

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLINDATRE® 12 mg/g + 0.25 mg/g jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir gram jel içerisinde;

Klindamisin fosfat.... 12 mg

Tretinoin.....0.25 mg

Yardımcı maddeler:

Her bir gram jel içerisinde;

Bütildihidroksitoluen....0.4 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel.

Homojen görünümlü sarımsı jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLINDATRE®, komedon, papül ve püstülle seyreden akne vulgarisli 12 yaş ve üzeri yaştaki hastaların topikal tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve ergenler (≥ 12 yaş)

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediyse, günde bir defa yatmadan önce ilgili deri bölgesine haricen uygulanır.

İlaç uygulanmadan önce yüzün, akneli deriye uygun bir temizleyici ile iyice yıkanarak kurulması ve daha sonra bezelye/nohut büyüklüğünde jelin parmak ucuna sıkılarak çene, yanaklar, burun üzeri ve alın derisine dokundurularak tüm yüze hafifçe yayılması önerilir.

CLINDATRE® tedavisi, dikkatli bir değerlendirme yapılmaksızın 12 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.

Bütün akne tedavilerinde olduğu gibi, tedaviye başlandıktan sonraki ilk bir kaç haftada bir düzelme görülemeyeceği unutulmamalıdır.

CLINDATRE® tedavisi sırasında bir dozun uygulanması unutulursa, bir sonraki dozu uygulamak için her zamanki normal zaman (yatmadan evvel) beklenmelidir; unutilan dozu karşılamak için aynı gün içinde çift doz kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece harici kullanım içindir.

Uygulama sırasında gözlere, göz kapaklarına, dudaklara ve burun deliklerine sürmekten kaçınılmalıdır. Uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

CLINDATRE®'nin topikal olarak uygulaması sonrası klindamisin ve tretinoinin sistemik dolaşıma geçişi düşük olduğundan, hafif-orta şiddette böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda farklı bir etki beklenmemektedir. Ancak, böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda topikal uygulamadan sonraki klindamisin ve tretinoinin serum konsantrasyonları ölçülmediğinden ağır vakalarda kişiye özgü karar verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı çocuklarda CLINDATRE®'nin kullanımının etkililik ve güvenliliği araştırılmadığından önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda CLINDATRE®'nin kullanımı önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

CLINDATRE® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler olan klindamisin ve/veya tretinoin ya da bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine veya linkomisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bkz. Bölüm 6.1),
- Crohn hastalığı (Regional enterit), ülseratif koliti olan veya antibiyotiğe bağlı kolit hikayesi olan hastalarda,
- Kendisinde ya da ailesinde deri kanseri hikayesi olan hastalarda,
- Akut egzama, rozasea ve perioral dermatit hikayesi olan hastalarda,
- Püstüllerle ve derin kistik nodüllerle seyreden akne türlerinde (akne konglobata ve akne fulminans),
- CLINDATRE® gebelik döneminde ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CLINDATRE® oral, oftalmik, intranazal veya intravajinal yoldan kullanım için uygun değildir.

CLINDATRE®'nin ağız, gözler, mukoza ve soyulmuş veya egzamatöz deriye temasından kaçınılmalıdır. Derideki duyarlı bölgelere uygulamada dikkat gerekir. Kazayla gözlere teması halinde, bol suyla yıkanmalıdır.

Diğer bazı topikal klindamisin ürünlerinin kullanımında antibiyotiğe bağlı kolit (*Clostridium difficile*'ye bağlı kolit) bildirilmiştir. Klindamisinin deriden emilimi klinik açıdan anlamlı olmayacak kadar düşük olduğundan, bu durumun CLINDATRE® tedavisinde görülmesi beklenmez.

Diyarenin uzaması veya önemli hale gelmesi durumunda, ya da hastanın karın kramplarından yakınmaya başlaması halinde, bu semptomlar antibiyotiğe bağlı kolitin işareti olabileceğinden CLINDATRE® tedavisine hemen son verilmelidir. *Clostridium difficile* ve toksininin belirlenmesi gibi uygun tanısal yöntemler ve gerekirse kolonoskopi yapılmalı ve kolitin tedavi seçenekleri üzerinde düşünülmelidir.

Önerilenden fazla miktarda ya da çok sık kullanılması deride kızarıklık, batma ve rahatsızlık hissine yol açabilir. Tedavinin başlangıcında ciddi bir iritasyon oluşursa, hastaya tedaviye geçici olarak ara vermesi ya da uygulama sıklığını azaltması önerilmelidir. Atopik kişilerde CLINDATRE® tedavisi dikkatle yürütülmelidir.

Tretinoin ile olabilecek geçimsizlik ya da etkileşim olasılığı nedeniyle, CLINDATRE® topikal yoldan kullanılan diğer ürünlerle (kozmetikler dahil) bir arada uygulanmamalıdır. Sülfür, salisilik asit, benzoil peroksit ya da rezorsinol ve kimyasal aşındırıcılar gibi keratolitik ajanların kullanımında özel dikkat gerekir. Hasta bu preparatlarla tedavi görmekteyse, CLINDATRE® tedavisine başlamadan önce bu soyucu ajanların etkisi azalmış olmalıdır.

Bazı ilaçlı temizleyicilerin ve temizleyici çözeltilerin güçlü kurutucu etkileri bulunur. Bunlar tretinoin ile topikal tedavi uygulanan kişilerce kullanılmamalıdır. Bunun yanında soyucu etkili sabun ve kozmetikler ile baharat ya da limon içeren ürünlerin kullanımında da dikkat gerekir.

UV ışınlarına artan duyarlılık nedeniyle CLINDATRE® ile tedavi sırasında fotosensitivite oluşabilir. Bu nedenle tedavi sırasında güneşe maruziyet en aza indirilmeli ve uygun güneşten koruyucu önlemler (örn. şapka kullanımı) ile birlikte en az 30 faktörlü olmak üzere güneşten koruyucu kremler kullanılmalıdır. Tedavi sırasında bronzlaştırıcı ürünlerin, solaryum lambalarının ve cihazlarının kullanımından kaçınılmalıdır; güneş yanığı olan hastalar düzeline kadar bu ürünü kullanmamalıdır. Mesleki olarak hatırı sayılır düzeyde güneşe maruz kalması gerekenlerle, güneşe karşı genetik duyarlılığı bulunan hastalar özellikle dikkat etmelidir. Güneş yanığı oluşursa, şiddetli eritem ve soyulma azalana kadar CLINDATRE® tedavisine ara verilmelidir.

%1 oranında klindamisin içeren topikal ürünlerle uygulanan tedavi sırasında nadiren gram negatif folikülit görülebildiği bildirilmiştir. CLINDATRE® ile tedavi sırasında bu durumun görülmesi durumunda, tedavi kesilerek alternatif tedavilere geçilmelidir.

Klindamisinin uzun süreli kullanımı, nadiren de olsa dirence ve/veya dirençli dermal bakteri ya da mantarların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Linkomisin veya eritromisin gibi diğer antibiyotiklerle çapraz direnç oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Özellikle farklı kimyasal yapısı olan oral ya da topikal antibiyotiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

CLINDATRE® kullanımından sonra aşırı soğuk veya rüzgara maruz kalmak iritasyon ihtimalini arttırabilir.

CLINDATRE®'nin içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden:

- Bütilhidroksitoluen lokal deri reaksiyonlarına (örn. kontakt dermatit) ya da göz ve mukoza iritasyonuna neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CLINDATRE®'nin, diğer topikal ilaçlarla, güçlü kurutucu etkisi olan sabunlar ve temizleyicilerle ve yüksek oranda alkol ya da cilt sıkılaştırıcı içeren ürünlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidlerle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Klindamisinin *in vitro* olarak eritromisin ile antagonist, metronidazol ile sinerjik, aminoglikozitlerle hem antagonist hem sinerjik ve nöromusküler blokörlerle agonistik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, birlikte kullanımda dikkat gerektirir.

Vitamin K antagonistleri

Klindamisini bir vitamin K antagonistiyle (örn. varfarin, asenokumarol ve fluindion) birlikte kullanan hastalarda koagülasyon testlerinin sonuçlarında yükselmeler (PT/INR) ve/veya kanamada artış bildirilmiştir. Bu nedenle eş zamanlı olarak vitamin K antagonistleriyle tedavi gören hastalar, sık sık koagülasyon testleri yapılarak izlenmelidir.

Preparattaki tretinoin, topikal yoldan uygulanan diğer ilaçların permeabilitesinde artışa neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedaviye başlamadan önce gebelik testi yaptırarak gebelik durumlarını öğrenmelidir. Eğer gebelik mevcut ise gebelik sona erene kadar tedavi ertelenmelidir. CLINDATRE® kullanılan süre boyunca güvenilir bir ya da iki kontraseptif yöntem ile korunma önerilir. Tedaviden sonra da bir ay süreyle kontrasepsiyona devam edilmelidir.

Gebelik dönemi

Topikal klindamisin fosfat/tretinoin kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Topikal klindamisin fosfat/tretinoin kombinasyonu, tavşanlarda gerçekleştirilen bir topikal gelişimsel toksisite çalışmasında herhangi bir üreme toksisitesine yol açmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Klindamisin

Gebeliğinin ilk trimesterinde klindamisin maruziyeti olan az sayıdaki gebelikte, klindamisinin gebelik üzerinde ya da fetus/yeni doğan bebek üzerinde herhangi bir advers etkisi görülmemiştir. Sıçan ve farelerde subkütan ve oral klindamisin dozlarının kullanıldığı üreme çalışmaları, klindamisin teratojenik olmadığı gösterilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

Tretinoin

Hayvanlarda oral tretinoin uygulanması teratojendir ve dermal uygulamada da embriyotoksikite kanıtları bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Oral yolla kullanılan tretinoin içeren ilaçlar fetotoksik ve teratojen etkileri nedeniyle tüm gebelik boyunca D kategorisinde sınıflandırılır.

Fare, sıçan, hamster, tavşan ve primatlarda oral tretinoinin teratojenik olduğu görülmüştür. Oral dozda 1 mg/kg/gün'den (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına göre önerilen klinik dozun 32 katı) fazla verildiğinde Wistar sıçanlarında teratojenik ve fetotoksiktir. Bununla birlikte, farklı sıçan cinsleri arasında teratojenik doz varyasyonları kaydedilmiştir. İncelenen diğer türler arasında tretinoin mekanizması insana en yakın tür olan Sinomolgus maymununda, 10

mg/kg/gün veya fazlası oral dozlarda fetal malformasyonlar raporlanmıştır, ancak 5 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına göre önerilen klinik dozun 324 katı) dozda hiçbirisi gözlenmemiştir, ancak tüm dozlarda iskeletsel değişikliklerin arttığı gözlemlenmiştir. Domuz kuyruklu makaklarda, dozla ilişkili teratojenik etkiler ve artan düşük oranları raporlanmıştır.

Herhangi bir ilacın yaygın şekilde kullanılmasıyla, ilacın verilmesiyle geçici olarak ilişkisi olan az sayıdaki doğum defekti raporu, sadece tesadüfen beklenebilir. 20 yıl boyunca, farklı formülasyonu olan topikal tretinoinin klinik kullanımında, geçici olarak ilişkili olan 30 vakada konjenital malformasyonlar raporlanmıştır. Bu vakalarda, kesin bir teratojenite paterni ve nedensel ilişki kurulamamasına karşın, 5 rapor ender rastlanan doğum kusurları kategorisini, holoproensefali (ön beyinde tamamlanmamış orta hat gelişimi ile ilgili kusurlar) tanımlamaktadır. Bu spontane raporların fetüs için risk açısından önemi bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarda sistemik uygulama sonrası teratojen olduğu bilinmesine rağmen tretinoinin gebe kadınlarda topikal uygulama sonrası etkileri konusundaki veriler yetersizdir. **Bu nedenle CLINDATRE® gebelikte ve gebe kalma olasılığı olan kadınlarda kullanılmamalıdır.**

Laktasyon dönemi

CLINDATRE® kullanımı sonrası tretinoin ve klindamisin sütte atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Klindamisin oral ya da parenteral uygulama sonrası anne sütünde görülebildiği bildirilmiştir. Retinoidlerin ve metabolitlerinin oral uygulama sonrası sütte atıldıkları bilinmektedir. **Bu nedenle emziren annelerde CLINDATRE® kullanılmamalıdır.**

Üreme yeteneği / fertilité

CLINDATRE®'nin fertilitéye etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Klindamisin

Sıçan ve farelerde subkütan ve oral klindamisin dozlarının kullanıldığı üreme çalışmalarında, klindamisin fertilitéde bir bozulmaya neden olmamıştır.

Tretinoin

Sistemik yoldan kullanılan tretinoin fertilitéyi ciddi olarak etkiler. İnsanlarda topikal uygulama sonrası fertilité üzerindeki etkileriyle ilgili veriler kısıtlıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CLINDATRE®'nin motorlu araç ve makine kullanım becerileri üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. CLINDATRE® ile yürütülen tedavinin motorlu araç ve makine kullanım becerileri üzerinde herhangi bir etkisi beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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).

Klinik çalışmalarda “klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel” kullanımıyla ilişkilendirilen advers etkilerin sıklıkları şu şekildedir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Endokrin sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipotiroidizm

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Seyrek: Gözde iritasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Gastroenterit, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Akne, deride kuruluk, eritem, sebore, ışığa duyarlılık reaksiyonu, pruritis, döküntü, ekfoliyatif döküntü, deride ekfoliyasyon, güneş yanığı.

Seyrek: Dermatit, herpes simpleks, maküler döküntü, deride kanama, deride yanma hissi, deride depigmentasyon, deride iritasyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygulama yerinde görülen reaksiyon, yanma, dermatit, kuruluk, eritem.

Seyrek: Uygulama yerinde görülen iritasyon, şişme, erozyon, renk değişikliği, pruritus, deskuamasyon, sıcaklık hissi, ağrı.

Pediyatrik popülasyon

12-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda ilaçla ilişkili reaksiyonların oranı tüm popülasyondakiyle benzerdir. Klinik çalışmalarda 12-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda deride kuruluk sıklığı, tüm popülasyondaki sıklığa oranla hafifçe yüksek olarak bulunmuştur.

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 (TUFAM)'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

CLINDATRE® yalnızca topikal yoldan uygulama içindir. CLINDATRE® aşırı miktarda uygulanırsa belirgin kızarıklık, soyulma ya da rahatsızlık hissi oluşabilir. Yanlışlıkla aşırı dozda kullanılması durumunda, yüzün hassas bir temizleyici ve ılık suyla nazikçe yıkanması önerilir. Tedaviye yeniden başlamadan önce CLINDATRE® birkaç gün kullanılmamalıdır.

Topikal yolla doz aşımı durumunda, CLINDATRE® bileşimindeki klindamisin fosfat sistemik etkilere neden olmaya yetecek boyutlarda absorbe olabilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare dahil gastrointestinal yan etkiler görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İlacın yanlılıkla içilmesi durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda oral klindamisinle ve tretinoinle beklenen yan etkiler (örn. klindamisinle karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare; tretinoinle doğurganlık çağındaki kadınlardaki teratojenisite) beklenmelidir. Böyle bir durumda CLINDATRE® tedavisi sonlandırılmalı ve doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanım için anti-akne preparatlar; klindamisin kombinasyonları

ATC Kodu: D10AF51

CLINDATRE®, etkisini farklı mekanizmalarla gösteren iki etkin maddenin bir kombinasyonudur.

Klindamisin:

Klindamisin, ana bileşik olan ve *Streptomyces lincolnensis*'ten üretilen linkomisinin semisentetik bir türevidir. Klindamisin duyarlı bakterilerin ribozomlarındaki 50S alt ünitesine bağlanarak peptidil transferaz ile etkileşime girer ve böylelikle peptid zincirinin uzamasını engelleyerek bakteriyel protein sentezini baskılar. *In vitro* koşullarda etkin olmayan klindamisin fosfat, organizmada geçirdiği hızlı *in vivo* hidroliz sonucu antibakteriyel yönden etkin klindamisine dönüşür.

Klindamisinin *in vitro* olarak, akne vulgarisin patogeneğinde etkili faktörlerden biri olan *Propionibacterium acnes*'e etkili olduğu gösterilmiştir. Klindamisin, aynı zamanda akne vulgaris lezyonları üzerinde anti-enflamatuvar etki de gösterir.

Klindamisinin bir Gram-pozitif anaerob olan *Propionibacterium acnes* için duyarlılık testinde sınır değeri 4 mg/ml'dir [Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) tarafından belirlenmiş duyarlılık değerleri].

Tretinoin:

Topikal uygulanan tretinoinin hem komedolitik, hem de anti-enflamatuvar etkileri bulunur.

Komedolitik etkinin mekanizması tam olarak bilinmese de, bu etkinin foliküler epitelyal hücrelerdeki deskuamasyonun normalleştirilmesiyle ilgili olduğu ve tretinoinin topikal yoldan uygulanmasıyla folliküler epitelyal hücrelerin birbirlerine bağlanmasını azaltarak mikro komedonların oluşumunu engellediği düşünülmektedir.

Tretinoin ek olarak mitotik aktiviteyi uyarır ve böylece folliküler epitelyal hücrelerdeki döngüyü artırarak komedonların ciltten atılmasını sağlar.

Tretinoin anti-enflamatuvar etkisini ise, Toll-benzeri reseptörleri (*TLRs; Toll Like Receptors*) baskılayarak göstermektedir.

CLINDATRE®'de klindamisinle tretinoinin kombine kullanılmasıyla, yalnızca bu iki etkin maddenin bireysel etkinlikleri kombine edilmekle kalmaz; aynı zamanda ilave etkiler elde edilir. Literatürde, birlikte uygulandıklarında tretinoinin klindamisinin penetrasyonunu arttırdığına ilişkin bilgi de bulunmaktadır. Bu nedenle bu kombinasyon tedavisi bir çok

patojen faktörü hedeflemektedir. Bunlar arasında anormal foliküler keratinizasyon, *Propionibacterium acnes* proliferasyonu, enflamasyon ve artmış sebum üretimi bulunmaktadır.

Klinik etkinlik

Klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel'in akne vulgarisin tedavisindeki etkililik ve güvenliliği, 12 hafta süren prospektif, çok merkezli ve çift-kör tasarımlı 3 randomize klinik çalışma ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalardan ikisi (Çalışma 1 ve Çalışma 2) benzer tasarımlı olup, çalışmalar "klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel" ile yalnızca klindamisini, yalnızca tretinoini ve yalnızca jelin taşıyıcısını karşılaştırmıştır. Çalışmaya hafif, orta şiddette ya da ağır akne vakaları dahil edilmiştir.

Çalışmadaki etkinlik göstergeleri olarak şunlar değerlendirilmiştir:

- (1) 12. haftada enflamatuvar, non-enflamatuvar ve toplam lezyon sayısında, çalışma başlangıcındaki sayıya göre ortalama değişim yüzdesi
- (2) 12. haftada *Değerlendiricinin Global Şiddet (Evaluator's Global Severity; EGS)* değerlendirmesine göre cildi *Temiz* ya da *Neredeyse Temiz* olan hastaların oranı

Tüm klinik çalışmalarda kullanılan EGS değerlendirme skalası aşağıdaki şekildedir:

Evre	Tanım
Temiz	Herhangi bir akne vulgaris görüntüsünün bulunmadığı normal, temiz deri.
Neredeyse Temiz	Seyrek enflamatuvar olmayan papüllerle birlikte seyrek olarak non-enflamatuvar lezyonların bulunduğu deri (papüller düzeliyor olmalıdır ve hiperpigmente görünümlü olabilirler; ancak kırmızı-pembe olmamalıdır).
Hafif	Birkaç tane non-enflamatuvar ve az sayıda enflamatuvar lezyonun bulunduğu durum (yalnızca papül/püstül bulunabilir. Nodülökistik lezyon olmamalıdır).
Orta şiddette	Tabloya non-enflamatuvar lezyonlar hakim olmasına rağmen çok sayıda enflamatuvar lezyon da bulunur. Değişen miktarda komedon ve papül/püstül bulunur. Bir tane küçük nodülo-kistik lezyon olabilir.
Şiddetli	Enflamatuvar lezyonlar daha belirgindir; birçok komedon ve papül/püstül bulunur. Birkaç tane nodülo-kistik lezyon olabilir.
Çok şiddetli	Tabloya ileri derecede enflamatuvar lezyonlar hakimdir. Değişen sayıda komedon ve birçok papül/püstül ve nodülo-kistik lezyon olabilir.

Çalışma 1'de toplam 1252 ve Çalışma 2'de toplam 1288 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Aşağıdaki tabloda toplu sonuçlar verilmektedir:

Tablo: Çalışma 1 ve 2’de 12. hafta etkinlik sonuçları				
	CFT jel N=845	Klindamisin N=426	Tretinoin N=846	Taşıyıcı N=423
EGS: N (%)				
Başarı sağlanan hasta*	180 (%21)	70 (%16)	122 (%14)	34 (%8)
Enflamatuvar lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)				
Ortalama	% 48	% 42	% 39	%26
Non-enflamatuvar lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)				
Ortalama	% 36	% 27	%31	%16
Toplam lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)				
Ortalama	% 41	% 34	% 34	%20
* Onikinci haftada yapılan EGS değerlendirmesine göre cildi temiz ya da neredeyse temiz olan hastalar				
Kısaltmalar: CFT = %1.2 klindamisin fosfat ile %0.025 tretinoin içeren jel; N = Hasta sayısı				

Üçüncü çalışma (Çalışma 3) ise orta şiddette ve ağır akne vulgarisli 2010 hastada “klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel”i, klindamisin jel ile karşılaştıran bir çalışmadır. Çalışma 1 ve Çalışma 2 gibi, bu çalışmada da enflamatuvar, non-enflamatuvar ve toplam lezyon sayısında çalışma başlangıcındaki sayıya göre ortalama değişim yüzdesi ve EGS değerlendirmesi etkinlik göstergeleri olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada farklı olarak EGS skorlamada, 12. haftada başlangıca göre en az 2 evre düzelme “başarı” olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Tablo: Çalışma 3’te 12. hafta etkinlik sonuçları		
	CFT N=1008	Klindamisin N=1002
EGS: N (%)		
Başarı sağlanan hasta*	415 (%41)	345 (%34)
Enflamatuvar lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)		
Ortalama	% 61	% 55
Non-enflamatuvar lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)		
Ortalama	% 50	% 41
Toplam lezyon sayısı (başlangıçtaki sayıdan azalma yüzdesi)		
Ortalama	% 54	% 47
* 12. haftada yapılan EGS değerlendirmesine göre başlangıca göre en az 2 evre düzelme görülen hastalar		
Kısaltmalar: CFT = “klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel”; N = hasta sayısı		

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Topikal klindamisin + tretinoin kombinasyonu:

Açık-etiketli ve çoklu dozlu bir çalışmada, orta-ağır şiddette aknesi olan 12 hastaya 14 gün boyunca günlük yaklaşık 4 g “klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel” uygulanması sonrası tretinoinin deriden absorpsiyonunun minimal olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların %50 ila %92'sinde plazmada tretinoin konsantrasyonları alt limitten düşük olarak ölçülmüşken (<1 ng/ml), geri kalanında alt limite yakın olarak 1.0 ile 1.6 ng/ml arasında bulunmuştur. Önemli tretinoin metabolitleri olan *13-cis-retinoik asit* ve *4-oxo-13-cis-retinoik asit*'in plazma konsantrasyonları ise sırasıyla 1.0 ile 1.4 ng/ml arasında ve 1.6 ile 6.5 ng/ml arasında bulunmuştur.

Klindamisin'in plazma konsantrasyonlarıysa bir hastada görülen 13.1 ng/ml'lik değerler dışında genelde 3.5 ng/ml değerlerinin altında olarak bulunmuştur.

Klindamisin:

Oral yoldan uygulanan klindamisin hidroklorür gastrointestinal kanaldan hızla ve yaklaşık %90 oranında emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına 45-60 dakikada ulaşılır. Klindamisin fosfatın intramüsküler uygulanımından sonra, maksimum serum konsantrasyonlarına erişkinlerde 3 saat, çocuklarda 1 saat sonra ulaşılır.

Tretinoin:

Oral yoldan uygulanan tretinoin'in sistemik dolaşıma geçişi iyidir (C_{maks} yaklaşık 347 ng/ml ve T_{maks} 1-2 saat).

Dağılım:

Klindamisin:

Sistemik dolaşıma geçen klindamisin, plazmada %93 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Birçok vücut doku ve sıvısına dağılır. Beyin-omurilik sıvısına ancak çok düşük miktarlarda geçer. Plasentada kolaylıkla geçer ve sütle salgılanır.

Tretinoin:

Sistemik dolaşıma geçen tretinoin'in dağılım hacmi (V_d) belirlenmemiştir. Plazmada %95'den fazlası proteinlere (esas olarak albumine) bağlı olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Klindamisin:

Klindamisin fosfat deride fosfatazlar tarafından daha güçlü bir formu olan klindamisine çevrilir (Klindamisin fosfatın topikal uygulama sonrası klindamisine dönüşmesi, deri katmanlarındaki antimikrobiyal etkinliğin önemli bir belirleyicisidir).

Sistemik dolaşıma geçen klindamisin, kısmen biyoaktif ve inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

İdrar, safra ve feçesle elimine edilen klindamisin'in erişkinler ve böbrek işlevleri normal çocuklarda yarılanma ömrü 2-3 saat kadardır.

Tretinoin:

Tretinoin vücutta retinolün bir metaboliti olarak oluşmaktadır. İyi kontrol edilmiş klinik çalışmalar topikal yoldan uygulanan tretinoin'in plazmadaki all-trans retinoik asit (tretinoin) düzeylerini arttırmadığını göstermiştir. Radyoaktif işaretlenmiş tretinoin'in tek bir dozunun topikal yoldan uygulanması sonrası 2-48 saatte, retinoik asitin kan konsantrasyonlarının değişmediği bulunmuştur. Topikal tretinoin formülasyonlarının ne tek dozda, ne de uzun süreli uygulamalarında sistemik retinoid düzeyleri değişmemektedir.

Eliminasyon:

Klindamisin:

Sistemik dolaşıma geçen klindamisin idrar, safra ve feçesle elimine edilir. Duyarlı RIA metodu kullanılarak klindamisin idrarda 1 ile 53 ng/ml düzeyinde tespit edilmiş, toplam dozun %0.15 – 0.25'inin geri kazanıldığı belirlenmiştir.

Tretinoin:

Sistemik dolaşıma geçen tretinoinin $t_{1/2}$ si 0.5 - 2 saattir. Tretinoin %63 oranında idrarla, %31 oranındaysa feçesle elimine edilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer / Böbrek yetmezliği: Böbrek ya da karaciğer işlevlerinin belirgin olarak azaldığı kişilerde klindamisin ve tretinoinin serum yarı ömrü hafifçe uzayabilir.

Geriyatrik popülasyon: Topikal klindamisin ile yapılan klinik çalışmalar, 65 yaş ve üzeri hastaların genç hastalardan daha farklı yanıt verip vermediklerini saptamak için yeterli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deney hayvanlarında gerçekleştirilen 13 haftalık bir *Tekrarlayan Doz Dermal Toksikite Çalışmasında* topikal klindamisin fosfat / tretinoin kombinasyonu minör lokal irritasyon (eritem) dışında toksisiteye neden olmamıştır.

Tavşanlarda gerçekleştirilen iki lokal tolerans çalışmasında “klindamisin fosfat %1.2 + tretinoin %0.025 jel”in primer deri irritanı ya da oküler irritanı olmadığı gösterilmiştir. Kobaylarda temas ile duyarlılaştırıcı özelliğinin olmadığı da gösterilmiştir.

Tavşanlarda gerçekleştirilen bir *Dermal Gelişimsel Toksikite Çalışmasında* herhangi bir üreme toksisitesine yol açmamıştır.

Klindamisin:

Sistemik yoldan uygulanan klindamisin fertilité, çiftleşme yeteneği, embriyonik ya da post-natal gelişimi etkilemez. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, klindamisinin herhangi bir mutajen potansiyeli gösterilememiştir.

Klindamisin, %1.2'lik klindamisin fosfat kullanılarak deney hayvanlarında yapılan 2 yıl süreli dermal toksisite çalışmasında ve yine 2 yıllık oral çalışmada karsinojenik bulunmamıştır.

Tretinoin:

İn vivo ve *in vitro* çalışmalarda, tretinoinin herhangi bir mutajen potansiyeli gösterilememiştir. Tretinoin %0.1 konsantrasyonda (CLINDATRE® bileşiminde bulunandan daha yüksek bir konsantrasyon) farelerde gerçekleştirilen 2 yıllık bir dermal toksisite çalışmasında karsinojen olarak bulunmamıştır. Sistemik karsinojen potansiyeli araştırılmamıştır. Oral tretinoinin sıçan, fare, kobay, tavşan, maymun ve insanda teratojen olduğu gösterilmiştir. Fertilité ve peripostnatal gelişimi ciddi bir şekilde etkiler.

Hayvan çalışmalarında, vücut yüzeyine göre ayarlanmış insan dozlarının birçok katı yüksek dozlarda dermal olarak uygulanan tretinoinin teratojenitesi gösterilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol (%96)
Makrogol gliserol hidroksi stearat
Karbomer interpolimer tip A
Bütildihidroksitoluen
Trietanolamin
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE kapaklı, 30 g'lık alüminyum tüpte Kullanma Talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ASSOS İlaç Kimya Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.
Adresi : Ümraniye, İstanbul, Türkiye.
Tel : (0216) 612 91 91
Faks : (0216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

2019/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-