

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Duac[®], 10 mg/g + 50 mg/g, gel

INN: klindamicin, benzoil-peroksid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g gela sadrži:

10 mg klindamicina u obliku klindamicin-fosfata

50 mg benzoil-peroksida u obliku benzoil-peroksida, sa vodom

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel

Homogen gel, bele do svetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Duac je indikovano za lokalnu primenu kod blago do umereno ispoljenih *acne vulgaris*, posebno inflamatornih lezija kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj primeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Samo za dermalnu upotrebu.

Doziranje

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji)

Lek Duac treba primenjivati jednom dnevno, uveče, nanošenjem na sve zahvaćene oblasti kože.

Pacijente treba savetovati da prekomerna primena neće povećati efikasnost leka, već može povećati rizik za pojavu iritacije kože. Ukoliko dođe do izrazite suvoće ili perutanja kože, treba smanjiti učestalost primene ili privremeno prekinuti primenu leka (videti odeljak 4.4).

Dejstvo leka na inflamatorne i neinflamatorne lezije može se uočiti najranije nakon 2 do 5 nedelja primene leka (videti odeljak 5.1).

U okviru kliničkih ispitivanja primene leka Duac u terapiji *acne vulgaris*, bezbednost i efikasnost leka nije ispitivana duže od 12 nedelja. Lek Duac ne treba primenjivati duže od 12 nedelja u kontinuitetu.

Pedijatrijska populacija

S obzirom na to da bezbednost i efikasnost leka Duac nisu utvrđene kod dece mlađe od 12 godina, primena leka se ne preporučuje u navedenoj populaciji.

Stariji pacijenti

Nema posebnih preporuka.

Način primene

Lek Duac treba nanositi u tankom sloju, nakon pažljivog umivanja blagim sredstvom, na potpuno osušenu kožu. Ukoliko se primeni prevelika količina gela, neće moći da se lako utrlja u kožu.

Nakon primene treba oprati ruke.

4.3. Kontraindikacije

Lek Duac se ne sme davati pacijentima koji imaju poznatu preosetljivost na:

- klindamicin
- linkomicin
- benzoil-peroksid
- bilo koju od pomoćnih supstanci u preparatu, navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trebalo bi izbegavati kontakt leka sa ustima, očima, usnama, ostalom sluzokožom, kao i sa iritiranim ili oštećenim delovima kože. Primena na osetljivim predelima kože treba da bude uz oprez. Ukoliko dođe do slučajnog kontakta, potrebno je temeljno ispiranje vodom.

Lek Duac treba uz oprez primenjivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju regionalni enteritis ili ulcerozni kolitis, ili kolitis izazvan antibioticima.

Lek Duac takođe treba upotrebljavati uz oprez kod pacijenata sa atopijskom konstitucijom, kod kojih se može javiti dalje sušenje kože.

Tokom prvih nedelja primene, kod većine pacijenata će doći do povećanja perutanja i crvenila kože. U zavisnosti od ozbiljnosti navedenih neželjenih dejstava, pacijenti mogu koristiti nekomedogeno sredstvo za hidrataciju, mogu privremeno smanjiti učestalost primene leka Duac ili privremeno prekinuti primenu; međutim, efikasnost leka nije utvrđena prilikom primene leka Duac manje od jednom dnevno.

Treba biti oprezan prilikom kombinovane lokalne primene lekova kod akni, jer može doći do pojave kumulativne iritacije, koja ponekad može biti teška, posebno prilikom primene pilinga, sredstava za deskvamaciju ili abrazivnih sredstava.

Ukoliko dođe do pojave teške lokalne iritacije (npr. težak eritem, izrazita suvoća i svrab, izrazit osećaj peckanja/pečenja) treba obustaviti primenu leka Duac.

S obzirom na to da benzoil-peroksid može dovesti do povećane osetljivosti na sunčevu svetlost, ne treba koristiti solarijumske lampe i treba izbegavati ili svesti na minimum namerno ili produženo izlaganje suncu. Kada se izlaganje jakoj sunčevoj svetlosti ne može izbeći, pacijente treba savetovati da koriste proizvode sa zaštitnim faktorom i nose garderobu koja ih štiti od direktnih sunčevih zraka.

Ukoliko pacijent ima opekotine od sunca, navedeno stanje treba rešiti pre primene leka Duac.

Ukoliko se javi produžena ili izražena dijareja, ili se kod pacijenta jave stomahni grčevi, lečenje lekom Duac treba odmah prekinuti, jer simptomi mogu ukazivati na kolitis koji je povezan sa antibioticima. Treba sprovesti odgovarajuće dijagnostičke metode, kao što je utvrđivanje prisustva *Clostridium difficile* i toksina i, ukoliko je neophodno, kolonoskopiju, i razmotriti mogućnosti za lečenje kolitisa.

Lek Duac može izbeliti kosu ili obojene tkanine. Potrebno je izbegavati kontakt sa kosom, tkaninama, nameštajem ili tepisima.

Rezistencija na klindamicin

Kod pacijenata koji su do skoro primenjivali klindamicin ili eritromicin (sistemski ili) postoji veća mogućnost da se javi prethodno postojeća rezistencija soja *Propionibacterium acnes* i komensalne flore na antibiotike (videti odeljak 5.1).

Ukrštena rezistencija

Kod primene antibiotske monoterapije može se javiti ukrštena rezistencija sa drugim antibioticima kao što su linkomicin i eritromicin (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena zvanična ispitivanja interakcija leka Duac sa drugim lekovima.

Istovremenu upotrebu lokalnih antibiotika, medicinskih ili abrazivnih sapuna i preparata za čišćenje, sapuna ili kozmetike koji imaju jako isušujuće delovanje i proizvoda sa visokom koncentracijom alkohola i/ili adstringenata, treba spovoditi oprezno, jer može doći do pojave kumulativnog iritirajućeg delovanja.

Lek Duac ne treba koristiti u kombinaciji sa lekovima koji sadrže eritromicin, s obzirom na to da može doći do antagonizovanja dejstva klindamicina.

Dokazano je da klindamicin ima osobine neuromuskularnog blokatora, što može povećati dejstvo drugih neuromuskularnih blokatora. Iz navedenih razloga treba biti oprezan prilikom njihove istovremene primene.

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Duac sa tretinoinom, izotretinoinom i tazarotonom, jer benzoil-peroksid može smanjiti njihovu efikasnost i povećati stepen iritacije. Ukoliko je istovremena primena neophodna, navedene lekove treba primenjivati u različito doba dana (npr. jedan lek ujutru, a drugi lek uveče).

Lokalna primena lekova koji sadrže benzoil-peroksid istovremeno sa lokalnom primenom lekova koji sadrže sulfonamid može dovesti do privremene promene boje kože i kose (žuta/narandžasta boja).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi leka Duac kod trudnica. Nisu sprovedene studije o uticaju na reproduktivnost/ili razvoj ploda kod životinja sa lekom Duac ili benzoil-peroksidom. Nema dovoljno podataka o pojedinačnoj upotrebi klindamicina ili benzoil-peroksida kod trudnica. Podaci iz ograničenog broja trudnoća, u kojima je postojala izloženost dejstvu klindamicina u prvom trimestru, ne ukazuju na neželjena dejstva klindamicina na trudnoću, odnosno na zdravlje fetusa/novorodenčeta.

Studije uticaja na reproduktivnost kod pacova i miševa, upotrebom potkožnih i oralnih doza klindamicina, nisu dale dokaze o štetnosti po plodnost, ni o oštećenju fetusa zbog klindamicina.

Bezbednost leka Duac u humanoj trudnoći još nije utvrđena. Zbog toga lek Duac treba propisivati trudnicama isključivo nakon pažljive procene odnosa rizik/korist od strane ordinirajućeg lekara.

Dojenje

Nije ispitivana primena leka Duac tokom dojenja. Perkutana resorpcija klindamicina i benzoil-peroksida je niska, međutim, nije poznato da li se klindamicin ili benzoil-peroksid izlučuju u humano mleko nakon upotrebe leka Duac. Opisano je da oralna i parenteralna primena klindamicina ima za ishod pojavu klindamicina u majčinom mleku. Iz ovog razloga, lek Duac treba koristiti tokom dojenja samo ukoliko očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik za odojče.

Da bi se izbeglo da odojčice tokom dojenja slučajno proguta lek Duac, navedeni lek ne treba primenjivati na područje dojki.

Fertilnost

Nema podataka o dejstvu leka Duac na fertilnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije leka Duac su prikazane u tabeli u nastavku kao kombinacija bilo kojih neželjenih reakcija koje su prijavljene za pojedinačne aktivne supstance primenjene lokalnim putem (benzoil-peroksid ili klindamicin). Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato **
Poremećaji imunskog sistema				Alergijske reakcije, uključujući preosetljivost i anafilaksu
Poremećaji nervnog sistema *			Parestezije	
Gastrointestinalni poremećaji				Kolitis (uključujući pseudomembranozni kolitis), dijareja sa krvarenjem, dijareja, abdominalni bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva *	Eritem, perutanje, suvoća (najčešće prijavljeni kao „blagi“)	Osećaj pečenja	Dermatitis, pruritus, eritematozni osip, pogoršanje stanja akni	Urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				Reakcije na mestu primene, uključujući obezbojenje kože

* Na mestu primene. ** Na osnovu postmarketinških izveštaja. S obzirom na to da su navedeni izveštaji dobijeni od populacije nepoznate veličine i da su rezultat delovanja mešovityh faktora, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost; međutim, retko su zabeležene sistemske reakcije.

Pored neželjenih reakcija navedenih u tabeli iznad, u pivotalnom ispitivanju gela koji sadrži 1% klindamicina i 3% benzoil-peroksida i primenjuje se lokalnim putem, takođe su često prijavljene reakcije

fotosenzitivnosti na mestu primene.

Takođe, pored neželjenih reakcija navedenih iznad, u ispitivanju sprovedenom samo sa klindamicinom primenjenim lokalnim putem, često su prijavljeni glavobolja i bol na mestu primene.

Lokalna podnošljivost

Tokom pet kliničkih ispitivanja leka Duac, kod svih pacijenata je ocenjivana pojava eritema na licu, perutanja, pečenja i suvoće prema sledećoj skali: 0=odsustvo, 1=blago, 2=umereno i 3=ozbiljno. Procenat pacijenata kod kojih su se simptomi ispoljili pre početka lečenja (osnova) i tokom lečenja su:

Procena lokalne podnošljivosti kod ispitanika (N=397) u grupi koja je primenjivala lek Duac tokom 3. faze ispitivanja

	Pre lečenja (osnova)			Tokom lečenja		
	Blago	Umereno	Teško	Blago	Umereno	Teško
Eritem	28%	3%	0	26%	5%	0
Perutanje	6%	<1%	0	17%	2%	0
Pečenje	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Suvoća	6%	<1%	0	15%	1%	0

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prekomerna primena leka Duac može dovesti do ozbiljne iritacije. U navedenom slučaju, treba prekinuti upotrebu i čekati dok se stanje kože ne popravi.

Benzoil-peroksid primenjen lokalnim putem se ne resorbuje u dovoljnoj količini da bi došlo do pojave sistemskih dejstava.

Prekomerna primena klindamicina lokalnim putem može dovesti do resorpcije dovoljne količine da dođe do pojave sistemskih dejstava.

Ukoliko dođe do slučajnog gutanja leka Duac, mogu se javiti gastrointestinalne neželjene reakcije slična onima koja se javljaju prilikom sistemske primene klindamicina.

Da bi se ublažila iritacija nastala usled prekomerne primene, treba preduzeti odgovarajuće simptomatske mere.

U slučaju nenamernog gutanja leka Duac javite se Vašem lekaru ili postupite u skladu sa preporukama Nacionalnog centra za kontrolu trovanja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Preparati protiv akni za lokalnu primenu; antiinfektivni za lečenje akni

ATC kod: D10AF51

Klindamicin je linkozamidni antibiotik sa bakteriostatskim delovanjem protiv Gram-pozitivnih aeroba i širokog spektra anaerobnih bakterija. Linkozamidi kao što je klindamicin vezuju se za 23S podjedinicu bakterijskog ribozoma i inhibiraju rane faze sinteze proteina. Dejstvo klindamicina je prevashodno bakteriostatsko, iako visoke koncentracije mogu biti sporo baktericidne protiv osetljivih sojeva.

Iako je klindamicin-fosfat inaktivan *in vitro*, brza *in vivo* hidroliza pretvara ovaj sastojak u antibakterijski aktivni klindamicin. Aktivnost klindamicina dokazana je klinički kod komedona iz akni pacijenata, pri dovoljnim nivoima koji su aktivni protiv većine sojeva *Propionibacterium acnes*. Klindamicin *in vitro* inhibira sve testirane kulture *Propionibacterium acnes* (minimalna inhibitorna koncentracija 0,4 mikrograma/mL). Slobodne masne kiseline na površini kože su smanjene sa približno 14% na 2% nakon primene klindamicina.

Benzoil-peroksid ima blago keratolitičko dejstvo protiv komedona u svim fazama njihovog razvoja. On je oksidujuće sredstvo sa baktericidnom aktivnošću protiv *Propionibacterium acnes*, bakterije koja učestvuje u nastanku acni vulgaris. Štaviše, on je i seostatik koji deluje protiv preteranog nastanka sebuma, povezanim sa nastajanjem akni.

Lek Duac sadrži kombinaciju blagih keratolitičkih i antibakterijskih svojstava, što obezbeđuje dejstvo naročito protiv inflamatornih lezija kod akni vulgaris koje su blagog do umerenog intenziteta.

Prevalenca stečene rezistentnosti određene vrste bakterija može varirati u zavisnosti od geografskog porekla i može se menjati s protokom vremena. Informacija o lokalnoj rezistenciji je poželjna, posebno kada se leče teške infekcije.

Uključivanje benzoil-peroksida umanjuje mogućnost nastanka organizama rezistentnih na klindamicin.

Prisustvo oba aktivna sastojka u jednom proizvodu je pogodnije i osigurava bolji terapijski odgovor kod pacijenta.

Klinička efikasnost i bezbednost

U pet randomizovanih dvostruko slepih ispitivanja, sa 1318 pacijenata koji su imali akne vulgaris na licu, sa inflamatornim i neinflamatornim lezijama, 396 je upotrebljavalo lek Duac, 396 je upotrebljavalo benzoil-peroksid, 349 je upotrebljavalo klindamicin i 177 je upotrebljavalo sam medijator bez aktivnih supstanci. Terapija je primenjivana jednom dnevno tokom perioda od 11 nedelja, a stanje pacijenata je procenjavano i lezije brojane u 2., 5., 8. i 11. nedelji.

Prosečan procenat smanjenja broja lezija nakon 11 nedelja prikazan je u tabeli.

Prosečan procenat smanjenja broja lezija u odnosu na početnu vrednost nakon 11 nedelja

	Studija 150 (n = 120)	Studija 151 (n = 273)	Studija 152 (n = 280)	Studija 156 (n = 287)	Studija 158* (n = 358)
Inflamatorne lezije					
Duac	65	56	42	57	52
Benzoil-peroksid	36	37	32	57	41

Klindamicin	34	30	38	49	33
Medijum	19	-0.4	29		29
Neinflamatorne lezije					
Duac gel	27	37	24	39	25
Benzoil-peroksid	12	30	16	29	23
Klindamicin	-4	13	11	18	17
Medijum	-9	-5	17	-	-7
Ukupne lezije (inflamatorne plus neinflamatorne lezije)					
Duac	41	45	31	50	41
Benzoil-peroksid	20	35	23	43	34
Klindamicin	11	22	22	33	26
Medijum	1	-1	22	-	16

*** Pivotalna studija**

Statistički značajne razlike obeležene **podebljano**.

Smanjenje ukupnog broja lezija bilo je značajno veće pri upotrebi leka Duac, nego kod upotrebe klindamicina ili medijuma, u svih pet studija. Poboljšanje je bilo konstantno veće kod primene leka Duac nego pri primeni benzoil-peroksida, ali razlika nije dostigla statističku značajnost u individualnim studijama.

Kod zapaljenskih lezija, lek Duac pokazao je značajnu superiornost u odnosu na klindamicin, u četiri od pet studija i u odnosu na benzoil-peroksid u tri od pet studija. Kod neinflamatornih lezija, lek Duac bio je značajno uspešniji od klindamicina u četiri od pet studija, sa tendencijom da pokaže bolje rezultate od benzoil-peroksida.

Od strane lekara utvrđeno je ukupno poboljšanje, koje je bilo značajno bolje kod primene leka Duac nego pri primeni benzoil-peroksida ili klindamicina, u tri od pet studija.

Dejstvo leka na inflamatorne lezije je bilo uočljivo nakon 2 nedelje od početka lečenja. Dejstvo na neinflamatorne lezije je bilo varijabilnije i najčešće se javljalo nakon 2 do 5 nedelja lečenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

U studiji maksimalizovane percutane resorpcije, srednje vrednosti klindamicina u plazmi, tokom četvoronedeljnog perioda doziranja za lek Duac, bile su zanemarljive (0,043% od primenjene doze).

Prisustvo benzoil-peroksida u gelu nije imalo bilo kakvog uticaja na percutanu apsorpciju klindamicina.

Radioaktivno obeležene studije su pokazale da se apsorpcija benzoil-peroksida preko kože može dogoditi samo u slučaju njegovog pretvaranja u benzojevu kiselinu. Benzojeva kiselina se konjugovanjem većim delom pretvara u hipurnu kiselinu, koja se izlučuje putem bubrega.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Duac gel

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod miševa, nije dokazan povećan rizik za ispoljavanje karcinogenosti prilikom lokalne primene leka Duac, u poređenju sa kontrolnom grupom.

U studiji fotokarcinogenosti kod miševa, uočeno je blago smanjenje srednjeg vremena do formiranja tumora u odnosu na kontrolnu grupu, nakon istovremene primene leka Duac i simuliranja izloženosti sunčevoj svetlosti. Klinički značaj podataka dobijenih u navedenoj studiji je nepoznat.

Studije kožne toksičnosti kod ponovljenih doza leka Duac, kod dva soja, u periodu do 90 dana, nisu pokazale toksična dejstva, osim manje lokalne iritacije.

Studija iritacije očiju otkrila je da lek Duac dovodi do veoma blage iritacije.

Benzoil-peroksid

U studijama toksičnosti kod životinja, benzoil-peroksid se dobro podnosio kada se primenjivao lokalno.

Iako se pokazalo da visoke doze benzoil-peroksida izazivaju pucanje lanaca DNK, dostupni podaci iz druge studije mutagenosti, karcinogenosti i foto ko-karcinogenosti pokazuju da benzoil-peroksid nije karcinogen ili fotokarcinogen.

Nisu dostupni podaci o reproduktivnoj toksičnosti.

Klindamicin

In vitro i *in vivo* studije nisu otkrile nikakav mutageni potencijal klindamicina. Nisu obavljene dugoročne studije tumorogenog potencijala klindamicina na životinjama. Inače, preklinički podaci nisu pokazali bilo kakav poseban rizik za ljude, zasnovano na standardnim studijama toksičnosti kod pojedinačne ili ponovljene doze, kao ni vezano za reproduktivnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Karbomer (50000mPa.s);
Dimetikon ($100\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$);
Dinatrijum-lauril sulfosukcinat;
Dinatrijum-edetat;
Glicerol;
Silicijum-dioksid, koloidni, hidratisan;
Poloksamer 182;
Voda, prečišćena;
Natrijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznato.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci

Rok upotrebe nakon otvaranja leka:
2 meseca

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Uslovi čuvanja nakon otvaranja leka:

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijumska tuba koja sadrži 30 g gela, zapečaćena zaštitnom membranom, sa unutrašnje strane obložena fenolnom smolom i zatvorena belim PE navojnim zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna tuba (1x30 g) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02594-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.12.2013.

Datum obnove dozvole: 07.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.