

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 LÄKEMEDELFORM

Gel

Vit till svagt gul homogen gel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duac gel skall användas 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).

Hänsynstagande 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 effektiviteten, men kan öka risken för hudirritation. Om överdriven 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).

Säkerheten och effekten av Duac gel har inte studerats utöver 12 veckors användning i kliniska prövningar för acne vulgaris.

Behandling med Duac gel bör inte överstiga 12 veckors kontinuerlig användning.

Pediatrik 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.

Administreringsätt

Duac gel ska efter tvätt med ett skonsamt rengöringsmedel 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 får 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, slemhinnor, skadad eller eksematös 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 tarminflammation eller ulcerös kolit eller av personer med antibiotikarelaterad kolit.

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-komedonisk fuktkräm, temporärt reducera appliceringsfrekvensen av Duac gel eller göra ett temporärt uppehåll i användandet. Effektiviteten 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 slipande 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 slipande 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 morgnen 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 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 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 rapporteras 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 människor.

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 ($\geq 1/10000 < 1/100$) och okända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okända**
Immunsystemet				Allergiska reaktioner som

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

MedDRA SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okända**
				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	Urticaria
Allmänna symtom och/eller				Reaktioner på applikations

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

MedDRA SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okända**
symtom vid administreringsställe				området inkluderar missfärgning av huden

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

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 (utgångsvärde) och under behandlingen var enligt följande:

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

	Före behandling (utgångsvärde)			Under behandling		
	Mild	Moderat	Svår	Mild	Moderat	Svår

	Före behandling (utgångsvärde)			Under behandling		
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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 aerobes och ett stort antal anaeroba bakterier. Verkningsmekanismen hos klindamycin är en hämning av proteinsyntesen genom reaktion med 23 S-subenheten i ribosomen. 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 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 information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium, speciellt 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.

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

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. Inga andra prekliniska studier har genomförts med Duac gel, enbart för substanserna bensoylperoxid och klindamycin.

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 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 mm².s⁻¹)
Dinatriummonolaurylsulfosuccinat
Dinatriumedetat
Glycerol
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid
Poloxamer 182
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Öppnad förpackning: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Produkt under användning: Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub, invändigt lackerad och med polyetenförslutning, förpackad i kartong.

Förpackningsstorlekar: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 och 70 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd
Finisklin Business Park
Sligo, Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21296

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 18-mars-2005

Förnyat godkännande: 16-september-2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-02-02