

Clindoxyl

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Gel

10 mg/g + 50mg/g



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl® gel

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Clindoxyl® gel

fosfato de clindamicina + peróxido de benzoíla

APRESENTAÇÕES

Gel de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoíla 50 mg/g em bisnagas contendo 45 g.

USO EXTERNO – VIA TÓPICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g de gel contém:

fosfato de clindamicina..... 12,5 mg (equivalente a 10,0 mg de clindamicina)

peróxido de benzoíla.....50,0 mg

excipientes*q.s.p..... 1 g

* água purificada, carbômer, dimeticona, edetato dissódico, glicerol, hidróxido de sódio, lauril sulfosuccinato dissódico, metilparabeno, poloxaleno e dióxido de silício.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Clindoxyl® é indicado no tratamento tópico da acne vulgar leve a moderada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia da clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% foram avaliadas em cinco estudos clínicos duplo-cegos de 1.319 pacientes com acne vulgar facial e lesões tanto inflamatórias quanto não-inflamatórias. O tratamento foi através da aplicação do gel uma vez ao dia, à noite, durante 11 semanas. Os pacientes foram avaliados e as lesões contadas nas semanas 2, 5, 8 e 11. A redução percentual média do número de todas as lesões após 11 semanas está representada na tabela abaixo:

Tabela resumida com a redução percentual média em números de lesões da linha de base após 11 semanas nos estudos.

	Estudo 1 (n=120)	Estudo 2 (n=273)	Estudo 3 (n=280)	Estudo 4 (n=288)	Estudo 5** (n=358)
Lesões inflamatórias					
CLN 1% / BPO 5%	65%	56%	42%	57%	52%
BPO	36%*	37%*	32%	57%	41%*
CLN	34%*	30%*	38%	49%*	33%*
Veículo	19%*	-0,4%*	29%	n/a	29%*
Lesões não-inflamatórias					
CLN 1% / BPO 5%	27%	37%	24%	39%	25%
BPO	12%	30%	16%	29%*	23%
CLN	-4%*	13%*	11%*	18%*	17%
Veículo	-9%*	-5%*	17%	n/a	-7%
Total de lesões (inflamatórias e não-inflamatórias)					
CLN 1% / BPO 5% (n=397)	41%	45%	31%	50%	41%
BPO (n=396)	20%	35%	23%	43%	34%
CLN (n=349)	11%*	22%*	22%*	33%*	26%*
Veículo (n=177)	1%*	-1%*	22%*	n/a	16%*

* Diferenças estatisticamente significativas em relação a CLN / BPO. ** Estudo principal. Abreviaturas: CLN = clindamicina, BPO = peróxido de benzoíla.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Clindamicina

A clindamicina é um antibiótico da classe das lincosamidas com ação bacteriostática contra aeróbios Gram-positivos e uma ampla gama de bactérias anaeróbicas. As lincosamidas, tais como a clindamicina, ligam-se à subunidade ribossômica 50S de bactérias suscetíveis e previne a elongação de cadeias peptídicas por meio da interferência na peptidil transferase, suprimindo, assim, a síntese proteica. A ação da clindamicina é predominantemente bacteriostática, embora altas concentrações possam ser brandamente bactericidas contra cepas sensíveis. O fosfato de clindamicina é inativo *in vitro* e é hidrolisado *in vivo* em clindamicina ativa.

Peróxido de benzoíla

O peróxido de benzoíla é um agente oxidante altamente lipofílico com efeitos bactericidas e leves efeitos queratolíticos. Ele contribui na terapia combinada com um mecanismo bactericida não específico (a formação de espécies reativas de oxigênio) suprimindo, portanto, o surgimento de organismos resistentes ao medicamento.

Efeitos farmacodinâmicos



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl® gel

Clindamicina

A clindamicina tem apresentado atividade *in vitro* contra o *Propionibacterium acnes*, uma bactéria que tem sido associada à acne vulgar. Resistência do *P. acnes* à clindamicina tem sido documentada.

Clindamicina *in vitro* inibe o *P. acnes* (concentração inibitória mínima (MIC) de 0,4 µg / mL).

Ácidos graxos livres na superfície da pele diminuem aproximadamente de 14% a 2% após aplicação de clindamicina.

Clindamicina também reduz a inflamação ao inibir a quimiotaxia dos leucócitos.

Peróxido de benzoíla

A eficácia do peróxido de benzoíla para o tratamento da acne vulgar é principalmente atribuída à sua atividade bactericida, especialmente contra o *P. acnes*. A atividade bactericida do peróxido de benzoíla deve-se à liberação de oxigênio ativo ou radicais livres capazes de oxidar proteínas bacterianas. Acredita-se que o peróxido de benzoíla também seja eficaz no tratamento da acne devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e leve propriedade queratolítica.

Resistência e resistência cruzada

O tratamento da acne com antibióticos tópicos e orais utilizados em monoterapia, tais como clindamicina e eritromicina, tem sido associado ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos em *P. acnes*, bem como na flora comensal (por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). A utilização de clindamicina em monoterapia pode resultar no desenvolvimento de resistência induzida nestes microorganismos.

Peróxido de benzoíla possui efeito bactericida e não foi demonstrado que induz o aparecimento de resistência bacteriana em *P. acnes*. A inclusão de peróxido de benzoíla em formulações de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% tem demonstrado reduzir a contagem de *P. acnes* resistentes à clindamicina.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para os microorganismos selecionados. Informações acerca de resistência local são importantes, particularmente no tratamento de infecções graves.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção/Distribuição/Metabolismo

Clindamicina

Fosfato de clindamicina é rapidamente hidrolisado a clindamicina por fosfatases da pele. A clindamicina é posteriormente metabolizada para sulfóxido de clindamicina. Níveis significativos de clindamicina foram detectados em comedões de pacientes que aplicaram fosfato de clindamicina tópica durante duas semanas. Não há evidência de que a pele atue como um reservatório para a clindamicina após repetidas aplicações, ou que a mesma se acumule sistemicamente.

Clindamicina é metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos.

Peróxido de benzoíla

O peróxido de benzoíla é absorvido pela pele, onde é metabolizado a ácido benzóico. Após aplicação tópica, menos de 5% da dose entra na circulação sistêmica como ácido benzóico.

Um estudo comparativo da farmacocinética da clindamicina gel a 1% / peróxido de benzoíla a 5% (1 g aplicado na face uma vez ao dia) e uma solução a 1% de clindamicina (0,5 g aplicado na face duas vezes por dia) em 78 pacientes com acne moderada a grave indicou níveis plasmáticos médios muito baixos de clindamicina durante o período de quatro semanas (<0,5 ng / mL) para os dois grupos de tratamento.

A presença de peróxido de benzoíla na formulação não teve efeito sobre a absorção percutânea de clindamicina.

Em um estudo aberto, pacientes com acne vulgar moderada a grave foram tratados com aproximadamente 4 gramas de gel de clindamicina 1% e peróxido de benzoíla 5% aplicado uma vez por dia, durante 5 dias, no rosto, tórax superior, e parte superior das costas e ombros. Duas formulações foram estudadas (24 pacientes em cada grupo), uma contendo metilparabeno e a outra isenta de conservantes. A clindamicina foi lentamente absorvida após a aplicação tópica, atingindo concentrações plasmáticas máximas cerca de 6 a 8 horas da aplicação. Média geométrica da exposição máxima de clindamicina no plasma no dia 5 foi 1,095 ng/ml e 16,3 ng*h/mL, respectivamente, na formulação de metilparabeno, e 0,806 ng / mL e 11,4 ng*h / mL, respectivamente, na formulação isenta de conservantes.

A exposição sistêmica ao sulfóxido de clindamicina foi mais baixa em relação à clindamicina, uma vez que os valores médios de C_{max} e ASC (área sobre a curva) foram, em média, 4 a 5 vezes mais elevados para clindamicina em comparação com sulfóxido de clindamicina. Esta proporção foi comparável entre todas as formulações, o que indica que a conversão de clindamicina para o seu metabólito não é afetada pela formulação.

Eliminação

Clindamicina

Clindamicina tem um tempo de meia-vida de cerca de 9 horas e é excretada na urina principalmente como o composto original.

Seguindo múltiplas aplicações tópicas de clindamicina gel, menos de 0,06% da dose total foi excretada na urina.

Peróxido de benzoíla

Peróxido de benzoíla é excretado na forma de ácido benzóico na urina.

Gel de clindamicina/peróxido de benzoíla

Um estudo comparativo da farmacocinética do gel de clindamicina a 1% / peróxido de benzoíla a 5% (1 g aplicado na face uma vez ao dia) e uma solução a 1% de clindamicina (0,5 g aplicado na face duas vezes por dia) em 78 pacientes, durante quatro semanas, indicou não haver diferenças estatisticamente significativas nos valores de clindamicina e sulfóxido de clindamicina excretados no período de 24 horas após a última dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Clindoxyl® é contraindicado em indivíduos hipersensíveis à clindamicina, lincomicina, peróxido de benzoíla, ou qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com enterite regional ou histórico, colite ulcerativa, ou colite associada a antibiótico (incluindo colite pseudomembranosa).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Clindoxyl® é indicado somente para uso externo.

Evite o contato de Clindoxyl® com boca, olhos, lábios, outras membranas mucosas ou pele irritada ou escoriada. Clindoxyl® não pode ser ingerido. Em caso de contato acidental enxágue bem com água.

Durante as primeiras semanas de tratamento com Clindoxyl®, haverá maior descamação e eritema na maioria dos pacientes. Dependendo da intensidade dessas reações adversas, os pacientes podem utilizar um creme hidratante, reduzir temporariamente a frequência de aplicação de Clindoxyl® ou descontinuar temporariamente seu uso; porém, a eficácia para frequências de administração inferiores a uma vez ao dia não foi estabelecida. A segurança e eficácia de Clindoxyl®



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl® gel

não foram estudadas por mais de 12 semanas em ensaios clínicos para acne vulgar. O médico deve avaliar o benefício de continuar o tratamento após 12 semanas de uso ininterrupto.

É recomendado cuidado no uso simultâneo de **Clindoxyl®** com outros tratamentos tópicos para acne, como *peelings*, agentes abrasivos e produtos que tenham forte efeito secativo e com concentrações elevadas de álcool e/ou adstringentes, devido ao possível efeito irritante cumulativo que algumas vezes pode ser grave.

Caso ocorra irritação local intensa (por exemplo, eritema, ressecamento, coceira e ardência intensas), **Clindoxyl®** deve ser descontinuado.

Uma vez que o peróxido de benzoíla pode causar uma maior sensibilidade à luz solar, lâmpadas de luz ultravioleta não devem ser usadas e a exposição deliberada ou prolongada ao sol deve ser evitada ou minimizada. Quando a exposição à luz solar intensa não puder ser evitada, os pacientes devem ser aconselhados a usar um produto com filtro solar e vestir roupas protetoras.

Se um paciente apresentar uma queimadura solar, esta deve estar completamente resolvida antes do uso de **Clindoxyl®**.

Clindoxyl® pode desbotar ou manchar os cabelos, pelos e tecidos coloridos ou tingidos. Evite o contato com pelos/cabelos, tecidos, móveis ou tapetes/carpetes.

Até o momento, não há informações de que **Clindoxyl®** possa causar doping.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa tem sido relatada em quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a clindamicina, e pode variar em intensidade de leve a ameaça à vida, com manifestação em até diversas semanas após o término da terapia.

Embora esse evento tenha pouca probabilidade de ocorrer com a aplicação tópica de **Clindoxyl®**, se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou se o paciente apresentar cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser examinado criteriosamente, uma vez que os sintomas podem indicar colite associada a antibióticos.

Resistência à clindamicina

O peróxido de benzoíla reduz o potencial para o surgimento de microorganismos resistentes à clindamicina. Entretanto, os pacientes com histórico recente de uso sistêmico ou tópico de clindamicina ou eritromicina são mais propensos a apresentar *Propionibacterium acnes* e flora comensal preexistentes resistentes a antimicrobianos.

Resistência cruzada

Foi demonstrada resistência cruzada entre a clindamicina e a lincomicina.

A resistência à clindamicina está associada com frequência à resistência induzida à eritromicina (Ver 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez e lactação

Categoria de risco C na gravidez.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da clindamicina tópica ou peróxido de benzoíla na fertilidade em seres humanos.

Gravidez

Não existem estudos bem controlados em mulheres grávidas tratadas com **Clindoxyl®**.

Existem poucos dados sobre o uso de clindamicina tópica ou peróxido de benzoíla isolados em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Não são previstos efeitos durante a gravidez, uma vez que a exposição sistêmica à clindamicina e ao peróxido de benzoíla é muito baixa.

No entanto, **Clindoxyl®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado justificar o potencial de risco para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Não foram realizados estudos com **Clindoxyl®** durante a amamentação.

A absorção percutânea de peróxido de benzoíla e clindamicina é baixa, no entanto não se sabe se o peróxido de benzoíla ou a clindamicina são excretados no leite materno após aplicação tópica. A clindamicina é excretada no leite humano após administração por via oral e parenteral. **Clindoxyl®** deve ser usado durante a lactação somente se o benefício esperado justificar o risco potencial para a criança.

Se usado durante a lactação, **Clindoxyl®** não deve ser aplicado na área das mamas para evitar a ingestão acidental pelo lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos para investigar o efeito de **Clindoxyl®** na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não é esperado a partir do perfil de reações adversas da clindamicina ou peróxido de benzoíla.

Dados não-clínicos

Carcinogênese / Mutagênese

Nenhum estudo de genotoxicidade ou mutagenicidade foi realizado com gel tópico de **Clindoxyl®**.

Clindamicina

Fosfato de clindamicina não foi genotóxico para *Salmonella typhimurium*, um ensaio de aberração cromossômica ou em um teste do micronúcleo em ratos.

Peróxido de benzoíla

Tanto a carcinogenicidade quanto fotocarcinogenicidade do peróxido de benzoíla têm sido extensivamente avaliadas em ratos e hamsters, por várias vias de administração, em estudos que variam entre 42 e 100 semanas de duração. A conclusão geral é que o peróxido de benzoíla não é considerado carcinogênico, nem fotocarcinogênico em produtos tópicos para a acne, a uma concentração de 2,5% a 10%.

A genotoxicidade do peróxido de benzoíla foi extensivamente avaliada *in vitro* e *in vivo*. Enquanto alguns estudos *in vitro* mostraram fraca mutagenicidade do peróxido de benzoíla, o perfil de genotoxicidade geral não indicou relevância biológica significativa.

Gel clindamicina/peróxido de benzoíla

Num estudo de carcinogenicidade em ratos durante 2 anos, a administração tópica de gel de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% a uma dosagem de até 8.000 mg/kg/dia (24.000 mg/m²/dia) não mostrou evidência de aumento do risco carcinogênico, quando comparado com os controles.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl® gel

Num estudo de 52 semanas de fotocarcinogenicidade, em que camundongos sem pelo foram expostos à ambas radiação ultravioleta e gel de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla a 5% a níveis de dosagem até 2.500 mg/kg/dia (7.500 mg/m²/dia), uma leve redução no tempo médio para o aparecimento de tumores foi observado, em comparação com a radiação ultravioleta sozinha.

Toxicologia Reprodutiva

Fertilidade e Gravidez

Nenhum estudo de fertilidade foi conduzido com gel tópico de **Clindoxyl**®.

Clindamicina

Estudos de fertilidade em ratos tratados por via oral com um máximo de 300 mg/kg/dia de clindamicina, não revelaram nenhum efeito sobre a fertilidade ou a capacidade de acasalamento dos animais.

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e camundongos utilizando doses orais e subcutâneas de fosfato de clindamicina, cloridrato de clindamicina e palmitato de clindamicina. Estes estudos não revelaram evidências de dano fetal.

A dose mais elevada utilizada nos estudos de teratogenicidade em ratos e camundongos foi equivalente a uma dose de fosfato de clindamicina de 432 mg/kg. Para um rato, esta dose é 84 vezes maior, e para um camundongo é 42 vezes maior do que a dose esperada para um ser humano, a partir de espuma de fosfato de clindamicina com 1% de fosfato de clindamicina, com base numa comparação de mg/m².

Peróxido de benzoíla

Num estudo combinado de toxicidade dose repetida e reprodução/desenvolvimento, o peróxido de benzoíla (250, 500 ou 1000 mg/kg/dia) foi administrado via oral a ratos machos durante 29 dias e ratas durante 41-51 dias. Não houve alterações relacionadas ao tratamento observadas no período de acasalamento, taxa de acasalamento, taxa de concepção, taxa de parto, taxa de natalidade, período de gravidez, número de luteinização, número de implantação e a taxa de perda de embriões e fetos após o implante. Em filhotes, o peso corporal diminuiu significativamente no grupo de alta dose. O nível de reações adversas não observadas (NOAEL) para a toxicidade reprodutiva foi considerado como sendo de 500 mg/kg/dia.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações com alimentos, tabaco, álcool, testes laboratoriais e interações potenciais relevantes.

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa (droga a droga) foi realizado com gel de clindamicina/peróxido de benzoíla.

Clindoxyl® não deve ser utilizado em combinação com produtos que contenham eritromicina devido ao possível antagonismo à clindamicina.

A clindamicina apresentou propriedades de bloqueio neuromuscular que podem intensificar a ação de outros agentes de bloqueio neuromuscular. Portanto, o medicamento **Clindoxyl**® deve ser usado com cautela em pacientes que utilizarem tais agentes.

A aplicação concomitante de clindamicina/peróxido de benzoíla com tretinoína, isotretinoína e tazarotene deve ser evitada, uma vez que o peróxido de benzoíla pode reduzir a eficácia desses compostos e aumentar a irritação. Caso necessite de um tratamento combinado, os produtos devem ser aplicados em diferentes momentos do dia (por exemplo, um pela manhã e outro à noite).

O uso tópico de preparações que contenham peróxido de benzoíla concomitantemente com produtos tópicos que contenham sulfonamidas pode fazer com que os pelos faciais e a pele mudem temporariamente de cor (amarela/laranja).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Clindoxyl® deve ser conservado sob refrigeração. Armazenar em geladeira (entre +2°C e +8°C). Não deve ser congelado. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação. Manter o produto bem fechado.

Após aberto, válido por 30 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Clindoxyl® apresenta-se na forma de gel na cor branco a levemente amarelado.

Não descarte medicamentos no esgoto ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico sobre como descartar medicamentos que não são mais necessários. Essas ações ajudarão a proteger o meio ambiente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Clindoxyl® é somente para uso tópico.

1-Remover a maquiagem completamente, se aplicável.

2- Lavar as mãos e todas as áreas afetadas com sabonete suave e água morna.

3- Enxaguar bem e secar as áreas onde o produto será aplicado.

4- Aplicar uma fina camada do produto sobre toda a área afetada da pele (não apenas sobre as lesões), à noite antes de deitar ou conforme orientação médica.

5- As mãos devem ser lavadas após a aplicação.

Aplicar o produto com cuidado para que não entre em contato com os olhos, narinas ou boca.

O uso contínuo do produto é normalmente necessário para manter uma resposta clínica satisfatória (ou seja, pode não agir adequadamente se não for aplicado todos os dias). O produto deve ser usado durante o período determinado pelo médico, mesmo que ocorra a melhora dos sintomas da acne depois de alguns dias do início do tratamento.

Se o gel não deslizar na pele facilmente é porque uma quantidade excessiva está sendo aplicada.

Os pacientes também podem utilizar um creme hidratante se necessário.

Caso ocorra ressecamento ou descamação excessiva, deve-se reduzir a frequência de aplicação ou interrompê-la temporariamente.

Pacientes devem ser avisados que a aplicação excessiva não leva à maior eficácia, mas pode aumentar o risco de irritação da pele.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl® gel

Crianças: A segurança e eficácia da clindamicina/peróxido de benzoíla não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade, desta forma, o medicamento não é recomendado para esta população.

Idosos: Não existem recomendações específicas para o uso em idosos.

Insuficiência renal e hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário. Como a absorção percutânea de clindamicina/peróxido de benzoíla é baixa após aplicação tópica, não espera-se que a insuficiência renal e hepática leve à exposição sistêmica de importância clínica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas a medicamentos (RAMs) estão resumidas abaixo para clindamicina/peróxido de benzoíla tópica como uma combinação incluindo qualquer RAMs adicional que foi relatada para os ingredientes ativos sozinhos, peróxido de benzoíla ou clindamicina.

As reações adversas estão listadas pelo sistema de classificação de órgão MedDRA e por frequência. As frequências estão definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e ≤1/10), incomum (>1/1.000 e ≤1/100), rara (>1/10.000 e ≤1/1.000) e muito rara (≤1/10.000).

- Dados de estudos clínicos

A segurança e eficácia do gel de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% foram avaliadas em cinco ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com 1.319 pacientes (397 utilizando gel clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5%) com acne vulgar facial. Pacientes com 12 anos ou mais foram tratados uma vez por dia à noite por 11 semanas. Todas as RAMs relatadas com gel clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% destes estudos estão representados na tabela a seguir:

Resumo das RAMs com gel CLN 1% / BPO 5% gel nos estudos clínicos controlados (N=397) (Estudos 1, 2, 3, 4 e 5).

Órgão**	Muito comum	Comum	Incomum
Sistema nervoso*			Parestesia
Pele e tecido subcutâneo*	Eritema, descamação, ressecamento (Geralmente relatada como leve em termos de gravidade)	Ardência	Dermatite, prurido, rash eritematoso, piora da acne

*No local da aplicação.

** MedDRA SOC

Além das RAMs mencionadas na tabela acima, em um estudo pivotal conduzido com clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 3% gel tópico, reações de fotossensibilidade no local de aplicação foram comumente reportadas.

Além das RAMs mencionadas na tabela acima, em estudos conduzidos com clindamicina tópica, dor de cabeça e dor no local de aplicação foram comumente reportadas.

A tolerabilidade local

Durante os cinco ensaios clínicos com gel de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5%, todos os pacientes foram avaliados para eritema facial, descamação, ardência, e ressecamento na seguinte escala: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave. A porcentagem de pacientes que tiveram sintomas antes do tratamento (na linha de base) e durante o tratamento foram as seguintes:

Avaliação da tolerabilidade local para os indivíduos (n = 397) que utilizaram gel de clindamicina 1% / peróxido de benzoíla 5% durante os estudos de fase 3:

	Antes do tratamento (linha de base)			Durante o tratamento		
	Leve	Moderado	Grave	Leve	Moderado	Grave
Eritema	28%	3%	0	26%	5%	0
Descamação	6%	<1%	0	17%	2%	0
Ardência	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Ressecamento	6%	<1%	0	15%	1%	0

- Dados Pós-Comercialização

Órgão*	Raras
Sistema imunológico	Reações alérgicas, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia
Gastrointestinais	Colite (incluindo colite pseudomembranosa), diarreia hemorrágica, diarreia, dores abdominais
Tecido cutâneo e subcutâneo**	Urticária
Desordens gerais e alterações no local da aplicação	Reações no local da aplicação, incluindo descoloração

* MedDRA SOC

**No local da aplicação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A aplicação em excesso de Clindoxyl® pode resultar em irritação intensa. Nesse caso, descontinue o uso e aguarde até que a pele se recupere.

O peróxido de benzoíla aplicado por via tópica geralmente não é absorvido em quantidade suficiente para produzir efeitos sistêmicos.

A superdosagem de clindamicina aplicada por via tópica pode resultar na absorção de quantidade suficiente para produzir efeitos sistêmicos.

Em caso de ingestão accidental de Clindoxyl®, reações adversas gastrointestinais semelhantes àquelas observadas com a clindamicina administrada sistemicamente podem ser observadas.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Clindoxyl[®] gel

Tratamento

Medidas sintomáticas adequadas devem ser tomadas para proporcionar alívio da irritação causada pela aplicação por via tópica em excesso. A ingestão acidental deve ser tratada clinicamente, ou conforme recomendado pelo centro de intoxicações nacional, quando disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0339

Produzido por: **Anovis Industrial Farmacêutica LTDA.**

Avenida Ibirama, nº 518, Jardim Pirajussara,

Taboão da Serra - SP

Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

L2206_clindoxyl_gel_GDS02



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
19/04/2013	0301052/13-0	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2013	0301052/13-0	10457 –SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2013	<ul style="list-style-type: none"> • Adequação às Resoluções RDC 47/09 e RDC 60/12; • Atualização de informações de segurança de acordo com a bula da matriz; • Adequação do texto para melhor compreensão do paciente; • Atualização de Dizeres Legais. 	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
28/06/2013	0519524/13-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2013	0519524/13-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2013	<p>COMPOSIÇÃO: Inclusão da Equivalência Sal/Base;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atualização de Dizeres Legais. 	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
17/09/2015	0830132/15-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0830132/15-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	<p>I. Identificação do medicamento (atualização da nomenclatura de excipientes conforme listagem de DCB vigente)</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> <p>8. Posologia (apenas para inclusão da frase que o produto é apenas para uso tópico, não houve nenhuma alteração na posologia em si)</p> <p>9. Reações Adversas</p> <p>10. Superdose</p> <p>III. Dizeres Legais (atualização do número do SAC)</p>	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G

11/11/2015	0981716/15-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	0981716/15-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	I. Identificação do medicamento (correção da nomenclatura de excipientes conforme listagem de DCB vigente) III. Dizeres Legais	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
24/01/2017	0127289/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2016	2250720/16-5	1472 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração nos Cuidados de Conservação	23/01/2017	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
06/05/2019	0401279198	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2018	1154117/18-2	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	04/02/2019	III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
03/08/2020	2559579/20-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2020	2553744/20-0	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	31/07/2020	III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 45 G 1,0 MG/G + 5,0 MG/G GEL CT BG AL REV X 30 G
17/04/2021	1470154/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2021	1470154/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2021	VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO	VP e VPS	10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G 10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 45 G

							GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?		
03/04/2023	0332462/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/2023	0213018/23-3	1444 – MEDICAMENTO NOVO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	27/03/2023	VPS: APRESENTAÇÕES III. DIZERES LEGAIS	VPS	10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 30 G 10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 45 G
28/10/2024	1479274/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/10/2024	1479274/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/10/2024	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. Dizeres legais VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. Dizeres legais	VP e VPS	10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 45 G
26/08/2025	Não se aplica.	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	26/08/2025	Não se aplica.	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	26/08/2025	VPS: I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES	VP e VPS	10MG/G + 50MG/G GEL CT BG PLAS OPC X 45 G

		60/12			60/12		DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
--	--	-------	--	--	-------	--	------------------------------	--	--