

Duac[®]

M R EF

GlaxoSmithKline

Gel 50 mg/g + 10 mg/g

(Vit till svagt gul homogen gel)

Medel mot akne

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Bensoylperoxid, vattenfri

Klindamycin

ATC-kod:

D10AF51

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-18.

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

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

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

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

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

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.

Pediatriisk 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.

Varningar och försiktighet

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

Duac gel ska användas med försiktighet hos personer med Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller av personer med antibiotikarelaterad koli 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 Farmakodynamik).

Korsresistens

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

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.

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 råtta 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.

Trafik

Ej relevant.

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	Brännande känsla	Dermatit, klåda, erytematösa utslag,	Urtikaria

*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.

MedDRA SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okända**
	(Generellt rapporterad som 'mild')		försämring av aknen	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsställe				Reaktioner på applikations området 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	26 %	5 %	0
Fjällning	6 %	<1 %	0	17 %	2 %	0
Brännan de	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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Klindamycin är ett antibiotikum som tillhör gruppen linkosamider med bakteriostatisk effekt på grampositiva aerobes 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 sebostatisk 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
Icke 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 icke 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.					

* 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 icke 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.

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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 karcinogent eller fotokarcinogent.

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 upprepade dosering samt reproduktionsstudier, visade inte på någon risk för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 g gel innehåller: 50 mg vattenfri bensoylperoxid som vattenhaltig bensoylperoxid och 10 mg klindamycin som klindamycinfosfat.

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Bensoylperoxid, vattenfri

Miljörisk: Användning av bensoylperoxid, vattenfri har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Bensoylperoxid, vattenfri bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Bensoylperoxid, vattenfri har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0842 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 561.265 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)(Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum capricornutum):

IC50 72h (inhibition of growth rate) = 70 µg/L (OECD 201)
(Reference 3)

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 70 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

Orange red Killfish (Juvenile Poecilia reticulata):

Acute toxicity

LC50 96 h (immobility) = 240 µg/L (OECD 203) (Reference 3)

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) = 35,000 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

$$\text{PNEC} = 70/1000 = 0.07 \text{ µg/L}$$

PNEC (µg/L) = NOEC/1000, where 1000 is the assessment factor recommended for three acute toxicity studies (Reference 1). The EC50 for green algae (= 70 µg/L) has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0842/0.07 = 1.20, i.e. $1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$ which justifies the phrase "Use of benzoyl peroxide has been considered to result in moderate environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

83%, 20 day MITI Test, OECD 301C (Reference 3)

Inherent degradability:

No data

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Benzoyl peroxide is readily biodegradable the phrase "Benzoyl peroxide is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Kow = 3.43 (Reference 3)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log Kow < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The presence of benzoyl peroxide in the formulation did not have an effect on the percutaneous absorption of clindamycin.

Radio-label studies have shown that absorption of benzoyl peroxide through the skin can only occur following its conversion to benzoic acid. Benzoic acid is mostly conjugated to form hippuric acid, which is excreted via the kidneys. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

Benzoyl peroxide does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Benzoyl peroxide does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a $\log K_{ow} < 4$ and is readily biodegradable.

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics DUAC once Daily 10mg/g and 30mg/g Gel. Stiefel, March 2018.
3. DUAC Topical Gel. MSDS ID 133364, version # 6. GlaxoSmithKline, September 2018
4. Instant J Chem Log P and LogD. Sep 2012. Chemaxon Inc.

Klindamycin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av klindamycin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att klindamycin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Klindamycin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.144 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1,049.85 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). Total volume of Clindamycin phosphate = 79.07 = 66.42 clindamycin free base. Total volume of Clindamycin hydrochloride 983.43 = 904.66 clindamycin free base. Total volume of Clindamycin palmitate hydrochloride = 17.63 = 10.83 clindamycin free base. Total Clindamycin = 66.42 + 983.43 + 10.83 = 1,049.85.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC50 (inhibition of growth rate) = 4.1 µg/L (OECD 201) (Reference 3)

EC10 = 0.98 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

No data

NOEC = 1,000,000 µg/L

Chronic toxicity

No data

Fish:

Acute toxicity

No data

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

No data

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of clindamycin cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

No data

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

The phrase "The potential for persistence of Clindamycin is cannot be excluded, due to lack of data" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow_{calc} at pH 5 = -1.47 (QSAR) (Reference 4)

Log Dow_{calc} at pH 7 = 0.38

Log Dow_{calc} at pH 9 = 1.02

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Kow < 4 at pH 7, the substance has a low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

In an open-label study of 24 patients with moderate-to-severe acne vulgaris, approximately 4 grams of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was applied once daily for 5 days to the face, upper chest, upper back, and shoulders. Geometric mean maximal plasma clindamycin exposure (C_{max}) on Day 5 was 0.961 ng/mL with an AUC_∞ of 12.9 ng*hr/mL.

In a maximised percutaneous absorption study the mean plasma clindamycin levels during a four-week dosing period for clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel were negligible (0.043 % of applied dose). (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Clindamycin does not fulfil the criteria for PBT and/or vPvB

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Clindamycin does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics DUAC once Daily 10mg/g and 30mg/g Gel. Stiefel, March 2018.
3. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/>
4. Instant J Chem Log P and LogD. Sep 2012. Chemaxon Inc.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

18 månader.

Öppnad förpackning: 2 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8°C). Får ej frysas.

Produkt under användning: Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Gel 50 mg/g + 10 mg/g Vit till svagt gul homogen gel

30 gram tub (fri prissättning), EF

25 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

50 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 gram tub (fri prissättning), *tillhandahålls ej*