

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENZALİN® topikal jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 gram jel:

10 mg (%1) klindamisin (fosfat olarak) ve 50 mg (%5) benzoil peroksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Renksiz homojen jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli akne vulgaris topikal tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde ve Ergenlik Döneminde Kullanımı

Hekim tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, BENZALİN® akneli bölgelere, sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Yalnız haricen kullanılır. BENZALİN® günde iki kez cilt ılık su ile yıkanıp kurulandıktan sonra, sabah ve akşam olmak üzere lezyonlu bölgelere yaygın olarak ince bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır.

Hazırlanması:

İlacın kullanıma hazırlanması işleminin ilaç hastaya verilmeden, eczacı tarafından yapılması önerilir. Mümkün olmayan durumlarda aşağıda belirtilen prosedür izlenerek hazırlanmalıdır.

- Karıştırmaya başlamadan önce klindamisin toz flakonun üzerine vurarak tozun serbestçe hareket etmesini sağlayınız.
- Saf suyu flakona ekleyerek klindamisin toz tamamen çözününceye kadar çalkalayınız.
- Flakondaki solüsyonu jele ilave ediniz.
- Homojen bir karışım elde edilene kadar plastik çubuk vasıtasıyla karıştırınız (1- 1 ½ dakika kadar).

Böylece elde ettiğiniz BENZALİN® etiketinin üzerine 3 ay sonraki son kullanım tarihini yazınız (hazırlandığı günden sonraki 3 ay). Yazılan tarihten sonra ürün kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Özel kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlik çağından önceki dönemde (12 yaşından küçük çocuklarda) akne vulgarisin nadir görülmesinden dolayı, BENZALİN®' in etkinliği ve güvenilirliği bu yaş gurubunda belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel kullanım önerisi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

BENZALİN®, klindamisin, linkomisin, benzoil peroksit ve formülasyonunda bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

BENZALİN® , daha önceden bölgesel enterit (Crohn's hastalığı), ülseratif kolit veya antibiyotiklerin neden olduğu kolit geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ağız, göz, dudak, mukoz membranlar, egzemalı ve hasarlı cilt ile temas ettirilmemelidir. Hassas cilt bölgelerine dikkatle uygulanmalıdır. Kazara göz ile temas olursa bol su ile yıkanmalıdır.

BENZALİN® daha önceden bölgesel enterit, ülseratif kolit veya antibiyotiklerin neden olduğu kolit geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca ciltte daha fazla kuruma görülebileceğinden atopik hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Aşırı iritasyon veya kuruluk görüldüğü takdirde uygulama sıklığı azaltılmalıdır.

Uzun süreli veya şiddetli diyare veya karın bölgesinde kramp görülürse, bu semptomlar antibiyotiğe bağlı kolitin göstergesi olabileceklerinden dolayı, BENZALİN® ile tedavi hemen durdurulmalıdır. *Clostridium difficile* ve toksin teşhisi ve gerekli ise, kolonoskopi gibi uygun tanı yöntemleri uygulanmalı ve kolit için tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Saçları veya renkli giysileri beyazlatabilir.

BENZALİN® kullanımı esnasında güneş ve UV lambalarına maruziyet en aza indirilmelidir.

Tam olarak terapötik etkinliğinin görülebilmesi için, bazı olgularda 4-6 hafta boyunca tedavi gerekebileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır.

Linkomisin ve eritromisin gibi diğer antibiyotikler ile kullanımında çapraz direnç görülebilir.

Tedavinin değerlendirilmesi esnasında, diğer antibiyotiklerin kullanımı ve antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç prevelansı da göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Daha fazla iritan etki görülebileceğinden topikal antibiyotikler, tedavi edici veya “peeling” özellikli sabun ve temizleyiciler, güçlü kurutucu etkisi olan sabun ve kozmetikler, yüksek konsantrasyonda alkol ve/veya astrenjan içeren ürünler ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

BENZALİN® ve A vitamini türevlerini içeren topikal akne preparatlarının aynı anda uygulanmasından kaçılmalıdır.

Klindamisin ve gentamisin arasında potansiyel sinerji mevcuttur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi klindamisin için B, benzoil peroksit için C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BENZALİN® çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Fakat, hamile

kadınlarda klinik çalışma olmadığından dolayı BENZALİN® korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

BENZALİN® veya benzoil peroksit ile hayvanlar üzerinde üreme / gelişim toksisite çalışması yapılmamıştır. Sıçan ve farelerde ağızdan 600 mg/kg/gün (Yetişkinlerde önerilen en yüksek dozun mg/m² olarak sırasıyla 240 ve 120 katı) ve deri altından 250 mg/kg/gün (Yetişkinlerde önerilen en yüksek miktarın mg/m² olarak sırasıyla 100 ve 50 katı) dozuna kadar teratojen etkisi görülmemiştir.

BENZALİN® ile tedavi edilen gebe kadınlarda titizlikle denetlenerek uygulanmış bir çalışma bulunmamaktadır. BENZALİN®'in gebe kadınlardaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle gebelikte doktor tarafından risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

BENZALİN®'in topikal uygulamadan sonra anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak ağızdan ve parenteral uygulanan klindamisinine anne sütünde görüldüğü bildirilmiştir. Süt emen bebeklerde çok önemli yan etkilere neden olabildiğinden anne için ilacın önemi dikkate alınarak emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BENZALİN® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BENZALİN® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

BENZALİN®'in üreme yeteneği/ fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

BENZALİN® uygulama bölgesinde eritem, soyulma, kuruluk ve kaşıntıya neden olabilir. Çok nadiren, parestezi, akne durumunun kötüleşmesi ve kontakt dermatit görülebilir. Bu lokal etkiler genel olarak hafif ve orta şiddetlidir.

Klinik çalışmalarda rapor edilen lokal yan etkilerin sıklığı aşağıdaki gibidir:

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Çok yaygın: Eritem, soyulma, kuruluk

Yaygın: Yanma, kaşıntı

Yaygın olmayan: Akne durumunun kötüleşmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Parestezi

Pazarlama sonrası elde edilen bulgular, belirtilen lokal etkilerin genel olarak hafif ve orta şiddetli olduğunu göstermiştir.

Klindamisin içeren diğer topikal tedavilerin uygulanmasına bağlı olarak az sayıdaki duyarlı hastada psödomembranoz kolit veya diyare olgusu rapor edilmiştir. Klindamisin'in perkütanöz absorpsiyonu klinik olarak anlamlı bulunmadığından BENZALİN® kullanımında bu etkilerin görülmesi muhtemel değildir.

BENZALİN®'in uzun süreli kullanımı sonucu direnç gelişebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks : 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili herhangi bir vaka bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anti-akne preparatları, Akne tedavisi için antiinfektifler
Klindamisin kombinasyonları

ATC kodu: D10AF51

Klindamisin:

Klindamisin, Gram pozitif aerob bakterilere ve anaerob bakterilerin çoğuna karşı bakteriostatik etkili, linkozamid grubu bir antibiyotiktir. Klindamisin gibi linkozamidler, bakteri ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanır ve protein sentezinin erken evresini inhibe eder. Klindamisin, esas olarak bakteriyostatik etkili olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda duyarlı türlere karşı yavaş bakterisidal etki de gösterebilir.

In vitro şartlarda klindamisin fosfat, inaktif olmasına rağmen, *in vivo* ortamda hızla hidroliz edilerek antibakteriyel etkili aktif klindamisine dönüştürülür. Klindamisin'in komedonlu hastalarda *Propionibacterium acnes* türlerine karşı olan klinik aktivitesinin yeterli düzeyde olduğu gösterilmiştir. Klindamisin, *in vitro* ortamda bütün *Propionibacterium acnes* kültürlerini inhibe eder (MIC 0.4 mcg/ml). Klindamisin uygulaması sonrasında cilt yüzeyindeki serbest yağ asitlerinin düzeyi, yaklaşık olarak %14'den %2'ye inmiştir.

Benzoil peroksit:

Benzoil peroksit, komedon gelişiminin tüm evrelerinde hafif keratolitik etkilidir. Akne vulgaris'e neden olan *Propionibacterium acnes*'e karşı bakterisidal etkili, okside edici bir ajandır. Ayrıca, akneyle ilgili aşırı sebum üretimini azaltarak sebostatik etki gösterir.

BENZALİN® hafif keratolitik ve antibakteriyel özelliklerin kombinasyonu ile hafif ve orta şiddetli akne vulgarisin özellikle inflamasyonlu lezyonlarına karşı etki sağlar.

Kazanılmış direncin prevalansı belirli türler için coğrafi olarak ve zaman ile değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyon tedavilerinde direnç gelişimi ile ilgili bölgesel özelliklerin bilinmesi gereklidir.

Benzoil peroksit'in formülasyonda bulunması, klindamisin'e dirençli organizmaların ortaya çıkma potansiyelini azaltır.

Her iki etkin maddenin bir üründe bulunması daha uygun olup, hastanın tedaviye uyumunu sağlamaktadır.

Yüz bölgesinde inflamasyonlu ve inflamasyonsuz lezyonların bulunduğu akne vulgarisi olan 1319 hastanın katıldığı randomize, çift-kör beş klinik çalışmada, 396 hasta %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit, 396 hasta benzoil peroksit, 349 hasta klindamisin ve 177 hasta sadece

sıvağ kullanmıştır. Tedavi 11 hafta boyunca günde bir kez uygulama ile yapılmış ve 2., 5., 8. ve 11. haftalarda lezyonlar sayılıp, hastalar değerlendirilmiştir.

11 hafta sonra lezyonların sayısındaki ortalama değişiklikler, yüzdesel olarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

	150 (n=120)	151 (n=273)	152 (n=280)	156 (n=287)	158* (n=358)
İnflamasyonlu lezyonlar					
%1klindamisin+%5 benzoil peroksit	65	56	42	57	52
Benzoil peroksit (%)	36	37	32	57	41
Klindamisin (%)	34	30	38	49	33
Sıvağ (%)	19	-0.4	29	-	29
İnflamasyonsuz lezyonlar					
%1klindamisin+%5 benzoil peroksit	27	37	24	39	25
Benzoil peroksit (%)	12	30	16	29	23
Klindamisin (%)	-4	13	11	18	17
Sıvağ (%)	-9	-5	17	-	-7
Total lezyonlar (inflamasyonlu lezyonlar ve inflamasyonsuz lezyonlar)					
%1klindamisin+%5 benzoil peroksit	41	45	31	50	41
Benzoil peroksit (%)	20	35	23	43	34
Klindamisin (%)	11	22	22	33	26
Sıvağ (%)	1	-1	22	-	16

*merkezi çalışma

%1 klindamisin + %5 benzoil peroksit ile iyileşme tabloda koyu renkle gösterilen diğer tedavilerden istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

Çalışmaların hepsinde, %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit tedavisi ile total lezyon sayısındaki azalma, tek başına kullanılan klindamisin veya sıvağdan daha anlamlı bulunmuştur. %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit ile iyileşme tek başına benzoil peroksit kullanımına kıyasla daha fazla olmuş fakat bireysel çalışmalarda bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır.

İnflamasyonlu lezyonlara karşı, %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit beş çalışmanın dördünde klindamisinden, üçünde ise benzoil peroksitten anlamlı olarak üstün bulunmuştur. İnflamasyonsuz lezyonlara karşı, %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit beş çalışmanın

dördünde klindamisinden daha anlamlı fark ve benzoil peroksitten daha iyi olma eğilimini sergilemiştir.

Aknedeki total iyileşme hekim tarafından değerlendirilmiş, %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit beş çalışmanın üçünde tek başına kullanılan benzoil peroksit veya klindamisinden daha anlamlı bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Benzoil peroksitin, benzoik aside dönüştürüldüğü yer olan deri tarafından absorbe edildiği gösterilmiştir. Benzoil peroksid dozunun %2' sinden daha azı benzoik asid gibi sistemik dolaşıma girer.

Benzoil peroksitin formülasyonda bulunması, klindamisinin perkutanöz absorpsiyonunu etkilememektedir.

Dağılım

Radyoaktif işaretli madde ile yapılan çalışmalar, benzoil peroksitin sadece benzoik aside dönüşükten sonra deriden emilebildiğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Benzoil peroksit deride benzoik asite dönüşmektedir.

Eliminasyon

Benzoik asit büyük oranda hippurik asit formuna konjuge edilerek böbreklerden atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

%1 Klindamisin + %5 benzoil peroksit ile yinelenen doz ve dermal toksisite çalışması yapılmış, 90 günden uzun süren bu uygulamada lokal iritasyon haricinde toksik etki görülmemiştir.

Oküler iritasyon çalışmasında %1 klindamisin + %5 benzoil peroksit'in sadece çok hafif iritan olduğu bulunmuştur.

%1 Klindamisin + %5 benzoil peroksit ile başka prelinik çalışma yapılmamıştır, sadece benzoil peroksit ve klindamisinin ayrı ayrı kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.

Benzoil peroksit

Hayvan toksisite çalışmalarında, benzoil peroksit topikal olarak uygulandığında çok iyi tolere edilmiştir.

Benzoil peroksitin yüksek dozlarda DNA zincirinde kırılmalara neden olduğu gösterilmiş olsa da, diğer mutajenite, karsinojenite çalışmaları ve bir foto ko-karsinojenite çalışmasından elde edilen veriler, benzoil peroksitin karsinojen veya fotokarsinojen etkisinin olmadığını göstermektedir.

Üreme üzerine toksisitesi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

Klindamisin

İn vitro ve *in vivo* çalışmalarda klindamisine ait herhangi bir mutajenik potansiyel görülmemiştir. Klindamisinin tümörojenik potansiyelini belirleyen uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Diğer taraftan, konvansiyonel tek doz ve yinelenen doz toksisite çalışmaları ve üreme toksisitesi temelindeki prelinik çalışmalar, insanlar için özel bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer

Sodyum hidroksit

Dioktil sodyum sulfasükinat

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

Karıştırılmadan önce:22 ay

Karıştırıldıktan sonra: 3 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Klindamisin toz içeren flakonu ve benzoil peroksit jel içeren kavanozu 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Karıştırılmış ürün 25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında ağzı sıkıca kapalı olarak 3 ay süre ile saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BENZALİN® Topikal Jel 25 g ambalaj içeriği:

- İçinde 25 g benzoil peroksit içeren jel bulunan beyaz plastik kavanoz
- 0,3 g klindamisin fosfat toz içeren propilen flakon
- 5 ml saf su içeren plastik flakon
- Karıştırıcı plastik çubuk

BENZALİN® Topikal Jel 50 g ambalaj içeriği:

- İçinde 50 g benzoil peroksit içeren jel bulunan beyaz plastik kavanoz
- 0,6 g klindamisin fosfat toz içeren propilen flakon
- 5ml (2 adet) saf su içeren plastik flakon
- Karıştırıcı plastik çubuk

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok. No:12

34775 Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/ 59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ