

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duac 50 mg/g + 10 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller:

50 mg vattenfri bensoylperoxid som vattenhaltig bensoylperoxid och 10 mg klindamycin som klindamycinfosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Vit till svagt gul homogen gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duac gel är indicerat för topikal behandling av mild till måttligt svår acne vulgaris, speciellt vid inflammerade utslag för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Beaktning bör ske enligt officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för kutant bruk.

Dosering

Vuxna och Ungdomar (i åldern 12 år och äldre)

Duac gel ska appliceras på hela det angripna området en gång per dygn på kvällen.

Patienterna bör informeras om att överdriven applicering inte kommer att förbättra effekten, men kan öka risken för hudirritation. Om kraftig torrhet eller fjällning förekommer ska applicerings-frekvensen reduceras eller temporärt upphöra (se avsnitt 4.4).

En effekt på inflammerade och icke inflammerade lesioner kan ses så tidigt som i behandlingsvecka 2-5 (se avsnitt 5.1).

Säkerhet och effekt av Duac gel har inte studerats längre än 12 veckors användning i kliniska prövningar för acne vulgaris. Behandling med Duac gel bör inte överstiga 12 veckors kontinuerlig användning.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet av Duac gel har ej studerats hos barn under 12 år, därför rekommenderas inte Duac gel för denna population.

Äldre patienter

Inga särskilda rekommendationer.

Administreringssätt

, Efter tvätt med ett skonsamt rengöringsmedel ska Duac gel appliceras i ett tunt lager på helt torr hud. För mycket gel har applicerats om den inte snabbt går in i huden. Händerna ska tvättas efter applicering av produkten.

4.3 Kontraindikationer

Duac gel ska inte användas av patienter med känd överkänslighet mot:

- klindamycin
- linkomycin
- bensoylperoxid
- något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Duac gel bör ej komma i kontakt med ögon, mun, läppar, andraslemhinnor eller områden med skadad eller irriterad hud. Applicering på känsliga hudområden ska ske med försiktighet. Om gelen oavsiktligt kommer i kontakt med dessa områden, skölj med rikliga mängder vatten.

Duac gel ska användas med försiktighet hos personer med Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller av personer med antibiotikarelaterad kolit i anamnesen.

Duac gel ska användas med försiktighet hos atopiska patienter, för vilka ytterligare hudtorrhet kan inträffa.

Under de första behandlingsveckorna kan en ökad fjällning och rodnad förekomma hos de flesta patienter. Beroende på svårighetsgraden av dessa biverkningar kan patienterna använda en icke-komedogen fuktkräm, temporärt reducera appliceringsfrekvensen av Duac gel eller göra ett temporärt uppehåll i användandet. Effekten har dock inte fastställts för doseringsfrekvenser färre än en gång per dag.

Samtidig annan topikal aknebehandling bör användas med försiktighet eftersom en eventuell kumulativ irritation kan uppstå, som i vissa fall kan vara svår, speciellt vid användning tillsammans med avfjällande, deskvamativ eller exfolierande medel.

Behandlingen med Duac gel ska avbrytas om svår lokal irritation förekommer (t.ex. svår erytem, svår torrhet och klåda, svår stickande/brännande känsla).

Bensoylperoxid kan orsaka en ökad känslighet för solljus, därför bör sollampor (solarium) inte användas och avsiktlig eller långvarig exponering för sol bör undvikas eller minimeras. När exponeringen för starkt solljus inte kan undvikas bör patienterna rekommenderas att använda ett solskyddsmedel och bära täckande kläder.

Om en patient har bränt sig i solen bör huden återhämta sig före användning av Duac gel.

Om ihållande eller uttalad diarré uppträder eller om patienten drabbas av abdominala kramper, ska behandlingen med Duac gel omedelbart avbrytas. Symtomen kan tyda på antibiotikarelaterad kolit. Lämpliga diagnostiska metoder, som bestämning av *Clostridium difficile* och toxiner ska användas och om nödvändigt, ska koloskopi utföras och behandlingsalternativ för kolit övervägas.

Produkten kan bleka hår och kulört tyg. Undvik kontakt med hår, tyg, möbler eller mattor.

Resistens mot klindamycin

Patienter som nyligen använt systemisk eller topikal klindamycin eller erytromycin är mer benägna att ha preexisterande antimikrobiella resistenta *Propionibacterium acnes* och kommensal flora (se avsnitt 5.1).

Korsresistens

Korsresistens med andra antibiotika, som linkomycin och erytromycin, kan uppkomma när antibiotisk monoterapi används (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga generella interaktionsstudier har utförts för Duac gel.

Samtidig behandling med topikala antibiotika, medicinska eller exfolierande tvålar och rengöringsmedel, tvålar och kosmetika, som har starkt uttorkande effekt eller med produkter med hög koncentration av alkohol och/eller adstringentia, ska undvikas eftersom en kumulativ irriterande effekt kan uppnås.

Duac gel ska inte användas i kombination med produkter som innehåller erytromycin med anledning av möjlig antagonism mot komponenten klindamycin.

Klindamycin har visat sig ha neuromuskulärt blockande egenskaper som kan öka effekten på andra neuromuskulära blockerande medel. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning.

Applicering av Duac gel och samtidig användning av tretinoin, isotretinoin och tazaroten ska undvikas eftersom bensoylperoxid kan reducera dess effekter och öka irritationen. Om en kombinationsbehandling behövs ska produkterna appliceras vid olika tillfällen under dagen (t.ex. en på morgonen och en på kvällen).

Samtidig användning av topikala preparat med bensoylperoxid och topikala produkter innehållande sulfonamid kan orsaka temporär färgförändring (gul/orange) på hud och ansiktshår.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med Duac gel saknas.

Reproduktions/utvecklingsstudier på djur har inte utförts med Duac gel eller bensoylperoxid. Det finns begränsad data om användningen av klindamycin och bensoylperoxid enbart på gravida kvinnor. Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som behandlats med klindamycin under första trimestern, visar ingen påverkan på graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet.

Reproduktionsstudier på råttor och mus med subkutana och orala doser av klindamycin visar inte på försämrad fertilitet eller skador på fostret orsakade av klindamycin.

Säkerheten för Duac gel är inte fastställd för human graviditet. Under graviditet bör Duac gel endast förskrivas med stor försiktighet efter läkares bedömning av fördelar och risker med behandlingen.

Amning

Det finns inga studier om användning av Duac gel på ammande kvinnor. Perkutan absorption av klindamycin och bensoylperoxid är låg, men det är inte känt om klindamycin eller bensoylperoxid utsöndras i bröstmjölken vid behandling med Duac gel. Vid oral och parenteral behandling har det rapporterats att klindamycin passerar över i bröstmjolk. På grund av detta ska behandling med Duac gel under amning endast ske om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för spädbarnet.

Duac gel ska inte appliceras på bröstvårtan och områden runt omkring för att undvika oavsiktligt intag för spädbarnet under amning.

Fertilitet

Det saknas data om effekten av Duac gel på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar för Duac gel är summerade i nedan specificerade tabell. Det är en kombination som även inkluderar biverkningar för de enskilda aktiva substanserna, bensoylperoxid och klindamycin. Biverkningarna är listade och klassificerade enligt MedDRA organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000 < 1/100$), ovanliga ($\geq 1/10000 < 1/1000$) och okända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okända**
Immunsystemet				Allergiska reaktioner som överkänslighet och anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet*			Parestesi	
Magtarmkanalen				Kolit (inkluderar pseudomembranös kolit) haemorragisk diarré, diarré, buksmärtor
Hud och subkutan vävnad*	Erytem, fjällning torrhet (Generellt rapporterad som 'mild')	Brännande känsla	Dermatit, klåda, erytematösa utslag, försämring av aknen	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Reaktioner på applikationsområdet inkluderar missfärgning av huden

*På applikationsområdet. **Baserat på rapportering efter marknadsintroduktionen. Eftersom rapporteringen kommer från en population av en okänd storlek och som är föremål för en icke kontrollerad miljö, är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta frekvensen, dock förekommer systemiska reaktioner sällan.

Som tillägg till biverkningarna i tabellen ovan, i en pivotal studie utförd med topikal klindamycin 1 %/bensoylperoxid 3 % gel, rapporterades fotosensivitets reaktioner på applikationsområdet som vanligt förekommande.

Ett annat tillägg för biverkningarna som rapporterats ovan, i studier utförda med enbart topikalt klindamycin rapporterades huvudvärk och smärta på applikationsområdet som vanligt förekommande.

Lokal Tolerans

I de fem kliniska prövningarna med Duac gel, garderades alla patienterna för ansikts-erytem, fjällning, brännande och torrhet med följande skala: 0 = obefintlig, 1 = mild, 2 = moderat och 3 = svår. Procentsatsen för vad patienterna hade innan behandling (baslinjen) och under behandlingen var enligt följande:

Utvärdering av Lokal Tolerans för Subjekten (N=397) i Duac gel Gruppen under Fas 3 Studierna

	Före behandling (baslinjen)			Under behandling		
	Mild	Moderat	Svår	Mild	Moderat	Svår
Erytem	28 %	3 %	0	2 6%	5 %	0
Fjällning	6 %	<1 %	0	17 %	2 %	0
Brännande	3 %	<1 %	0	5 %	<1 %	0
Torrhet	6 %	<1 %	0	15 %	1 %	0

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdriven applicering av Duac gel kan resultera i svår irritation. Om detta inträffar avbryt behandlingen och vänta tills huden har återhämtat sig.

Topikalt applicerad bensoylperoxid absorberas inte generellt i mängder som är relevanta för att framkalla systemiska effekter.

Överdriven topikal applicering av klindamycin kan resultera i en absorption tillräckligt hög för att framkalla systemiska effekter.

I händelse av oavsiktligt intag av Duac gel, kan gastrointestinala biverkningar liknande dem som ses vid systemiskt administrerad klindamycin framträda.

Lämpliga symptomatiska åtgärder bör vidtas för att ge lindring av irritation orsakad av överdriven applicering.

Oavsiktligt intag av Duac gel ska hanteras kliniskt eller enligt rekommendationer från Giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne för utvärtes bruk, Klindamycin, kombinationer

ATC-kod: D10AF51

Klindamycin är ett antibiotikum som tillhör gruppen linkosamider med bakteriostatisk effekt på grampositiva aeroba och ett stort antal anaeroba bakterier. Linkosamider som klindamycin binder till 23 S-subenheten i ribosomen och inhiberar proteinsyntesen i ett tidigt stadium. Effekten av klindamycin är främst bakteriostatisk, men vid höga koncentrationer blir effekten långsamt baktericid gentemot känsliga arter.

Klindamycinfosfat är inaktivt *in-vitro* men omvandlas snabbt *in-vivo* genom hydrolys till det antibakteriellt aktiva klindamycin. Klindamycin i tillräcklig koncentration har i kliniska studier på komedoner hos aknepatienter visats vara aktivt mot de flesta stammarna av *Propionibacterium acnes*. Klindamycin hämmar *in-vitro* alla testade kulturer av *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mikrog/ml). Fria fettsyror på hudens yta har minskat från 14 % till 2 % efter applikation av klindamycin.

Bensoylperoxid är en oxiderande substans med antibakteriell effekt mot *Propionibacterium acnes*, den bakterie som sammankopplas med acne vulgaris. Substansen har keratolytisk effekt och är seostatisk dvs. motverkar den hyperkeratinisering och överproduktion av talg som förknippas med akne.

Duac gel ger en kombination av keratolytisk och antibakteriell effekt, särskilt vid inflammerade och icke-inflammerade utslag på grund av mild till måttlig acne vulgaris.

Resistenssituationen varierar geografiskt och med tiden. Information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas, i synnerhet när svåra infektioner behandlas. Innehållet av bensoylperoxid, minskar risken för att klindamycinresistens ska uppstå.

De två aktiva substanserna i samma produkt är både bekvämt och förbättrar patientens compliance.

Klinisk effekt och säkerhet

I fem randomiserade, dubbelblinda kliniska studier på 1318 patienter med acne vulgaris i ansiktet, med både inflammerade och icke-inflammerade utslag; använde 396 Duac gel, 396

använde bensoylperoxid, 349 använde klindamycin och 177 använde vehikel. Behandlingen applicerades en gång dagligen i 11 veckor. Patienterna evaluerades och lesionerna räknades efter 2, 5, 8 och 11 veckor.

Ändring i antal lesioner (i medelprocent) efter 11 veckor, se tabell nedan.

Minskning av antalet lesioner (i medelprocent) efter 11 veckor jämfört med utgångsvärdet

	Studie 150 (n = 120)	Studie 151 (n = 273)	Studie 152 (n = 280)	Studie 156 (n = 287)	Studie 158* (n = 358)
Inflammerade lesioner					
Duac gel	65	56	42	57	52
Bensoylperoxid	36	37	32	57	41
Klindamycin	34	30	38	49	33
Vehikel	19	-0.4	29	-	29
Ikke inflammerade lesioner					
Duac gel	27	37	24	39	25
Bensoylperoxid	12	30	16	29	23
Klindamycin	-4	13	11	18	17
Vehikel	-9	-5	17	-	-7
Lesioner totalt (inflammerade plus ikke inflammerade lesioner)					
Duac gel	41	45	31	50	41
Bensoylperoxid	20	35	23	43	34
Klindamycin	11	22	22	33	26
Vehikel	1	-1	22	-	16

***Pivotal studie.** Statistiskt signifikanta skillnader är markerade med fet stil.

Minskningen av det totala antalet lesioner var i alla fem studierna signifikant större med Duac gel jämfört med klindamycin eller vehikel. Förbättringen var konsekvent större med Duac gel än med bensoylperoxid, men skillnaden uppnådde inte statistisk signifikans i de enskilda studierna.

Vid inflammerade lesioner var Duac gel signifikant bättre i 4 av 5 studier jämfört med enbart klindamycin och i 3 av 5 studier med enbart bensoylperoxid. Vid ikke inflammerade lesioner visade sig Duac gel vara signifikant bättre än klindamycin i 4 av 5 studier och tenderade att vara bättre än bensoylperoxid enbart.

Helhetsförbättring av acnen utvärderades av läkare och var signifikant bättre med Duac gel jämfört med antingen bensoylperoxid eller klindamycin ensamt i 3 av 5 studier.

En effekt på inflammatoriska lesioner var synbar efter 2 veckors behandling. Effekten på icke-inflammatoriska lesioner varierande mer, med synbar effekt efter 2-5 veckors behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En maximerad perkutan absorptionsstudie under en fyraveckors period visade att medelvärdena av plasmanivåerna av klindamycin var försumbara (0,043 % av den applicerade dosen).

Närvaron av bensoylperoxid i formuleringen påverkade inte den perkutana absorptionen av klindamycin.

Studier med radioaktivt märkt substans har visat att absorptionen av bensoylperoxid bara kan ske efter att substansen omvandlats till bensoesyra. Bensoesyra konjugeras i huvudsak till hippursyra, som utsöndras via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duac gel

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss visade topisk administrering av Duac gel inga tecken på ökad cancerframkallande risk jämfört med kontroller.

I en fotokokarcinogenicitetsstudie på möss observerades en liten minskning av mediantiden till tumörbildning i förhållande till kontroller efter samtidig exponering för Duac gel och simulerat solljus. Den kliniska relevansen av resultaten i denna studie är okänd.

Toxicitetsstudier på två djurslag med upprepad lokal applicering av Duac gel i upp till 90 dagar visade inga toxiska effekter, bortsett från mindre lokala irritationer.

I en ögonirritationsstudie befanns Duac gel vara ytterst lite irriterande.

Bensoylperoxid

Bensoylperoxid tolererades väl i toxicitetsstudier på djur vid topikal applicering.

Även om höga doser av bensoylperoxid har visats inducera brott på DNA-strängarna, visar tillgängliga data från andra mutagenicitetsstudier, karcinogenicitetsstudier och en foto-co-karcinogenicitetsstudie att bensoylperoxid inte är karcinogen eller fotokarcinogen.

Inga reproduktionstoxikologiska data är tillgängliga.

Klindamycin

In vitro och in vivo studier uppvisade inga mutagena effekter för klindamycin. Inga långtids-karcinogenicitetsstudier har utförts på djur. Prekliniska data baserade på konventionella toxicitetsstudier med engångs- eller upprepad dosering samt reproduktionsstudier, visade inte på någon risk för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer (50000 mPa.s)
Dimetikon ($100 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
Dinatriummonolaurylsulfosuccinat
Dinatriumedetat
Glycerol
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid
Poloxamer 182
Renat vatten
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.
Öppnad förpackning: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ($2-8^\circ\text{C}$). Får ej frysas.
Produkt under användning: Förvaras vid högst 25°C .

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub, invändigt lackerad och med ett skruvlock av polyeten- eller polypropen, förpackad i kartong.
Förpackningsstorlekar: 15, 30 och 60 g.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd.
Unit 2, Building 2500, Avenue 2000,
Cork Airport Business Park, Cork,
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21296

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18-Mar-2005
Datum för den senaste förnyelsen: 16-Sep-2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-01