

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duac 10 mg/g + 50 mg/g gel

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

1 gram gelu obsahuje:

clindamycinum 10 mg ve formě clindamycini dihydrogenophosphas.

benzoylis peroxidum 50 mg ve formě benzoylis peroxidum cum aqua.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel

Bílý až slabě žlutý homogenní gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Duac je indikován k lokální léčbě mírné až středně závažné formy akné vulgaris, především zánětlivých poškození pokožky u dospělých a dospívajících od dvanácti let (viz bod 4.4 a 5.1).

Pozornost má být věnována oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pouze ke kožnímu podání.

Dávkování

Dospělí a dospívající (od dvanácti let věku)

Duac se nanáší na celé postižené místo pokožky jednou denně večer.

Pacienti mají být upozorněni, že nadměrné používání gelu nezlepší jeho účinnost, ale může zvýšit riziko podráždění pokožky. Pokud dojde k nadměrnému vysoušení pokožky nebo jejímu olupování, snižte četnost aplikace gelu nebo dočasně přerušte jeho používání (viz bod 4.4).

Účinek na zánětlivé a nezápětlivé léze může být viditelný již po 2-5 týdnech léčby (viz bod 5.1).

Bezpečnost a účinnost používání přípravku Duac po dobu delší než 12 týdnů při léčbě akné vulgaris nebyly v průběhu klinických studií sledovány. Léčba přípravkem Duac nemá přesáhnout 12 týdnů nepřetržitého používání.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Duac nebyla u dětí mladších 12 let dosud stanovena, a proto se jeho použití u dětí do 12 let věku nedoporučuje.

Starší pacienti

Nejsou žádná specifická doporučení pro použití u starších pacientů.

Způsob podání

Duac se aplikuje v tenké vrstvě po jemném umytí pokožky šetrným mycím přípravkem a po úplném vysušení. Pokud nelze gel zcela vetřít do pokožky, bylo použito velké množství gelu.

Po aplikaci gelu je potřeba si umýt ruce.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Duac se nesmí podávat pacientům se známou hypersenzitivitou na:

- klindamycin
- linkomycin
- benzoyl-peroxid
- kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Ústa, oči, rty, jiné sliznice, nebo podrážděná či poškozená pokožka nemá přijít do styku s gelem. Aplikace přípravku na citlivá místa pokožky se má provádět s náležitou obezřetností. V případě náhodného kontaktu opláchněte zasažená místa vodou.

S opatrností se má přípravek Duac používat u pacientů s uvedenými onemocněními v anamnéze: regionální enteritida nebo ulcerózní kolitida, nebo kolitidy spojené s užíváním antibiotik.

S opatrností se má přípravek Duac podávat atopickým pacientům, u nichž může docházet k dalšímu vysoušení pokožky.

Během prvních týdnů léčby se může u většiny pacientů objevit zvýšené olupování a zarudnutí kůže. V závislosti na závažnosti těchto nežádoucích účinků mohou pacienti použít nekomedogenní hydratační krém, dočasně snížit četnost aplikace gelu nebo dočasně přerušit jeho používání, nicméně účinnost přípravku při používání méně často než jednou denně nebyla prokázána.

Jiná souběžná lokální léčba akné má být používána s opatrností, protože může dojít k případné kumulaci podráždění vážnějšího rázu, zvláště při současném používání peelingu, deskvamačních nebo abrazivních prostředků.

Pokud se objeví velké lokální podráždění (např. závažný erytém, silný pocit suché pokožky a svědění, silné píchání/pálení), aplikace přípravku Duac má být přerušena.

Vzhledem k tomu, že benzoyl-peroxid může způsobit zvýšenou citlivost na sluneční záření, pacienti nemají navštěvovat solária a vystavovat se úmyslné nebo prodloužené expozici slunečního záření, kterému je naopak třeba se vyhnout, případně pobyt na slunci alespoň minimalizovat. Pokud není možné se silnému slunečnímu záření vyhnout, je třeba pacienty upozornit, aby používali opalovací krémy na ochranu proti slunečnímu záření a používali ochranný oděv.

Pokud pacient trpí spálením od slunce, je třeba nejprve pokožku regenerovat a teprve poté začít používat přípravek Duac.

Jestliže pacient trpí déletrvajícím nebo silným průjmem anebo křečemi v břiše, má se aplikace přípravku Duac okamžitě přerušit, neboť uvedené příznaky mohou indikovat kolitidu, související s užíváním antibiotik. V takovém případě se má pacient vyšetřit s použitím vhodných diagnostických metod s cílem zjistit přítomnost *Clostridium difficile* a toxinu, včetně provedení kolonoskopie, a zvážit jiné možnosti léčby v souvislosti se suspektní kolitidou.

Přípravek může odbarvovat vlasy nebo barevné tkaniny. Zabraňte kontaktu s vlasy, textiliemi, nábytkem nebo podlahovými krytinami.

Rezistence vůči klindamycinu

U pacientů, kteří nedávno použili klindamycin nebo erythromycin, ať již systémově nebo lokálně, je větší pravděpodobnost již předem existující antimikrobiální rezistence *Propionibacterium acnes* a komensální flóry (viz bod 5.1).

Zkřížená rezistence

Při aplikaci antibiotické monoterapie může docházet ke zkřížené rezistenci vůči jiným antibiotikům, jako jsou linkomycin a erythromycin (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Duac.

Současná lokální antibiotika, medicínální nebo abrazivní mýdla a čisticí prostředky, mýdla a kosmetika, mající silný vysušující účinek a produkty s vysokou koncentrací alkoholu a/nebo adstringenty, mají být používány s opatrností vzhledem k možnosti výskytu kumulativních dráždivých účinků.

Duac nemá být používán v kombinaci s přípravky obsahujícími erythromycin vzhledem k možnému antagonismu vůči složkám klindamycinu.

U klindamycinu bylo prokázáno, že má neuromuskulárně blokační vlastnosti, které mohou zvýšit účinek jiných neuromuskulárních blokátorů. Proto je zapotřebí opatrnosti při současném používání přípravku Duac a těchto látek.

Je třeba se vyvarovat současného použití přípravku Duac spolu s tretinoinem, isotretinoinem a tazarotenem, protože benzoyl-peroxid může snížit jejich účinnost a zvýšit podráždění. Je-li kombinovaná léčba zapotřebí, mají být přípravky použity v různých denních dobách (např. jeden ráno a druhý večer).

Současné použití lokálních přípravků obsahujících benzoyl-peroxid, spolu s lokálními přípravky, které obsahují sulfonamidy, může způsobit dočasnou změnu barvy kůže a vousů (žlutá/oranžová).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití přípravku Duac těhotnými ženami. Reprodukční/vývojové studie na zvířatech nebyly s přípravkem Duac nebo benzoyl-peroxidem provedeny. Existují pouze omezené údaje o samostatném použití klindamycinu nebo benzoyl-peroxidu u těhotných žen. Údaje o podání omezenému počtu těhotných žen, které byly vystavené během prvního trimestru působení klindamycinu, nenaznačují žádné nežádoucí účinky klindamycinu na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence.

Reprodukční studie na potkanech a myších, kterým byl podkožně a perorálně podáván klindamycin, neprokázaly, že dochází ke snížení plodnosti nebo poškození plodu, jež by souvisely s klindamycinem.

Bezpečnost přípravku Duac v průběhu těhotenství nebyla prokázána. Proto se má Duac předepisovat těhotným ženám pouze za předpokladu, že ošetřující lékař důkladně posoudí přínos aplikace přípravku v porovnání s rizikem, které může užívání gelu v takovém případě přinášet.

Kojení

Použití přípravku Duac během kojení nebylo hodnoceno. Perkutánní absorpce klindamycinu a benzoyl-peroxidu je nízká, nicméně není známo, zda není po podání přípravku Duac klindamycin nebo benzoyl-peroxid vylučován do mateřského mléka. Při perorálním nebo parenterálním podání klindamycinu byla hlášena přítomnost klindamycinu v mateřském mléce. Z těchto důvodů má být během kojení Duac používán pouze tehdy, jestliže očekávaný přínos převyší potenciální riziko pro dítě.

Aby se zabránilo náhodnému požití dítětem, pokud je Duac používán během kojení, nemá být gel aplikován na prsa.

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku Duac na fertilitu u lidí nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky přípravku Duac, jsou shrnuty níže v kombinaci s nežádoucími účinky, které byly hlášeny jen u jedné z účinných látek při lokálním použití, benzoyl-peroxidu nebo klindamycinu. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů podle MedDRA a frekvence výskytu. Frekvence výskytu je klasifikována následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

Vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo**
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce včetně přecitlivělosti a anafylaxe.
Poruchy nervového systému*			Parestézie	
Poruchy gastrointestinálního traktu				Kolitida (včetně pseudomembranózní kolitidy) hemoragický průjem, průjem, bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně*	Erytém, olupování, suchost <i>(Obecně hlášeno jako "mírné" závažnosti)</i>	Pocit pálení	Dermatitida, svědění, erytematózní vyrážka, zhoršení akné	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Reakce v místě aplikace, včetně změny barvy

* V místě aplikace

** Na základě post-marketingového hlášení. Vzhledem k tomu, že tyto zprávy jsou získány z populace o neurčité velikosti a jsou předmětem i jiných faktorů, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost, nicméně systémové reakce přecitlivělosti byly zaznamenány vzácně.

Kromě nežádoucích účinků uvedených výše v tabulce, byly během pilotní studie, prováděné s lokální kombinací klindamycin 1 %/benzoyl-peroxid 3 % ve formě gelu, často hlášeny fotosenzitivní reakce v místě aplikace.

Dále kromě nežádoucích účinků uvedených výše, ve studiích prováděných se samotným topickým klindamycinem byly také často hlášeny bolesti hlavy a bolesti v místě aplikace.

Lokální snášenlivost

Během pěti klinických studií s přípravkem Duac byli všichni pacienti podle výskytu erytému obličeje, olupování, pálení a suchosti pokožky hodnoceni dle této stupnice: 0 = žádná, 1 = mírná, 2 = středně těžké a 3 = těžké. Procenta pacientů, u kterých se zmíněné příznaky objevily před léčbou (výchozí stav = baseline) a během léčby, byla následující:

Hodnocení lokální snášenlivosti ve skupině s přípravkem Duac (n=397) během studií fáze 3

	Před léčbou (Baseline)			Během léčby		
	mírné	střední	těžké	mírné	střední	těžké
Erytém	28 %	3 %	0	26 %	5 %	0
O olupování	6 %	<1 %	0	17 %	2 %	0
Pálení	3 %	<1 %	0	5 %	<1 %	0
Suchost	6 %	<1 %	0	15 %	1 %	0

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nadměrné používání přípravku Duac může způsobit silné podráždění. V tomto případě přerušete používání a vyčkejte, dokud se pokožka nezklidní.

Lokálně aplikovaný benzoyl-peroxid není obvykle vstřebáván v dostatečném množství pro vznik systémových účinků.

Nadměrná aplikace lokálně aplikovaného klindamycinu může vést k absorpci dostatečného množství pro vznik systémových účinků.

V případě náhodného požití přípravku Duac mohou být pozorovány nežádoucí gastrointestinální účinky podobně jako u systémově podávaného klindamycinu.

K zajištění úlevy od podráždění v důsledku nadměrné místní aplikace má být přijata vhodná symptomatická opatření.

Náhodné požití má být řešeno klinicky, nebo podle doporučení Toxikologického informačního střediska, je-li takové doporučení k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Klindamycin, kombinace.

ATC kód: D10AF51

Klindamycin je linkosamidové antibiotikum s antibakteriálním působením proti Gram-positivním aerobům a širokému spektru anaerobních bakterií. Linkosamidy, mezi něž klindamycin patří, se váží na subjednotku 23S bakteriálního ribozomu a potlačují počáteční fáze proteinové syntézy. Klindamycin se vyznačuje především bakteriostatickým působením, i když ve vyšších koncentracích může na citlivé kmeny působit jako latentní baktericidní agens.

Přestože je klindamycin-fosforečnan neúčinný *in-vitro*, rychlá *in-vivo* hydrolýza přeměňuje tuto sloučeninu na klindamycin s antibakteriálním účinkem. Klinické testy s pacienty s akné, ukázaly, že toto působení klindamycinu v komedonech akné je dostatečně účinné na většinu kmenů *Propionibacterium acnes*. Klindamycin při *in-vitro* testech inhiboval růst veškerých testovaných kultur *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 mcg/ml). Množství volných mastných kyselin na povrchu pokožky se po aplikaci klindamycinu snížilo z původních asi 14 % na 2 %.

Benzoyl-peroxid se vyznačuje slabým keratolytickým působením vůči komedonům ve všech fázích jejich vývoje. Je oxidačním činidlem s baktericidní aktivitou proti *Propionibacterium acnes* jako mikroorganismu, jemuž se vznik akné vulgaris přičítá. Benzoyl-peroxid se dále vyznačuje sebestatickým účinkem, působícím proti nadměrné tvorbě kožního mazu, která souvisí s akné. Přípravek Duac v sobě slučuje mírné keratolytické a antibakteriální vlastnosti, jež mu umožňují účinně působit zvláště proti zaníceným kožním defektům, které mírný až středně závažný průběh akné vulgaris přináší.

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a v čase pro vybrané organismy. Místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí, jsou žádoucí.

Přítomnost benzoyl-peroxidu snižuje možnost vzniku organismů odolných vůči klindamycinu.

Zahrnutí obou léčivých látek do jednoho přípravku je výhodnější a zajišťuje lepší adherenci pacienta k léčbě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Z 1318 pacientů, trpících obličejovou akné vulgaris se zanícenými i nezanícenými kožními defekty, kteří byli zařazeni do pěti dvojité zaslepených klinických studií s randomizovaným uspořádáním, se 396 pacientům aplikoval přípravek Duac, 396 benzoyl-peroxid, 349 pacientů užívalo klindamycin a 177 vehikulum. Léčba se aplikovala jednou denně po dobu 11 týdnů a pacienti byli vyšetřováni a defekty se počítaly po uplynutí 2, 5, 8 a 11 týdnů od zahájení léčby.

Průměrné procentuální snížení počtu kožních defektů po 11týdenní léčbě je uvedeno v následující tabulce.

Průměrné procentuální snížení počtu lézí od počátku léčby (baseline) po 11 týdech

	Studie 150 (n = 120)	Studie 151 (n = 273)	Studie 152 (n = 280)	Studie 156 (n = 287)	Studie 158* (n = 358)
Zánětlivé léze					
Duac	65	56	42	57	52
Benzoyl-peroxid	36	37	32	57	41
Klindamycin	34	30	38	49	33
Vehikulum	19	-0,4	29	-	29
Nezánětlivé léze					
Duac	27	37	24	39	25
Benzoyl-peroxid	12	30	16	29	23
Klindamycin	-4	13	11	18	17
Vehikulum	-9	-5	17	-	-7
Léze celkem (zánětlivé i nezánětlivé léze)					
Duac	41	45	31	50	41
Benzoyl-peroxid	20	35	23	43	34
Klindamycin	11	22	22	33	26
Vehikulum	1	-1	22	-	16

*** Pivotní studie**

Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučně

U všech pěti studií došlo při aplikaci přípravku Duac k významnému snížení celkového počtu kožních lézí ve srovnání s užíváním klindamycinu nebo vehikula. Duac vykazoval ve srovnání s benzoyl-peroxidem vyšší účinek, avšak pozorovaný rozdíl nebyl v jednotlivých studiích statisticky významný.

V případě zánětlivých kožních lézí se ukázalo, že účinky přípravku Duac byly významně lepší než účinky samotného klindamycinu ve čtyřech z pěti studií a než účinky samotného benzoyl-peroxidu ve třech z pěti studií. V případě nezánětlivých kožních lézí byly účinky přípravku Duac významně lepší než u klindamycinu ve čtyřech z pěti studií a byl patrný trend k lepšímu účinku oproti samotnému benzoyl-peroxidu.

Hodnocení celkového zlepšení stavu pacientů prováděl lékař, který došel k závěru, že Duac byl ve třech z pěti studií významně účinnější než samotný benzoyl-peroxid i než samotný klindamycin.

Účinek na zánětlivé léze byl patrný od 2. týdne léčby. Účinek u nezánětlivých lézí byl více variabilní, s účinností zřejmou zpravidla za 2-5 týdnů léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrné hladiny klindamycinu v plasmě, zjištěné v rámci studie maximalizované perkutánní absorpce klindamycinu během čtyřtýdenní aplikace přípravku Duac, byly zanedbatelné (0,043 % aplikované dávky).

Přítomnost benzoyl-peroxidu v gelu neměla na perkutánní absorpci klindamycinu žádný vliv.

Experimentální studie, které se prováděly se značenými sloučeninami, ukázaly, že absorpce benzoyl-peroxidu kůží může nastat pouze v případě, že dojde k jeho přeměně na kyselinu benzoovou. Kyselina benzoová se zpravidla konjuguje za vzniku kyseliny hippurové, která se z těla vylučuje ledvinami.

5.3 Předklinické údaje, týkající se bezpečnosti přípravku

Duac

V 2leté studii hodnotící karcinogenitu u myší neprokázaly lokální aplikace přípravku Duac zvýšené riziko karcinogenity ve srovnání s kontrolními skupinami.

Ve studii fotokarcinogenity na myších, kterým byl aplikován přípravek Duac a zároveň byly vystaveny ultrafialovému záření, bylo zaznamenáno mírné zkrácení mediánu doby potřebné ke vzniku nádoru ve srovnání s výsledky u myší, které byly vystaveny pouze UV záření. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Studie, zaměřená na 90denní zkoumání vlivu opakovaného podávání přípravku Duac na kůži dvou zvířecích druhů, nezjistila žádné toxické účinky, pomineme-li nevýznamné dráždění pokožky v místě aplikace.

Ze studie, která se zabývala drážděním očí, vyplývá, že Duac může vyvolávat pouze velmi slabé podráždění.

Benzoyl-peroxid

Studie toxicity benzoyl-peroxidu, prováděné na zvířatech, ukázaly, že testovaná zvířata látku dobře snášejí, pokud se aplikuje na povrch pokožky.

I když se ukázalo, že vysoké dávky benzoyl-peroxidu způsobují přetržení řetězce DNA, z údajů, které jsou dostupné z ostatních studií mutagenních a karcinogenních účinků látky, jakož i ze studie světlem stimulovaných karcinogenních vlivů, je zřejmé, že benzoyl-peroxid není karcinogenní ani fotokarcinogenní látkou.

Údaje, charakterizující reprodukční toxicitu benzoyl-peroxidu, nejsou k dispozici.

Klindamycin

Studie, prováděné *in-vitro* a *in-vivo* nezjistily žádné mutagenní účinky klindamycinu. Žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by se zaměřily na karcinogenní účinky klindamycinu, se neprováděly. Jinak z předklinických údajů, získaných z obvyklých studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a ze studií reprodukční toxicity vyplývá, že klindamycin nepředstavuje pro člověka žádné zvláštní nebezpečí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Karbomer (50000 mPa.s)
Dimetikon ($100 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
Dinatrium-lauryl-sulfosukcinát
Dihydrát dinatrium-edetátu
Glycerol
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Poloxamer 182
Čištěná voda
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců u přípravku uzavřeného v obalu pro prodej
2 měsíce u přípravku vydaného k aplikaci

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání přípravku po vydání k aplikaci

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková, uvnitř lakovaná tuba, uzavřená membránou a opatřená závitovým uzávěrem z polyethylenu. Baleno v papírové krabičce.

Velikost balení: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 a 70 gramů.

Na trhu nemusejí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline s.r.o.
Hvězdova 1734/2c,
140 00 Praha 4,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/121/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 4. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 11. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 8. 2021