

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duac 1% - 5% Gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di gel contiene:

10 mg di clindamicina come clindamicina fosfato

50 mg di benzoil perossido anidro come benzoil perossido idrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel omogeneo di colore da bianco a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Duac 1% - 5% Gel è indicato per il trattamento topico dell'acne vulgaris da lieve a moderata, specialmente in presenza di lesioni infiammatorie, negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Solo per uso cutaneo.

##### Posologia

##### Adulti e Adolescenti (di età maggiore o uguale o 12 anni)

Duac Gel deve essere applicato una sola volta al giorno alla sera su tutta l'area interessata.

I pazienti devono essere informati che un'applicazione eccessiva non migliorerà l'efficacia, ma può aumentare il rischio di irritazione cutanea. Se si verificano eccessiva secchezza o desquamazione, la frequenza delle applicazioni deve essere ridotta o l'applicazione temporaneamente interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Un effetto sulle lesioni infiammatorie e non-infiammatorie può essere visto già dopo 2-5 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di Duac Gel non sono state studiate oltre le 12 settimane negli studi clinici dell'acne vulgaris. Il trattamento con Duac Gel non deve superare le 12 settimane di uso continuativo.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Duac Gel non sono state determinate nei ragazzi di età inferiore ai 12 anni, in quanto Duac Gel non è raccomandato per l'uso in questa popolazione.

##### Pazienti anziani

Non ci sono particolari raccomandazioni.

### Modo di somministrazione

Duac Gel deve essere applicato in uno strato sottile dopo aver lavato la pelle con un detergente delicato e averla completamente asciugata. Se non si riesce a spalmare facilmente il gel sulla pelle, ne è stata applicata una quantità eccessiva.

Lavare le mani dopo l'applicazione.

### **4.3. Controindicazioni**

Duac Gel non deve essere somministrato in pazienti con ipersensibilità nota a:

- clindamicina
- lincomicina
- benzoil perossido
- uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nel prodotto elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Devono essere evitati contatti con la bocca, gli occhi, labbra, altre mucose o zone in cui la pelle è abrasa o ferita. L'applicazione su aree particolarmente sensibili della pelle deve essere fatta con cautela. In caso di contatto accidentale, sciacquare abbondantemente con acqua.

Duac Gel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di enterite segmentaria o colite ulcerativa o coliti antibiotico-dipendenti.

Duac Gel deve essere usato con cautela in pazienti atopici, nei quali può manifestarsi un'ulteriore secchezza della pelle.

Durante le prime settimane di trattamento, un aumento della desquamazione e arrossamento si verifica nella maggior parte dei pazienti. A seconda della gravità di questi effetti indesiderati, i pazienti possono utilizzare una crema idratante non comedogena, ridurre temporaneamente la frequenza di applicazione di Duac Gel o interrompere temporaneamente l'utilizzo; tuttavia, l'efficacia non è stata stabilita per frequenze posologiche inferiori ad una volta al giorno.

Una concomitante terapia topica dell'acne deve essere usata con cautela perché si può verificare un'eventuale irritazione cumulativa, che a volte può essere grave, specialmente con l'uso di agenti esfolianti, desquamanti o abrasivi.

Se si verifica una grave irritazione locale (ad esempio grave eritema, secchezza e prurito grave, dolore pungente grave / dolore bruciante grave), Duac Gel deve essere interrotto.

Poiché il benzoil perossido può provocare una maggiore sensibilità alla luce del sole, non devono essere utilizzate le lampade solari e l'esposizione intenzionale o prolungata al sole deve essere evitata o minimizzata.

Quando l'esposizione a forte luce solare non può essere evitata, i pazienti devono essere avvertiti di usare un prodotto di protezione solare e indossare indumenti protettivi.

Se un paziente ha scottature, queste devono essere risolte prima di utilizzare Duac Gel.

In caso di comparsa di diarrea prolungata o significativa oppure di crampi addominali, il trattamento con Duac Gel deve essere immediatamente sospeso poiché può trattarsi di una manifestazione di colite antibiotico-dipendente. Si consiglia l'impiego di appropriati mezzi diagnostici, come la ricerca del "Clostridium difficile" e delle sue tossine e, se necessario, una colonscopia e la prescrizione di un eventuale trattamento della colite.

Il prodotto può decolorare i capelli o tessuti colorati. Evitare il contatto con capelli, tessuti, mobili o tappeti.

#### Resistenza alla clindamicina

I pazienti che di recente hanno fatto uso di clindamicina topica o sistemica o che hanno fatto uso di eritromicina hanno maggiori probabilità di aver sviluppato *Propionibacterium acnes* e flora commensale resistenti agli antimicrobici (vedere paragrafo 5.1).

#### Resistenza crociata

In caso di monoterapia antibiotica è possibile il manifestarsi di resistenza crociata con altri antibiotici quali la lincomicina e l'eritromicina (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Con Duac Gel non sono stati condotti studi formali di interazione tra farmaci.

L'uso concomitante di antibiotici topici, di saponi e detergenti medicati o abrasivi, saponi e cosmetici che abbiano un forte effetto disidratante, e prodotti con alte concentrazioni di alcool e/o astringenti, può determinare un effetto irritante cumulativo e perciò deve essere effettuato con particolare cautela.

Duac Gel non deve essere usato in combinazione con prodotti contenenti eritromicina a causa del possibile antagonismo al componente clindamicina.

La clindamicina ha dimostrato di avere proprietà di blocco neuromuscolare che possono potenziare l'azione di altri agenti bloccanti neuromuscolari. Pertanto deve essere usata cautela nell'uso concomitante.

L'applicazione concomitante di Duac Gel con tretinoina, isotretinoina e tazarotene deve essere evitata in quanto il benzoino perossido può ridurre la loro efficacia e aumentare l'irritazione. Se il trattamento di combinazione è richiesto, i prodotti devono essere applicati in diversi momenti della giornata (ad esempio uno al mattino e l'altro alla sera).

L'uso topico di preparazioni contenenti benzoino perossido contemporaneamente a preparazioni contenenti sulfonamide può causare modifiche temporanee del colore dei capelli e della pelle del viso (giallo/arancio).

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati circa l'uso di Duac Gel nelle donne in gravidanza. Non sono stati effettuati studi di riproduzione/sviluppo in animali con Duac Gel o con benzoino perossido. Ci sono dati limitati sull'utilizzo di clindamicina e benzoino perossido da soli in donne in gravidanza. Dati rilevati da un numero limitato di gravidanze in cui si è fatto uso di clindamicina durante il primo trimestre non hanno evidenziato effetti avversi della clindamicina sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Studi di riproduzione in ratti e topi, con un utilizzo di dosi sottocutanee e orali di clindamicina, non hanno evidenziato un'alterazione della fertilità o danni al feto dovuti alla clindamicina.

La sicurezza di Duac Gel in gravidanza non è stata testata nella specie umana. Pertanto, Duac Gel va prescritto dal medico a donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento

L'uso di Duac Gel non è stato studiato durante l'allattamento al seno. Tuttavia, l'assorbimento percutaneo di benzoino perossido e clindamicina è basso; non è noto se la clindamicina o il benzoino perossido vengano escreti nel latte materno in seguito all'utilizzo di Duac Gel, mentre è stata rilevata la presenza di clindamicina dopo l'assunzione di clindamicina nel latte materno per via orale e la somministrazione per via parenterale. Pertanto, l'uso di Duac Gel per il trattamento di pazienti che allattano è consentito solo laddove i benefici attesi superino il rischio per il bambino.

Qualora Duac Gel venga usato durante l'allattamento allo scopo di evitarne l'ingestione accidentale da parte del bambino, esso non deve essere applicato nella zona del seno.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Duac Gel sulla fertilità negli uomini.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) sono riassunte di seguito per Duac Gel come una combinazione tra le ADR aggiuntive che sono stati segnalate per i singoli principi attivi topici, benzoilperossido o clindamicina. Le reazioni avverse sono elencate per sistema, organo classe e frequenza secondo la classificazione MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  e  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  e  $<1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Medra	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota**
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazioni allergiche inclusa ipersensibilità e anafilassi
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>			Parestesia	
<b>Patologie gastrointestinali</b>				Colite (inclusa colite pseudo membranosa), diarrea emorragica, diarrea, dolore addominale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*</b>	Eritema, desquamazione, secchezza (generalmente riportato come "lieve" nella gravità)	Sensazione di bruciore	Dermatite, prurito, eruzione eritematosa, peggioramento dell'acne	Orticaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				Reazioni al sito di applicazione inclusa decolorazione della pelle

\* Al sito di applicazione. \*\* Sulla base di segnalazioni post-marketing. Poiché questi casi si riferiscono ad una popolazione di dimensione incerta e sono soggetti a fattori confondenti, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza, tuttavia reazioni sistemiche si vedono raramente.

Oltre alle ADR riportate nella tabella sopra, nell'ambito dello studio condotto con clindamicina topica 1% / benzoil perossido gel al 3%, sono state anche riportate comunemente reazioni di fotosensibilità al sito di applicazione.

Inoltre, in aggiunta alle ADR riportate sopra, in studi condotti con clindamicina topica da sola, sono stati comunemente segnalati cefalea e dolore nel sito di applicazione.

#### Tollerabilità locale

Durante i cinque studi clinici con Duac Gel, tutti i pazienti sono stati classificati per eritema facciale, desquamazione, bruciore, secchezza nella seguente scala: 0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato e 3 = grave. La percentuale di pazienti che avevano sintomi presenti prima del trattamento (basale) e durante il trattamento è stata la seguente:

### Valutazioni locali di tollerabilità per soggetti (n = 397) nel gruppo Duac Gel durante gli studi di Fase 3

	Prima del trattamento (baseline)			Durante il trattamento		
	Lieve	Moderata	Grave	Lieve	Moderata	Grave
Eritema	28%	3%	0	26%	5%	0
Desquamazione	6%	<1%	0	17%	2%	0
Brucciore	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Secchezza	6%	<1%	0	15%	1%	0

#### 4.9. Sovradosaggio

L'uso eccessivo di Duac Gel può causare gravi irritazioni. In questo caso, interrompere l'uso e attendere fino a quando la pelle non si è ripresa.

Il benzoino perossido topico non è generalmente assorbito in quantità sufficienti a produrre effetti sistemici.

Un'applicazione eccessiva di clindamicina topica può provocare l'assorbimento di quantità sufficienti a produrre effetti sistemici.

In caso di ingestione accidentale di Duac Gel, si possono manifestare reazioni avverse gastrointestinali simili a quelle osservate con clindamicina per via sistemica

Per fornire sollievo da irritazioni provocate da un uso eccessivo devono essere adottate misure appropriate.

I casi di ingestione accidentale devono essere trattati clinicamente o come raccomandato dal Centro Nazionale di veleni, dove disponibile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Clindamicina, associazioni

Codice ATC: D10 AF51

La Clindamicina è un antibiotico derivato dalle lincosamidi con azione batteriostatica su Gram-positivi aerobi ed un ampio spettro di batteri anaerobi. Le lincosamidi, come la clindamicina, si legano alla subunità 23S del ribosoma batterico ed inibiscono gli stadi precoci delle sintesi proteiche. L'azione della clindamicina è prevalentemente batteriostatica anche se alte concentrazioni possono avere una lenta azione battericida su ceppi sensibili.

Pur essendo la clindamicina fosfato inattiva *in vitro*, una rapida idrolisi *in-vivo* converte il composto in clindamicina antibatterico attivo. Studi clinici hanno dimostrato l'azione della clindamicina sui comedoni di pazienti affetti da acne a livelli tali da essere attiva verso la maggior parte dei ceppi del *Propionibacterium acnes*. La clindamicina *in vitro* inibisce tutte le colture di *Propionibacterium acnes* testate (MIC 0,4mcg/ml). In seguito all'applicazione di clindamicina gli acidi grassi insaturi della superficie cutanea sono diminuiti dal 14% al 2% circa.

Il benzoino perossido ha una blanda azione cheratolitica sui comedoni in qualsiasi stadio del loro sviluppo. Si tratta di un agente ossidante con attività battericida contro il *Propionibacterium acnes*, organismo implicato nello sviluppo dell'acne *vulgaris*. Inoltre è un sebostatico, e quindi contrasta l'eccessiva produzione di sebo associata all'acne.

Duac Gel ha una combinazione di agenti blandamente cheratolitici e antibatterici che ha una particolare attività contro le lesioni infiammatorie dell'acne volgare di entità da lieve a moderata.

L'insorgenza di resistenze acquisite può variare sia geograficamente che nel tempo per le specie selezionate. Informazioni a livello locale sulla resistenza sono auspicabili, soprattutto nel trattamento di infezioni severe.

L'aggiunta di benzoil perossido riduce il potenziale per l'insorgenza di organismi resistenti alla clindamicina.

La presenza di ambedue le sostanze attive in un solo prodotto è più conveniente ed assicura una maggiore compliance dei pazienti.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In cinque studi clinici randomizzati e in doppio cieco di 1318 pazienti con acne vulgaris facciale con lesioni sia infiammatorie che non, 396 hanno usato Duac Gel, 396 hanno usato il benzoil perossido, 349 hanno usato clindamicina e 177 hanno usato il veicolo. Il trattamento è stato effettuato una volta al dì per 11 settimane e i pazienti sono stati valutati e le lesioni contate dopo 2, 5, 8 e 11 settimane.

La percentuale media dei cambiamenti riferiti al numero delle lesioni dopo 11 settimane è evidenziata nella tabella.

#### **Media dei miglioramenti percentuali calcolati in numero di lesioni dall'inizio a dopo 11 settimane**

	150 (n = 120)	151 (n = 273)	152 (n = 280)	156 (n = 287)	158* (n = 358)
<b>Lesioni infiammatorie</b>					
Duac Gel	65	56	42	57	52
Benzoil perossido	<b>36</b>	<b>37</b>	32	57	<b>41</b>
Clindamicina	<b>34</b>	<b>30</b>	38	<b>49</b>	<b>33</b>
Eccipienti	<b>19</b>	<b>-0.4</b>	29	-	29
<b>Lesioni non infiammatorie</b>					
Duac Gel	27	37	24	39	25
Benzoil perossido	12	30	16	<b>29</b>	23
Clindamicina	<b>-4</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	17
Eccipienti	<b>-9</b>	<b>-5</b>	17	-	-7
<b>Totale lesioni (infiammatorie e non infiammatorie)</b>					
Duac Gel	41	45	31	50	41
Benzoil perossido	20	35	23	43	34
Clindamicina	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>33</b>	<b>26</b>
Eccipienti	<b>1</b>	<b>-1</b>	<b>22</b>	-	<b>16</b>

\*studio pivotal. Le differenze statisticamente significative sono evidenziate **in grassetto**.

La riduzione delle lesioni totali è stata significativamente maggiore con l'uso di Duac Gel rispetto alla clindamicina o al veicolo in tutti e cinque gli studi.

Il miglioramento è stato notevolmente maggiore con Duac Gel che con benzoil perossido, ma la differenza non è stata statisticamente significativa negli studi singoli.

Nelle lesioni infiammatorie, Duac Gel è stato significativamente superiore alla clindamicina da sola in quattro studi su cinque e al benzoil perossido in tre studi su cinque. Nelle lesioni non infiammatorie, Duac Gel è risultato significativamente più efficace della clindamicina in quattro studi su cinque ed ha evidenziato una tendenza ad essere più efficace del benzoil perossido da solo.

Un miglioramento generalizzato è stato constatato dal medico ed è risultato significativamente migliore con Duac Gel che con benzoil perossido o clindamicina da soli in tre studi su cinque.

Dopo 2 settimane di trattamento c'è stato un effetto sulle lesioni infiammatorie. L'effetto sulle lesioni non-infiammatorie era più variabile, con efficacia generalmente evidente dopo 2-5 settimane di trattamento.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

In uno studio effettuato in condizioni di massimo assorbimento percutaneo i livelli medi di clindamicina nel plasma dopo un periodo di applicazione di 4 settimane di Duac Gel erano insignificanti (0,043% della dose applicata).

La presenza di benzoil perossido nella formulazione non ha avuto effetto sull'assorbimento percutaneo di clindamicina.

Studi con elementi radio-marcati hanno evidenziato che l'assorbimento di benzoil perossido attraverso la pelle può verificarsi solo in seguito alla conversione in acido benzoico. L'acido benzoico viene prevalentemente coniugato, formando acido ippurico, che viene eliminato per via renale.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### Duac Gel

Studi con dosi ripetute sulla tossicità dermica condotti con Duac Gel in due specie per una durata fino a 90 giorni, non hanno evidenziato effetti tossici, a parte una minima irritazione locale. Uno studio sull'irritazione oculare ha rilevato che Duac Gel è solo scarsamente irritante.

Non sono stati condotti altri studi preclinici con Duac Gel, ma solo per le singole sostanze benzoil perossido e clindamicina.

### Benzoil perossido

In studi di tossicità sull'animale il benzoil perossido è stato ben tollerato quando applicato a livello topico.

Sebbene sia stato osservato che dosi alte di benzoil perossido provocano interruzioni nei filamenti di DNA, i dati disponibili di altri studi di mutagenesi, di carcinogenesi e di foto co-carcinogenesi evidenziano che il benzoil perossido non è un cancerogeno né un foto cancerogeno.

Non sono disponibili dati sulla tossicità riproduttiva.

### Clindamicina

Studi in vitro e in vivo non hanno rilevato alcun potenziale mutageno della clindamicina. Non sono stati effettuati studi a lunga durata su animali per la ricerca del potenziale cancerogeno della clindamicina. D'altronde i dati preclinici dimostrano non esserci alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità di dose singola e ripetuta e di tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Carbomer (50000mPa.s)

Dimeticone (100mm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>)

Lauril Sulfosuccinato Disodico

Edetato disodico

Glicerolo

Silice colloidale idrata

Polossamero 182

Acqua depurata

Sodio idrossido

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente

### **6.3. Periodo di validità**

Periodo di validità del prodotto come confezionato per la vendita: 18 mesi

Periodo di validità del prodotto dopo la prima apertura: 2 mesi

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2° C - 8° C). Non congelare.

Condizioni di conservazione dopo la prima apertura

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio internamente laccato e sigillato con membrana, dotato di tappo a vite in polietilene, in contenitore di cartone.

Confezioni: tubi da 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 e 70 grammi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento.**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd - Finisklin Business Park - Sligo - Irlanda

Rappresentante per l'Italia: GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 - Verona

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Duac 1%+5% gel Tubo da 6 g N° AIC 036925016/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 15 g N° AIC 036925079/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 25 g N° AIC 036925028/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 30 g N° AIC 036925030/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 55 g N° AIC 036925042/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 60 g N° AIC 036925055/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 50 g N° AIC 036925067/M

Duac 1%+5% gel Tubo da 70 g N° AIC 036925081/M

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 2 Agosto 2006

Data del rinnovo più recente: 16 Settembre 2008

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

4 Giugno 2013