnych i niezapalnych)			
Średnia zmiana całkowita	61,8	59,7	34,0
Średnia zmiana procentowa	75,1%	75,9%	44,3%
Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia	52,3%	55,8%	19,8%

Procentowa zmiana liczby zmian zapalnych wyniosła 82,7% dla produktu badanego, 83,7% - dla produktu referencyjnego i 52,2% - dla podłoża. Procentowa zmiana całkowitej liczby zmian chorobowych wyniosła 75,1% dla produktu badanego, 75,9% - dla produktu referencyjnego i 44,3% - dla podłoża. W przypadku obu głównych zmiennych skuteczności, równoważność terapeutyczna produktu leczniczego Duocutan w porównaniu z produktem referencyjnym klindamycyna 10 mg/g + benzoiłu nadtlenek 30 mg/g żel została udowodniona statystycznie, a oba aktywne produkty lecznicze były statystycznie lepsze od podłoża.

Wyniki drugorzędowych zmiennych skuteczności były zgodne z wynikami pierwszorzędowych zmiennych skuteczności:

Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia, zdefiniowana jako spadek o co najmniej dwa 2 stopnie wskaźnika ogólnej oceny dokonanej przez badacza, został osiągnięty u 52,3% pacjentów w przypadku produktu badanego, 55,8% - w przypadku produktu referencyjnego i 19,8% - w przypadku podłoża. W badaniu klinicznym zastosowano następującą skalę punktacji IGA:

Ocena	Opis
0	Skóra czysta: wolna od zmian zapalnych i niezapalnych
1	Skóra prawie czysta: rzadkie zmiany niezapalne, z nie więcej niż jedną małą zmianą zapalną.
2	Stan łagodny: wyższy niż stopień 1, kilka zmian niezapalnych z nie więcej niż kilkoma zmianami zapalnymi (jedynie grudki i (lub) krostki, brak guzków).
3	Stan umiarkowany: wyższy niż stopień 2, wiele zmian niezapalnych oraz może występować kilka zmian zapalnych, ale nie więcej niż jedna mała zmiana guzkowata.
4	Stan ciężki: wyższy niż stopień 3, wiele zmian niezapalnych oraz może występować kilka zapalnych, ale nie więcej niż kilka zmian guzkowatych.

Zgodnie z ocenami tolerancji dokonanymi przez badaczy wszystkie trzy terapie były dobrze tolerowane. Oznacza to, że u prawie wszystkich pacjentów w każdej grupie leczenia tolerancja była zgłaszana jako bardzo dobra lub dobra podczas wszystkich wizyt (produkt badany: 96,9%, produkt referencyjny: 96,0%, nośnik: 96,9%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W otwartym badaniu z udziałem 24 pacjentów z trądzikiem pospolitym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, około 4 g żelu zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 30 mg/g nakładano raz na dobę przez 5 dni na twarz, górną część klatki piersiowej, górną część pleców i ramiona. Średnia geometryczna maksymalnego stężenia klindamycyny w osoczu (C_{max}) w 5. dniu wynosiła 0,961 ng/ml, a AUC_{∞} 12,9 ng*hr/mL.

W badaniach maksymalnej absorpcji przezskórnej, w okresie czterech tygodni podawania żelu zawierającego klindamycynę 10 mg/g i benzoilu nadtlenek 50 mg/g, średnie stężenie klindamycyny w osoczu było nieistotne (0,043% zastosowanej dawki).

Zawartość benzoilu nadtlenku w produkcie leczniczym nie ma wpływu na wchłanianie klindamycyny przez skórę.

W badaniach próbek znakowanych radioaktywnie wykazano, że wchłanianie benzoilu nadtlenku przez skórę może wystąpić jedynie po jego przemianie w kwas benzoesowy.

Eliminacja

Kwas benzoesowy ulega przemianom do kwasu hipurowego i w tej postaci jest wydalany przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Klindamycyna i benzoilu nadtlenek w żelu

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzanych na myszach z użyciem stosowanego miejscowo produktu leczniczego zawierającego klindamycynę oraz benzoilu nadtlenek w żelu, w porównaniu do próby kontrolnej, nie wykazano wzrostu ryzyka rakotwórczości.

Badanie działania fotokorakotwórczego na myszach, które jednocześnie poddawano ekspozycji na produkt leczniczy zawierający klindamycynę i benzoilu nadtlenek w żelu i sztuczne promieniowanie słoneczne, wykazało w porównaniu do próby kontrolnej niewielkie zmniejszenie mediany czasu, który mijał do powstania guza. Znaczenie kliniczne wyników powyższego badania jest nieznane.

W badaniach toksyczności skórnej po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego zawierającego klindamycynę i benzoilu nadtlenek, u dwóch gatunków zwierząt, przez ponad 90 dni, nie stwierdzono żadnego działania toksycznego z wyjątkiem niewielkiego miejscowego podrażnienia.

W badaniach działania drażniącego oczy wykazano, że żel zawierający klindamycynę i benzoilu nadtlenek jest produktem leczniczym tylko bardzo lekko drażniącym.

Benzoilu nadtlenek

Badania toksyczności prowadzone na zwierzętach wykazały, że benzoilu nadtlenek podawany miejscowo był dobrze tolerowany.

Chociaż wysokie dawki benzoilu nadtlenku powodowały uszkodzenie łańcucha DNA, dostępne dane z innych badań mutagenności, rakotwórczości i fotorakotwórczości wskazują, że benzoilu nadtlenek nie jest lekiem rakotwórczym lub fotorakotwórczym.

Benzoilu nadtlenek miał niekorzystny wpływ na rozwój szczeniąt szczurów Sprague-Dawley z

wysokim wskaźnikiem urodzeń przy najwyższej badanej dawce doustnej 1000 mg/kg mc./dobę. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej określono na 500 mg/kg mc./dobę. Biorąc pod uwagę wysoki poziom NOAEL, znaczenie kliniczne miejscowego stosowania benzoilu nadtlenku w zalecanej dawce u ludzi jest minimalne. Embriotoksyczne działanie benzoilu nadtlenku na zarodki kur rasy White Leghorn wykazano przy użyciu metody komory powietrznej. ED50 dla śmiertelności i wad rozwojowych wynosił 0,27 µM/jajo.

Klindamycyna

Badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły żadnego działania mutagennego klindamycyny. Badania długoterminowe na zwierzętach dotyczące rakotwórczości klindamycyny nie były prowadzone. Z drugiej strony dane przedkliniczne oparte na typowych badaniach toksyczności i toksycznego działania na reprodukcję dawki jednorazowej i dawek wielokrotnych, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbomer
Dimetykon 100
Disodu laurylosulfobursztynian
Disodu edetynian
Glicerol 85 % (E 422)
Krzemionka koloidalna uwodniona
Poloksamer 182
Woda oczyszczona
Sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby:
2 miesiące

6.4 Szczególne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu tuby:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa pokryta od wewnątrz lakierem ochronnym (połączenie żywicy epoksydowo-fenolowej), z membraną i zakrętką HDPE z przebijakiem w tekturowym pudełku.

Przed pierwszym użyciem żelu należy przebić aluminiową membranę zabezpieczającą przebijakiem znajdującym się po zewnętrznej stronie zakrętki.

Wielkości opakowania: 30 g, 50 g i 60 g żelu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28599

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.2026