

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLINOPER® Jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 gram jel:

%1 a/a (10 mg/g) klindamisin'e eşdeğer %1.28 a/a klindamisin fosfat, %5 a/a (50 mg/g) susuz benzoil peroksit'e eşdeğer %6.67 a/a sulu formda benzoil peroksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Beyaz renkli opak jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli acne vulgaris'in 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, CLINOPER® günde 1 kez akşamları uygulanmalıdır.

CLINOPER® ile tedavi 12 haftadan fazla sürmemelidir.

Uygulama şekli:

Yalnız haricen kullanılır. CLINOPER® günde 1 kez akşamları, cilt ılık su ile yıkanıp kurulandıktan sonra, lezyonlu bölgelere yaygın olarak ince bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Özel kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlik çağından önceki dönemde (12 yaşın altında), acne vulgaris'in nadir görülmesinden dolayı, CLINOPER®'in etkinliği ve güvenilirliği bu yaş grubunda belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel kullanım önerisi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

CLINOPER®, 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 kolit'in göstergesi olabileceklerinden dolayı, CLINOPER® 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.

CLINOPER® 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 değerlendirmesi esnasında, diğer antibiyotiklerin kullanımı ve antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç prevalansı da göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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.

CLINOPER® ve A vitamini türevlerini içeren topikal akne preparatlarının aynı anda uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Klindamisin ve gentamisin arasında potansiyel sinerjizma 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)

Uygun korunma yöntemi uygulayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Fakat, hamile kadınlarda klinik çalışma olmadığından dolayı CLINOPER®, korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

CLINOPER®'in hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. CLINOPER® veya benzoil peroksit ile hayvanlarda üreme ve gelişmenin değerlendirildiği çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Hamileliğin ilk üç ayında klindamisin ile tedavi edilmiş sınırlı sayıda kadından alınan bilgiler, hamilelik veya fetus/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. Klindamisin, subkutan ve oral dozların kullanıldığı, sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında, klindamisin ile ilişkili fertilitite bozukluğu veya fetus üzerindeki zararına dair kanıt bulunmamıştır.

CLINOPER® Jel'in gebe kadınlardaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, hamile kadınlarda, ancak doktor tarafından risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra reçetelendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Benzoil peroksit'in laktasyonda kullanımı ile ilgili sınırlama bulunmamaktadır.

CLINOPER® kullanımını takiben, klindamisin'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat klindamisin'in oral veya parenteral uygulanması sonucu anne sütüne geçtiği rapor edilmiştir. Bu nedenle CLINOPER®'in emziren annelerde kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

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).

CLINOPER®, 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 hastalıkları

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 daha düşük sıklıkta 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, CLINOPER® kullanımında bu etkilerin görülmesi muhtemel değildir.

CLINOPER®'in uzun süreli kullanımı sonucu direnç gelişebilir.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yara/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:0312 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: Benzoil peroksit kombinasyonları
ATC Kodu:D10AE51

Klindamisin:

Klindamisin, Gram pozitif aerob bakterilere ve anaerob bakterilerin çoğuna karşı bakteriyostatik etkili, linkozamid grubu bir antibiyotiktir. Klindamisin gibi linkozamidler, bakteri ribozomunun 23S 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 klindamisin'e 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 0.4mcg/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. Acne vulgaris'e neden olan *Propionibacterium acnes*'e karşı bakterisidal etkili, okside edici bir ajandır. Ayrıca, akneyle ilgili aşırı sebum üretimini azaltarak sebostatik etki gösterir.

CLINOPER[®], hafif keratolitik ve antibakteriyel özelliklerin kombinasyonu ile hafif ve orta şiddetli acne vulgaris'in 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 rezistanslı 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 acne vulgaris'li 1318 hastanın katıldığı randomize, çift-kör beş klinik çalışmada, 396 hasta CLINOPER[®], 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)
Inflamasyonlu lezyonlar					
CLINOPER [®]	65	56	42	57	52
Benzoil peroksit	36	37	32	57	41
Klindamisin	34	30	38	49	33
Sıvağ	19	-0.4	29		29
Inflamasyonsuz lezyonlar					
CLINOPER [®]	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 ve inflamasyonsuz lezyonlar)					
CLINOPER [®]	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

CLINOPER[®] ile iyileşme tabloda koyu renkle gösterilen diğer tedavilerden istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

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

İnflamasyonlu lezyonlara karşı, CLINOPER[®] beş çalışmanın dördünde klindamisin'den, üçünde ise benzoil peroksit'ten anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Inflamasyonsuz lezyonlara karşı, CLINOPER[®] beş çalışmanın dördünde klindamisin'den daha anlamlı fark ve benzoil peroksit'ten daha iyi olma eğilimini sergilemiştir.

Aknedeki total iyileşme hekim tarafından değerlendirilmiş, CLINOPER[®], beş çalışmanın üçünde tek başına kullanılan benzoil peroksit veya klindamisin'den daha anlamlı bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Maksimum perkütanöz absorpsiyonun değerlendirildiği bir çalışmada, CLINOPER®'in 4 hafta uygulanması sırasında klindamisin'in ortalama plazma seviyeleri ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur (uygulanan dozun %0.043'ü).

Benzoil peroksit'in formülasyonda bulunması, klindamisin'in perkütanöz absorpsiyonunu hiç bir şekilde etkilememektedir.

Dağılım, biyotransformasyon:

Radyoaktif işaretli madde ile yapılan çalışmalar, benzoil peroksit'in sadece benzoik aside dönüştükten sonra ciltten absorbe edilebileceğini göstermiştir.

Eliminasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CLINOPER® ile yinelenen doz ve dermal toksisite çalışması yapılmış, 90 günden uzun süren bu uygulamada lokal iritasyon haricinde toksik etki görülmemiştir.

Oküler iritasyon çalışmasında CLINOPER®'in sadece çok hafif iritan olduğu bulunmuştur.

CLINOPER® ile başka prelinik çalışma yapılmamıştır, sadece benzoil peroksit ve klindamisin'in ayrı ayrı kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.

Benzoil peroksit

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

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

Üreme üzerine toksisitesi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

Klindamisin

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda klindamisin'e ait herhangi bir mutajenik potansiyel

görülmemiştir. Klindamisin'in 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

İzopropil miristat
Karbomer
Dimetikon
Disodyum EDTA
Oleilmakragolgliserin
Sodyum Hidroksit
Saf Su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

CLINOPER®'in raf ömrü, açılmadan önce 2-8 °C'de buzdolabında 24 ay, açıldıktan sonra 25 °C'nin altında oda sıcaklığında 2 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmadan önce: buzdolabında (2°C -8°C) saklanmalıdır. Dondurmayınız.

Açıldıktan sonra: 25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, 2 ay sonra atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde bulunan, iç tarafı lak tabakası ile kaplanmış ağzı membranlı alüminyum tüp, vidalı polietilen kapaklı.

Ambalaj büyüklüğü: 25 gram ve 50 gram.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARGİS İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.

Batı Sitesi Mah. Ger-San San. Sitesi 2307. Sok. No: 84 Yenimahalle/Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2014/551

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ