

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Duac Gel
10 mg/g + 50 mg/g, dermálny gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g gélu obsahuje:
10 mg klindamycínu vo forme klindamycíniumfosfátu
50 mg bezvodého benzoylperoxidu vo forme hydratovaného benzoylperoxidu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél

Biely až bledožltý homogénny gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Duac Gel je indikovaný na topickú liečbu ľahkých až stredne ťažkých foriem *acne vulgaris*, predovšetkým zápalových prejavov, u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne smernice o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Len na dermálne použitie.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší)

Duac Gel sa má aplikovať jedenkrát denne večer na celú postihnutú plochu.

Pacientov treba upozorniť, že nadmerná aplikácia nezvýši účinnosť liečby, ale môže zvýšiť riziko podráždenia pokožky. Ak dôjde k nadmernému vysušeniu alebo olupovaniu pokožky, frekvencia aplikácie sa má znížiť alebo sa má aplikácia dočasne prerušiť (pozri časť 4.4).

Účinnok na zápalové a nezápalové prejavy sa môže zaznamenať už po 2 - 5 týždňoch liečby (pozri časť 5.1).

V klinických skúšaní zameraných na *acne vulgaris* sa bezpečnosť a účinnosť Duac Gelu nesledovala dlhšie ako 12 týždňov. Liečba Duac Gelom nemá presiahnuť 12 týždňov nepretržitého používania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Duac Gelu neboli stanovené u detí mladších ako 12 rokov, preto sa Duac Gel neodporúča používať v tejto skupine pacientov.

Starší pacienti

Žiadne zvláštne odporúčania.

Spôsob podávania

Duac Gel sa má aplikovať v tenkej vrstve po jemnom umytí pokožky šetrným čistiacim prípravkom a po úplnom vysušení. Ak sa gél do pokožky ľahko nevstrebáva, bolo aplikované priveľké množstvo. Po aplikácii si treba umyť ruky.

4.3 Kontraindikácie

Duac Gel sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na:

- klindamycín
- linkomycín
- benzoylperoxid
- ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Má sa zamedziť kontaktu gélu s ústami, očami, perami, inými sliznicami alebo s miestami, na ktorých je pokožka podráždená alebo porušená. Na citlivé miesta pokožky sa liek musí aplikovať opatrne. V prípade náhodného kontaktu sa postihnuté miesto musí dôkladne opláchnuť vodou.

Duac Gel sa má používať obozretne u pacientov, ktorí majú v anamnéze regionálnu enteritídu alebo ulceróznou kolitídu, alebo ktorí majú v anamnéze kolitídu súvisiacu s užívaním antibiotík.

Duac Gel sa má používať obozretne u atopických pacientov, u ktorých môže dochádzať k ďalšiemu vysušeniu pokožky.

Počas prvých týždňov liečby dôjde u väčšiny pacientov k zintenzívneniu olupovania a začervenania pokožky. V závislosti od závažnosti týchto vedľajších účinkov môžu pacienti používať nekomedogénny hydratačný krém, dočasne znížiť frekvenciu aplikácie Duac Gelu alebo dočasne prerušiť jeho používanie; pri aplikácii menej častej ako jedenkrát denne však nebola stanovená účinnosť.

Pri súbežnej topickej liečbe akné treba postupovať obozretne, pretože môže dôjsť ku kumulatívnemu podráždeniu, ktoré niekedy môže byť závažné, najmä pri používaní pílingových, deskvamačných alebo abrazívnych látok.

Ak dôjde k závažnému lokálnemu podráždeniu (napr. závažný erytém, silná suchosť a svrbenie, silné štiepanie/pálenie), používanie Duac Gelu treba ukončiť.

Keďže benzoylperoxid môže spôsobiť zvýšenú citlivosť na slnečné žiarenie, nemajú sa používať horské slnky a treba sa vyhnúť úmyselnému a dlhotrvajúcemu vystavovaniu sa slnku alebo ho treba minimalizovať. Pokiaľ nie je možné vyhnúť sa silnému slnečnému žiareniu, pacientom treba odporučiť, aby používali prípravky na opaľovanie a nosili ochranný odev.

Ak má pacient popálenie od slnka, pred použitím Duac Gelu musí byť vyliečená.

Ak pacient trpí dlhodobými alebo silnými hnačkami alebo kŕčmi v bruchu, liečba Duac Gelom sa má okamžite ukončiť, pretože uvedené príznaky môžu poukazovať na kolitídu súvisiacu s užívaním antibiotík. V takom prípade sa majú použiť vhodné diagnostické metódy, ako je dôkaz prítomnosti *Clostridium difficile* a jeho toxínu, a ak je to potrebné, má sa vykonať kolonoskopia a zvážiť možnosti liečby kolitídy.

Liek môže odfarbovať vlasy alebo farebné tkaniny. Treba zamedziť kontaktu s vlasmi, tkaninami, nábytkom alebo kobercami.

Rezistencia na klindamycín

U pacientov, ktorí v nedávnom období podstúpili systémovú alebo topickú liečbu klindamycínom alebo erytromycínom, je pravdepodobnejšie, že už majú *Propionibacterium acnes* rezistentnú na antimikrobiálne látky a komenzálnu flóru (pozri časť 5.1).

Skrížená rezistencia

Pri používaní antibiotík v monoterapii môže dôjsť ku skríženej rezistencii na iné antibiotiká, akými sú linkomycín a erytromycín (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

S Duac Gelom sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie liekových interakcií.

Pri súbežnej aplikácii topických antibiotík, liečivých alebo abrazívnych mydiel a čistiacich prostriedkov, mydiel a kozmetických prípravkov, ktoré silne vysušujú pokožku, ako aj prípravkov s vysokým obsahom alkoholu a/alebo adstringencií, je potrebná opatrnosť, pretože dráždivý účinok sa môže znásobiť.

Duac Gel sa nemá používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi erytromycín z dôvodu možného antagonistického pôsobenia na klindamycínovú zložku.

Preukázalo sa, že klindamycín má vlastnosti blokátora neuromuskulárneho prenosu a môže zvýšiť účinok iných neuromuskulárnych blokátorov. Pri ich súbežnom použití je preto potrebná obozretnosť.

Treba sa vyhnúť súbežnej aplikácii Duac Gelu a tretinoínu, izotretinoínu a tazaroténu, pretože benzoylperoxid môže znižovať ich účinnosť a zvyšovať podráždenie. Ak je kombinovaná liečba nevyhnutná, prípravky treba aplikovať v rôznych časoch dňa (napr. jeden prípravok ráno a druhý večer).

Súbežné používanie topických prípravkov obsahujúcich benzoylperoxid a topických prípravkov obsahujúcich sulfónamidy môže spôsobiť dočasnú zmenu farby (žltá/oranžová) pokožky a chĺpkov na tvári.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Duac Gelu u gravidných žien. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné/vývojové štúdie s Duac Gelom alebo benzoylperoxidom na zvieratách. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití samotného klindamycínu a samotného benzoylperoxidu u gravidných žien. Údaje získané od obmedzeného počtu gravidných žien, ktoré boli vystavené pôsobeniu klindamycínu v prvom trimestri, nepreukázali žiadne nežiaduce účinky klindamycínu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach, ktorým bol subkutánne a perorálne podávaný klindamycín, nepreukázali, že by klindamycín spôsoboval narušenie fertility alebo poškodenie plodu.

Bezpečnosť Duac Gelu u gravidných žien nebola stanovená. Preto má ošetrojúci lekár predpísať Duac Gel gravidnej žene až po starostlivom zhodnotení prínosu a rizika.

Laktácia

Použitie Duac Gelu počas laktácie sa nesledovalo. Perkutánná absorpcia klindamycínu a benzoylperoxidu je však nízka; nie je známe, či sa klindamycín alebo benzoylperoxid po použití Duac Gelu vylučujú do ľudského materského mlieka. Uvádza sa výskyt klindamycínu v materskom mlieku po jeho perorálnom a parenterálnom podaní. Z tohto dôvodu sa Duac Gel má používať počas laktácie, len ak očakávaný prínos opodstatňuje možné riziko pre dieťa.

Ak sa Duac Gel používa počas laktácie, nemá sa aplikovať na oblasť prsníkov, aby sa zabránilo jeho náhodnému požitiu dieťaťom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Duac Gelu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie na liek (Adverse drug reactions, ADR) sú ďalej zhrnuté pre Duac Gel ako kombináciu liečiv, vrátane akýchkoľvek ďalších ADR, ktoré boli hlásené pri topickej aplikácii jednotlivých liečiv, benzoylperoxidu alebo klindamycínu. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme**
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie vrátane precitlivosti a anafylaxie
Poruchy nervového systému*			Parestézia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				Kolitída (vrátane pseudomembranóznej kolitídy), hemoragická hnačka, hnačka, bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva*	Erytém, olupovanie pokožky, suchosť pokožky <i>(Zvyčajne hlásené ako „miernej“ závažnosti)</i>	Pocit pálenia	Dermatitída, pruritus, erytematózna vyrážka, zhoršenie akné	Urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Reakcie v mieste aplikácie vrátane zmeny farby pokožky

*V mieste aplikácie. **Na základe hlásení získaných v období po uvedení lieku na trh. Keďže tieto hlásenia pochádzajú z populácie neurčitej veľkosti a podliehajú faktorom sťažujúcim posúdenie, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu výskytu, systémové reakcie sa však pozorovali zriedkavo.

Okrem ADR uvedených v predchádzajúcej tabuľke bola v pivotnom klinickom skúšaní vykonanom s topicky aplikovaným gélom obsahujúcim 1 % klindamycín/3 % benzoylperoxid často hlásená aj reakcia z fotosenzitivity v mieste aplikácie.

Okrem ADR uvedených vyššie bola v štúdiách vykonaných so samotným topicky aplikovaným klindamycínom často hlásená aj bolesť hlavy a bolesť v mieste aplikácie.

Lokálna znášanlivosť

V piatich klinických skúšaniach s Duac Gelom sa u všetkých pacientov hodnotil erytém v oblasti tváre, olupovanie pokožky, pocit pálenia a suchosť pokožky na nasledujúcej stupnici: 0 = neprítomný, 1 = mierny, 2 = stredne závažný a 3 = závažný. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých boli príznaky prítomné pred liečbou (pri zaradení do štúdie) a v priebehu liečby, bol takýto:

Hodnotenie lokálnej znášanlivosti u osôb (N = 397) v skupine liečenej Duac Gelom v štúdiách fázy 3

	Pred liečbou (pri zaradení do štúdie)			Počas liečby		
	Mierny	Stredne závažný	Závažný	Mierny	Stredne závažný	Závažný
Erytém	28 %	3 %	0	26 %	5 %	0
O olupovanie pokožky	6 %	< 1 %	0	17 %	2 %	0
Pocit pálenia	3 %	< 1 %	0	5 %	< 1 %	0
Suchosť pokožky	6 %	< 1 %	0	15 %	1 %	0

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nadmerná aplikácia Duac Gelu môže mať za následok závažné podráždenie. V tomto prípade treba používanie prerušiť a počkať, kým sa pokožka nezotaví.

Topicky aplikovaný benzoylperoxid sa zvyčajne nevstrebáva v množstve dostatočnom na to, aby vyvolal systémové účinky.

Nadmerná aplikácia topicky aplikovaného klindamycínu môže mať za následok absorpciu v množstve dostatočnom na to, aby vyvolal systémové účinky.

V prípade náhodného požitia Duac Gelu sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne nežiaduce reakcie podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri systémovo podávanom klindamycíne.

Treba prijať vhodné symptomatické opatrenia na zmiernenie podráždenia spôsobeného nadmernou aplikáciou lieku.

Náhodné požitie sa má liečiť podľa klinického stavu alebo podľa odporúčaní národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Klindamycín, kombinácie
ATC kód: D10 AF 51

Klindamycín je linkozamidové antibiotikum s bakteriostatickým pôsobením voči G-pozitívnym aeróbom a širokému spektru anaeróbnym baktériám. Linkozamidy, ako je klindamycín, sa viažu na subjednotku 23S bakteriálneho ribozómu a inhibujú skoré štádia proteínovej syntézy. Klindamycín sa vyznačuje predovšetkým bakteriostatickým pôsobením, i keď pri vyšších koncentráciách môže pôsobiť voči citlivým kmeňom baktericídne.

Hoci je klindamycíniumfosfát neúčinný *in vitro*, rýchlou hydrolýzou *in vivo* sa táto zlúčenina premieňa na klindamycín s antibakteriálnym účinkom. Klinické testy s pacientmi trpiacimi akné ukázali, že toto pôsobenie klindamycínu v komedónoch akné je dostatočne účinné na väčšinu kmeňov *Propionibacterium acnes*. Klindamycín *in vitro* inhibuje všetky testované kultúry *Propionibacterium acnes* (MIC 0,4 µg/ml). Množstvo voľných mastných kyselín na povrchu pokožky sa po aplikácii klindamycínu znížilo približne zo 14 % na 2 %.

Benzoylperoxid sa vyznačuje miernym keratolytickým pôsobením voči komedónom vo všetkých fázach jeho vývoja. Je oxidačným činidlom s baktericídnu aktivitou proti *Propionibacterium acnes* ako mikroorganizmu, ktorý sa spoluzúčastňuje na vzniku *acne vulgaris*. Ďalej sa vyznačuje sebostatickým účinkom pôsobiacim proti nadmernému produkovaniu kožného tuku, ktorý sprevádza akné.

Duac Gel predstavuje kombináciu miernych keratolytických a antibakteriálnych vlastností, ktoré mu umožňujú účinne pôsobiť predovšetkým proti zapáleným kožným prejavom od ľahkej až po stredne ťažkú formu *acne vulgaris*.

Výskyt získanej rezistencie sa môže meniť u vybraných druhov podľa zemepisného miesta a času. Je potrebné mať k dispozícii údaje, ktoré charakterizujú výskyt získanej rezistencie na danom mieste, a to zvlášť v prípadoch liečby ťažkých infekcií.

Prítomnosť benzoylperoxidu zhoršuje podmienky pre tvorbu organizmov odolných voči pôsobeniu klindamycínu.

Zahrnutie oboch liečiv do jedného lieku je praktickejšie a zabezpečí lepšiu spoluprácu pacienta s lekárom (compliance).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 5 randomizovaných dvojito-zaslepených klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo 1 318 pacientov s faciálnym *acne vulgaris* so zápalovými aj nezápalovými kožnými prejavmi, sa 396 pacientom aplikoval Duac Gel, 396 pacientom benzoylperoxid, 349 pacientom klindamycín a 177 používalo vehikulum. Liečba sa aplikovala jedenkrát denne počas 11 týždňov, pacienti boli vyšetřovaní a prejavy sa počítali po uplynutí 2, 5, 8 a 11 týždňoch.

V tabuľke je vyhodnotený stredný percentuálny zlepšenie vyjadrené v počte kožných prejavov po 11 týždňoch liečby.

Priemerné percentuálne zlepšenie vyjadrené v počte kožných prejavov po 11 týždňoch liečby

	Štúdia 150 (n = 120)	Štúdia 151 (n = 273)	Štúdia 152 (n = 280)	Štúdia 156 (n = 287)	Štúdia 158* (n = 358)
Zápalové prejavy					
Duac Gel	65	56	42	57	52
Benzoylperoxid	36	37	32	57	41
Klindamycín	34	30	38	49	33
Vehikulum	19	-0,4	29		29
Nezápalové prejavy					
Duac Gel	27	37	24	39	25
Benzoylperoxid	12	30	16	29	23
Klindamycín	-4	13	11	18	17
Vehikulum	-9	-5	17	-	-7
Prejavy spolu (zápalové plus nezápalové)					
Duac Gel	41	45	31	50	41
Benzoylperoxid	20	35	23	43	34
Klindamycín	11	22	22	33	26
Vehikulum	1	-1	22	-	16

***pivotná štúdia.** Štatisticky významné rozdiely sú vyznačené **tučným písmom.**

Vo všetkých piatich štúdiách došlo pri aplikácii Duac Gelu k výraznému zníženiu celkového počtu kožných prejavov v porovnaní s používaním klindamycínu alebo vehikula. Zlepšenie bolo výrazne väčšie s Duac Gelom ako s benzoylperoxidom, avšak pozorovaný rozdiel nebol v jednotlivých štúdiách štatisticky významný.

V prípade zápalových kožných prejavov sa ukázalo, že účinky Duac Gelu boli výrazne lepšie než účinky samotného klindamycínu v štyroch z piatich štúdií a ako účinky samotného benzoylperoxidu v troch z piatich štúdií. V prípade nezápalových prejavov bol Duac Gel významne lepší než klindamycín v štyroch z piatich štúdií a mal tendenciu byť účinnejší ako samotný benzoylperoxid.

Hodnotenie celkového zlepšenia posudzoval lekár a bolo u Duac Gelu v troch z piatich štúdií signifikantne lepšie ako u samotného benzoylperoxidu alebo klindamycínu.

Účinnok na zápalové prejavy bol zjavný od 2. týždňa liečby. Účinnok na nezápalové prejavy bol premenlivejší, pričom účinnosť sa zvyčajne zaznamenala po 2 – 5 týždňoch liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerné hladiny klindamycínu v plazme zistené v štúdiu maximalizovanej perkutánnej absorpcie počas štvortýždňovej aplikácie Duac Gelu boli zanedbateľné (0,043 % aplikovanej dávky).

Prítomnosť benzoylperoxidu v lieku nemala na perkutánnu absorpciu klindamycínu žiadny vplyv.

Štúdie s rádioaktívnym značením liečiva preukázali, že absorpcia benzoylperoxidu cez kožu môže nastať len v prípade, že dôjde k jeho premene na kyselinu benzoovú. Kyselina benzoová sa spravidla konjuguje za vzniku kyseliny hipurovej, ktorá sa vylučuje obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Duac Gel

V dvojročnej štúdiu karcinogenity na myšiach sa pri topickom podávaní Duac Gelu nepreukázalo zvýšené karcinogénne riziko v porovnaní s kontrolnými zvieratami.

V štúdiu fotokarcinogenity na myšiach sa po súbežnej expozícii Duac Gelu a simulovanému slnečnému žiareniu pozorovalo mierne skrátenie mediánu času do vzniku nádoru v porovnaní s kontrolnými zvieratami. Klinický význam zistení z tejto štúdie nie je známy.

90-dňové štúdie dermálnej toxicity opakovanej dávky vykonané s Duac Gelom na 2 zvieracích druhoch neodhalili žiadne toxické účinky s výnimkou menej závažného lokálneho podráždenia.

Zo štúdie očnej dráždivosti sa zistilo, že Duac Gel môže vyvolávať len veľmi malé podráždenie.

Benzoylperoxid

Štúdie toxicity na zvieratách ukázali, že benzoylperoxid sa pri topickej aplikácii dobre znáša.

Hoci sa ukázalo, že vysoké dávky benzoylperoxidu vyvolávajú zlomy vlákien DNA, dostupné údaje z ostatných štúdií mutagenity a karcinogenity ako aj fotokarcinogenity indikujú, že benzoylperoxid nie je karcinogénna ani fotokarcinogénna látka.

Údaje o reprodukčnej toxicite nie sú k dispozícii.

Klindamycín

Štúdie *in vitro* a *in vivo* neodhalili žiadny mutagénny potenciál klindamycínu. Žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách zamerané na karcinogénny potenciál klindamycínu neboli uskutočnené.

Z predklinických údajov získaných zo všeobecných štúdií toxicity po jednorazovej a opakovanej dávke a zo štúdií reprodukčnej toxicity vyplýva, že klindamycín nepredstavuje pre človeka žiadne zvláštne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Karbomér (50000 mPa.s)
Dimetikón (100 mm².s⁻¹)
Dinátriumlaurylsulfosukcinát
Dinátriumedetát
Glycerol
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Poloxamér 182
Čistená voda
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v originálnom neotvorenom balení: 18 mesiacov

Čas použiteľnosti lieku po prvom otvorení: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s polyetylénovým skrutkovacím uzáverom, vo vnútri lakovaná, zapečatená membránou, balená v papierovej škatuľke.

Veľkosť balení: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 a 70g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.

Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0085/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

3.5.2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2015