

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindaderm comp. 10 mg/g + 30 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 10 mg (1 % w/w) Clindamycin als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat und 30 mg (3 % w/w) Benzoylperoxid als wasserhaltiges Benzoylperoxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Weißes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clindaderm comp. 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)

Clindaderm comp. 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 ein Abschälen der Haut auftritt, sollten die Patienten die Anwendungshäufigkeit reduzieren oder die Behandlung zeitweise aussetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindaderm comp. bezüglich Akne vulgaris wurde in klinischen Studien nicht über einen Zeitraum länger als 12 Wochen untersucht. Die Behandlung mit Clindaderm comp. sollte eine Dauer von 12 Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindaderm comp. ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen. Deshalb wird die Anwendung von Clindaderm comp. in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Keine speziellen Anwendungshinweise.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Clindaderm comp. wird dünn auf die Haut aufgetragen, die vorher sanft mit einer milden Seife gereinigt und sorgfältig trocken getupft wurde. 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 Clindamycin, Lincomycin, Benzoylperoxid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt mit Augen, Lippen, Mund, anderen Schleimhäuten sowie irritierter oder abgeschürfter Haut sollte vermieden werden. Die Anwendung auf empfindlichen Hautarealen sollte mit Vorsicht erfolgen. Im Falle eines versehentlichen Kontaktes mit reichlich Wasser abspülen.

Clindaderm comp. sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer örtlich begrenzten Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiertes Kolitis nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clindaderm comp. sollte bei Patienten mit Neurodermitis mit Vorsicht angewendet werden, da eine weitere Austrocknung der Haut auftreten kann.

Während der ersten Behandlungswochen wird bei den meisten Patienten ein vermehrtes Abschälen der Haut und eine vermehrte Rötung der Haut auftreten. Abhängig vom Schweregrad dieser Nebenwirkungen können die Patienten eine nicht-komedogene Feuchtigkeitscreme anwenden, vorübergehend die Häufigkeit der Anwendung von Clindaderm comp. reduzieren oder die Anwen-

dung vorübergehend unterbrechen. Die Wirksamkeit wurde jedoch bei einer Häufigkeit der Anwendung von weniger als einmal am Tag nicht nachgewiesen.

Eine gleichzeitige Anwendung anderer 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 Behandlung mit Clindaderm comp. ausgesetzt werden.

Da Benzoylperoxid eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht auslösen kann, sollten Solarien gemieden und eine 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 Clindaderm comp. abgeklungen sein.

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

Das Arzneimittel kann Haare oder farbige Textilien bleichen. Vermeiden Sie bitte den Kontakt mit Haaren, Textilien, Möbeln oder Teppichen.

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 *Cutibacterium acnes* und die kommensale Flora (siehe Abschnitt 5.1).

Kreuzresistenzen

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 wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel durchgeführt.

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

Aufgrund eines möglichen Antagonismus gegenüber dem Wirkstoff Clindamycin sollte Clindaderm comp. nicht gleichzeitig mit Erythromycin-haltigen Arzneimitteln angewendet werden.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Clindamycin + Benzoylperoxid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions-/ Entwicklungstoxizität wurden mit Clindamycin + Benzoylperoxid oder Benzoylperoxid allein nicht durchgeführt. Es gibt begrenzte Daten über die getrennte Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid bei Schwangeren. Daten von einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die im ersten Trimenon Clindamycin exponiert waren, ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Clindamycin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen.

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

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

Stillzeit

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

Clindaderm comp. sollte während der Stillzeit nicht im Bereich der Brüste angewendet werden, um eine versehentliche Einnahme durch den Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Clindamycin + 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 Clindaderm comp. als Kombinationspräparat zusammengefasst, einschließlich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei den einzeln verabreichten topischen Wirkstoffen Benzoylperoxid oder Clindamycin berichtet worden sind. Diese Nebenwirkungen stammen entweder aus klinischen Studien oder wurden spontan berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) und 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 Diarrhoe, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ¹	Juckreiz, brennendes Hautgefühl, Austrocknen der Haut, Erytheme, Abschälen der Haut <i>(Allgemein als „gering“ ausgeprägt. Die Häufigkeit bezieht sich auf Daten aus erforderlichen Verträglichkeitsuntersuchungen während der klinischen Studie)</i>	Dermatitis, Photosensitivitätsreaktion	Erythematöser Hautausschlag, Verschlimmerung der Akne	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen am Anwendungsort ⁴		Reaktion am Anwendungsort, einschließlich Verfärbung der Haut

¹ Am Anwendungsort. ²Basierend auf Berichten zu topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel nach Markteinführung. Da diese Berichte sich auf eine Gruppe unbekannter Größe beziehen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich. Systemische Reaktionen sind jedoch selten. ³ Berichtet aus Studien mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel. ⁴ Berichtet aus Studien mit topischem Clindamycin 10 mg/g Schaum.

Lokale Verträglichkeit

Während einer zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel wurden Patienten auf Anzeichen und Symptome für Erytheme, Trockenheit der Haut, Abschälen der Haut, Juckreiz und Brennen/Stechen der Haut untersucht.

Der Anteil der Patienten, die Symptome vor der Behandlung, während der Behandlung und in der 12. Behandlungswoche aufwiesen, ist in den folgenden zwei Tabellen dargestellt:

Anteil an Teilnehmern in der Gruppe mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (N = 327) mit den Symptomen Brennen/Stechen und Juckreiz (Bewertung durch die Patienten)

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

Anteil an Teilnehmern in der Gruppe mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (N = 327) mit Anzeichen von Hauttrockenheit, Erythemen und Abschälen der Haut (Bewertung durch die Prüfer)

	Vor der Behandlung (Studienbeginn)				Maximum während der Behandlung				Ende der Behandlung (Woche 12)			
	gering	mild	mäßig	schwer	gering	mild	mäßig	schwer	gering	mild	mäßig	schwer
Haut-trockenheit	15 %	2 %	1 %	0	24 %	7 %	2 %	0	9 %	1 %	1 %	0
Erytheme	19 %	11 %	5 %	0	26 %	13 %	5 %	<1 %	19 %	4 %	2 %	0
Abschälen der Haut	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 Clindaderm comp. 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 Clindaderm comp. 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.

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

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 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 *Cutibacterium acnes*. *In-vitro* hemmte Clindamycin die Vermehrung aller getesteten *Cutibacterium 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 *Cutibacterium acnes*, dem an Akne vulgaris beteiligten Organismus. Weiterhin wirkt es sebostatisch und unterbindet so die mit Akne assoziierte exzessive Talgproduktion.

Clindaderm comp. 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 in Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel reduziert die Möglichkeit des Entstehens Clindamycin-resistenter Organismen. Dies wurde bei Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel nicht untersucht.

Die Kombination beider Wirkstoffe in einem Arzneimittel ist zweckmäßiger und sichert die Patient compliance.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clindaderm comp. bei täglicher Anwendung wurden in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie an 678 Patienten mit Akne papulo-pustulosa im Alter von 12 bis 74 Jahren untersucht. Die beiden Primärendpunkte der Wirksamkeit waren die prozentuale Veränderung der Anzahl an entzündlichen Läsionen und die prozentuale Veränderung der Gesamtzahl an Läsionen vom Beginn bis zum Ende der Behandlung (12. Woche). Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden zwischen der Clindaderm comp.-Gruppe, der Referenzgruppe unter Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (Originalpräparat) und der Vehikelgruppe verglichen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 19,3 Jahre; 55,9 % davon waren unter 18 Jahre alt. 64,9 % der Patienten waren weiblich, und 99,3 % waren kaukasisch. Zu Beginn der Studie lag die durchschnittliche Anzahl an entzündlichen Läsionen pro Person bei 32,1 für das Prüfprodukt,

31,9 für das Referenzprodukt und 31,8 für das Vehikel. Die mittlere Gesamtzahl an Läsionen pro Person lag bei 85,9 für das Prüfprodukt, 80,4 für das Referenzprodukt und 82,3 für das Vehikel. Zu Beginn der Studie litt die Mehrzahl der Patienten an „mittelschwerer“ Akne (70,4 %), 9,1 % an „leichter“ Akne und 20,5 % an „schwerer“ Akne. Die Wirksamkeitsergebnisse nach 12 Wochen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Wirksamkeitsergebnisse nach 12 Wochen

	Clindaderm comp. (n = 222)	Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel Referenzprodukt (n = 224)	Vehikel (n = 227)
Entzündliche Läsionen			
Mittlere absolute Veränderung	26,2	26,6	16,4
Mittlere prozentuale Veränderung	82,7 %	83,7 %	52,2 %
Gesamte Läsionen (entzündliche plus nicht-entzündliche Läsionen)			
Mittlere absolute Veränderung	61,8	59,7	34,0
Mittlere prozentuale Veränderung	75,1 %	75,9 %	44,3 %
Klinischer Erfolg am Ende der Behandlung	52,3 %	55,8 %	19,8 %

Die prozentuale Veränderung der Anzahl an entzündlichen Läsionen betrug 82,7 % für das Prüfprodukt, 83,7 % für das Referenzprodukt und 52,2 % für das Vehikel. Die prozentuale Veränderung der Gesamtzahl an Läsionen betrug 75,1 % für das Prüfprodukt, 75,9 % für das Referenzprodukt und 44,3 % für das Vehikel. In Bezug auf beide primäre Wirksamkeitsvariablen wurde die Gleichwertigkeit von Clindaderm comp. und Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel (Referenzprodukt) statistisch nachgewiesen, und beide aktiven Präparate waren statistisch signifikant dem Vehikel überlegen.

Die Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitsvariablen entsprachen den Resultaten der primären Wirksamkeitsvariablen: Der klinische Erfolg am Ende der Behandlung, definiert als Abnahme des Investigator's Global Assessment Score um mindestens 2 Punkte, wurde bei 52,3 % der Patienten unter Behandlung mit dem Prüfprodukt, 55,8 % unter dem Referenzprodukt und 19,8 % unter dem Vehikel erreicht. In der klinischen Studie wurde die folgende IGA-Bewertungsskala verwendet:

Score	Beschreibung
0	Reine Haut ohne entzündliche oder nicht-entzündliche Läsionen.
1	Fast reine Haut: seltene nicht-entzündliche Läsionen mit nicht mehr als einer kleinen entzündlichen Läsion.
2	Milder Schweregrad: höher als Grad 1; einige nicht-entzündliche Läsionen mit nur wenigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln/Pusteln, keine nodulären Läsionen).
3	Mäßiger Schweregrad: höher als Grad 2; viele nicht-entzündliche Läsionen, einige entzündliche Läsionen möglich, aber nicht mehr als eine kleine noduläre Läsion.
4	Schwer: höher als Grad 3; viele nicht-entzündliche Läsionen, einige entzündliche Läsionen, aber nur wenige noduläre Läsionen.

Alle drei Behandlungen waren gemäß den Verträglichkeitsbewertungen der Prüfvärzte gut verträglich. Das heißt, bei fast allen Patienten in jeder Behandlungsgruppe wurde die Verträglichkeit bei allen Visiten als *sehr gut* oder *gut* bewertet (Prüfprodukt: 96,9 %, Referenzprodukt: 96,0 %, Vehikel: 96,9 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer offenen Studie mit 24 Patienten mit mäßiger bis schwerer Akne vulgaris wurden ca. 4 Gramm Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g Gel einmal täglich für 5 Tage auf der Gesichtshaut, dem oberen Brustbereich, dem oberen Rücken und den Schultern angewandt. Die geometrische durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von Clindamycin (C_{max}) an Tag 5 betrug 0,961 ng/ml mit einer AUC₀₋₅ von 12,9 ng*h/ml.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Clindamycin + Benzoylperoxid Gel

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen ergab die topische Anwendung von Clindamycin + Benzoylperoxid Gel im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Hinweise auf ein erhöhtes Karzinogenitätsrisiko.

In einer Photokarzinogenitätsstudie an Mäusen wurde nach Exposition gegenüber Clindamycin + Benzoylperoxid Gel 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 + Benzoylperoxid Gel an zwei verschiedenen Spezies über 90 Tage keine toxischen Effekte, abgesehen von geringen lokalen Hautreizungen.

Eine Augen-Irritationsstudie zeigte, dass Clindamycin + Benzoylperoxid Gel nur sehr leicht irritativ wirkt.

Benzoylperoxid

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

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

Benzoylperoxid hatte in der höchsten geprüften oralen Dosisstufe von 1000 mg/kg/Tag schädliche Wirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere von Sprague-Dawley-Ratten mit einer hohen Zwergwuchsrate. Als NOAEL für die Entwicklungstoxizität wurden 500 mg/kg/Tag bestimmt. Unter Berücksichtigung des hohen NOAEL ist die klinische Relevanz für die topische Anwendung von Benzoylperoxid in der empfohlenen Dosis bei Menschen minimal. Embryotoxische Wirkungen von Benzoylperoxid auf Embryos von White-Leghorn-Hühnern wurden mittels Luftkammer-Methode nachgewiesen. Die ED₅₀ für Mortalität und Fehlbildungen betrug 0,27 µM/Ei.

Clindamycin

In-vitro- und *in-vivo*-Studien ergaben, dass Clindamycin kein mutagenes Potenzial besitzt. Langzeitstudien an Tieren zum karzinogenen Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt. Andererseits deuten präklinische Daten aus den üblichen Studien zur Toxizität nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung sowie zur Reproduktionstoxizität auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980
 Dimeticon 100
 3-Dodecyloxy-carbonyl-2/3-sulfopropansäure-Dinatriumsalz
 Natriumedetat (Ph.Eur.)
 Glycerol 85 % (E 422)
 Siliciumdioxid-Hydrat
 Poloxamer 182
 Gereinigtes Wasser
 Natriumhydroxid (E 524)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit des Arzneimittels nach Anbruch:

2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Lagerung nach Anbruch:

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Innenschutzlack (Epoxy-Phenolharz-Kombination) und HDPE-Schraubdeckel mit Dorn.

Vor der erstmaligen Anwendung des Gels muss die Aluminiummembran mit dem Dorn an der Oberseite des Schraubdeckels durchstoßen werden.

Packungsgrößen: 30 g, 50 g und 60 g Gel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm Aktiengesellschaft

Lil-Dagover-Ring 7

82031 Grünwald

Deutschland

Tel.: 089/64186-0

Fax: 089/64186-130

E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007798.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.01.2025

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig