

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duac Acne Gel 10 mg/g + 50 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

Clindamycine fosfaat, overeenkomend met 10 mg clindamycine.

Waterhoudend benzoylperoxide, overeenkomend met 50 mg watervrij benzoylperoxide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Witte tot lichtgele homogene gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duac Acne Gel is geïndiceerd voor de lokale behandeling van milde tot matige acne vulgaris, in het bijzonder ontstoken laesies, bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen moeten worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Dosering

Volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder)

Duac Acne Gel dient eenmaal per dag, 's avonds, te worden opgebracht op alle aangetaste gebieden.

Patiënten moeten worden voorgelicht dat het aanbrengen van een dikke laag de werkzaamheid niet verbetert, maar wel de kans op huidirritatie kan vergroten. In geval van extreme droogheid of schilfering moet de frequentie van aanbrengen worden teruggebracht of het aanbrengen tijdelijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Een effect op ontstoken en niet-ontstoken laesies kan al worden waargenomen in week 2-5 van de behandeling (zie rubriek 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van Duac Acne Gel is niet langer onderzocht dan 12 weken in klinische onderzoeken met acne vulgaris. De behandeling met Duac Acne Gel mag niet langer duren dan 12 weken achtereenvolgend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Duac Acne Gel is niet vastgesteld bij kinderen tot de leeftijd van 12 jaar, daarom wordt Duac Acne Gel niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Oudere patiënten

Geen specifieke aanbevelingen.

Wijze van toediening

Duac Acne Gel dient te worden aangebracht in een dunne laag, nadat de huid voorzichtig is gewassen met een milde zeep en volledig is drooggedept. Als de gel niet gemakkelijk op de huid kan worden ingewreven, is dat een teken dat er teveel is aangebracht.

Na aanbrengen de handen wassen.

4.3 Contra-indicaties

Duac Acne Gel moet niet worden gebruikt door patiënten, van wie bekend is, dat ze overgevoelig zijn voor:

- clindamycine
- lincomycine
- benzoylperoxide
- één van de hulpstoffen in de formulering die staan vermeld in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Contact met de mond, ogen, lippen, andere slijmvliezen of gebieden met geïrriteerde of beschadigde huid dient vermeden te worden. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het opbrengen op gevoelige gebieden van de huid. In het geval van toevallig contact, goed afspoelen met water.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gebruik van Duac Acne Gel door patiënten met een verleden van lokale enteritis of ulceratieve colitis of een verleden van colitis, gepaard gaande met het gebruik van antibiotica.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Duac Acne Gel bij atopische patiënten, bij wie verdere uitdroging van de huid kan plaatsvinden.

Gedurende de eerste weken van de behandeling zal bij de meeste patiënten een toename in schilfering en rode huid optreden. Afhankelijk van de ernst van deze bijwerkingen kunnen patiënten een niet-comedogene vochtinbrengende crème gebruiken, tijdelijk de frequentie van het aanbrengen van Duac Acne Gel verminderen of tijdelijk het gebruik staken; de werkzaamheid is echter niet vastgesteld voor doseringsfrequenties van minder dan eenmaal daags.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij een gelijktijdige lokale acnebehandeling, omdat er een cumulatieve irritatie kan optreden, die soms ernstige vormen kan aannemen, vooral bij gebruik van (schurende) middelen die schilfering en loslaten van de huid veroorzaken.

Indien ernstige lokale irritatie (bijv. ernstige erythema, ernstige droogheid en jeuk, ernstig steken/brandigheid) optreedt, moet het gebruik van Duac Acne Gel worden stopgezet.

Omdat benzoylperoxide gevoeligheid voor zonlicht kan verhogen, mogen zonnebanken/lampen niet worden gebruikt en opzettelijke of langdurige blootstelling aan de zon moet worden vermeden of

geminimaliseerd. Indien blootstelling aan sterk zonlicht niet kan worden voorkomen, moet patiënten worden aangeraden om een zonnebrandcrème te gebruiken en beschermende kleding te dragen.

Verbranding door de zon moet eerst zijn genezen voordat een patiënt Duac Acne Gel kan gebruiken.

Wanneer langdurige of ernstige diarree voorkomt of de patiënt aan buikkrampen leidt, moet de behandeling met Duac Acne Gel onmiddellijk worden gestaakt, omdat de symptomen op een met antibiotica geassocieerde colitis kunnen duiden. Geschikte diagnostische methoden, zoals determinatie van *Clostridium difficile* en toxines en wanneer noodzakelijk colonoscopie, dienen gebruikt te worden en de opties voor de behandeling van colitis dienen te worden beschouwd.

Het product kan haar of gekleurd textiel bleken. Vermijd contact met haar, textiel, meubels of vloerbedekking.

Resistentie tegen clindamycine

Patiënten die recent systemisch of lokaal clindamycine of erythromycine hebben gebruikt lopen meer kans op pre-existente antimicrobiële *Propionibacterium acnes* en commensale flora (zie rubriek 5.1).

Kruisresistentie

Kruisresistentie met andere antibiotica, zoals lincomycine en erythromycine, kan voorkomen als een monotherapie met antibiotica wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar geneesmiddelinteracties met Duac Acne Gel uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van lokale antibiotica, medicinale of ‘schurende’ zeep, reinigingsmiddelen, zeep en cosmetica die een sterk uitdrogende werking hebben en producten die een hoge concentratie alcohol bevatten en/of een samentrekkende werking op de huid hebben, dient met voorzichtigheid te gebeuren aangezien een cumulatief irriterend effect kan optreden.

Duac Acne Gel mag niet worden gebruikt in combinatie met erythromycine bevattende producten vanwege een antagonistisch effect op het clindamycinebestanddeel.

Aangetoond is dat clindamycine neuromusculair blokkerende eigenschappen bezit die de werking van andere neuromusculair blokkerende middelen kunnen versterken. Voorzichtigheid dient dan ook te worden betracht bij gelijktijdig gebruik.

Gelijktijdige toediening van Duac Acne Gel en tretinoïne, isotretinoïne en tazaroteen moet worden vermeden omdat benzoylperoxide hun werkzaamheid kan verminderen en irritatie kan vergroten. Als combinatiebehandeling noodzakelijk is, dienen de producten te worden aangebracht op verschillende tijdstippen (bijv. één in de ochtend en de andere in de avond).

Gelijktijdig gebruik van lokaal toegepaste middelen die benzoylperoxide bevatten en lokaal toegepaste producten die sulfonamide bevatten kan een tijdelijke verkleuring (geel/oranje) van gezichts- en huidbehaarung veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate data over het gebruik van Duac Acne Gel bij zwangere vrouwen.

Reproductie- en ontwikkelingsonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd met Duac Acne Gel of benzoylperoxide. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van clindamycine en benzoylperoxide alleen bij zwangere vrouwen. Data van een beperkte hoeveelheid zwangerschappen, die in het eerste trimester blootgesteld zijn aan clindamycine, wijzen niet op schadelijke effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind.

Reproductieonderzoeken bij ratten en muizen, die werden behandeld met subcutane en orale doseringen clindamycine, toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus, veroorzaakt door clindamycine.

De veiligheid van Duac Acne Gel tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Daarom dient Duac Acne Gel alleen te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen na zorgvuldig afwegen van de risico's en voordelen door de behandelende arts.

Borstvoeding

Het gebruik van Duac Acne Gel tijdens borstvoeding is niet bestudeerd. Percutane absorptie van clindamycine en benzoylperoxide is echter gering; het is niet bekend of clindamycine of benzoylperoxide uitgescheiden wordt in de moedermelk na het gebruik van Duac Acne Gel. Orale en parenterale toediening van clindamycine resulteerde in de aanwezigheid van clindamycine in moedermelk. Daarom mag Duac Acne Gel alleen worden gebruikt tijdens de borstvoeding als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Om onvoorziene inname door de zuigeling tijdens de borstvoeding te vermijden, mag Duac Acne Gel niet worden aangebracht op het borstgebied.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Duac Acne Gel op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder opgesomd voor Duac Acne Gel als combinatieproduct inclusief alle andere bijwerkingen die zijn gemeld voor de afzonderlijke lokaal toegepaste actieve bestanddelen benzoylperoxide en/of clindamycine. Bijwerkingen worden vermeld per frequentie en systeem/orgaanklasse volgens MedDRA classificatie. De frequenties zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend**
Immuunsysteem aandoeningen				allergische reacties, zoals overgevoeligheid en anafylaxie
Zenuwstelsel- aandoeningen *			paresthesie	
Maagdarmstelsel aandoeningen				colitis (waaronder pseudomembra- neuze colitis), hemorragische diarree, diarree, maagpijn
Huid- en onderhuid aandoeningen *	erytheem, vervelling, droogheid <i>(over het algemeen gerapporteerd als 'mild' van aard)</i>	branderig gevoel	dermatitis, pruritus, erythemateuze uitslag, verslechterde acne	urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen				reacties op de plaats van aanbrengen, zoals huidverkleuring

*Op de plaats van aanbrengen. **Gebaseerd op post-marketing meldingen. Aangezien deze meldingen afkomstig zijn van een populatie met onbekende omvang en aanleiding zouden kunnen geven tot verwarring, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie, maar systemische reacties worden zelden waargenomen.

Naast de hierboven opgesomde bijwerkingen is ook fotosensitiviteit op de plaats van aanbrengen vaak gemeld in een pivotal onderzoek met lokaal toegepaste gel met clindamycine 1%/benzoylperoxide 3%.

Ook werden naast de hierboven genoemde bijwerkingen in onderzoeken met alleen lokaal toegepast clindamycine hoofdpijn en pijn op de plaats van aanbrengen vaak gemeld.

Lokale verdraagbaarheid

Gedurende vijf klinische onderzoeken met Duac Acne Gel werden alle patiënten ingedeeld naar gezichtseruïne, schilfering, branderigheid en droogheid op de volgende schaal: 0 = afwezig, 1 = mild, 2 = matig en 3 = ernstig. Het percentage patiënten dat de klachten had voor (baseline) en tijdens de behandeling, zag er als volgt uit:

Beoordeling lokale verdraagbaarheid bij proefpersonen (N=397) in de Duac Acne Gel groep tijdens de fase III onderzoeken

	Voor behandeling (baseline)			Tijdens behandeling		
	Mild	Matig	Ernstig	Mild	Matig	Ernstig
Erytheem	28%	3%	0	26%	5%	0
Schilfering	6%	<1%	0	17%	2%	0
Branderigheid	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Droogheid	6%	<1%	0	15%	1%	0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overmatig aanbrengen van Duac Acne Gel kan resulteren in hevige irritatie. In dat geval moet het gebruik worden gestaakt en gewacht worden tot de huid is hersteld.

Lokaal toegepast benzoylperoxide wordt normaal gesproken niet in zodanige hoeveelheden geabsorbeerd dat systemische effecten ontstaan.

Overmatig aanbrengen van lokaal toegepast clindamycine kan resulteren in absorptie van zodanige hoeveelheden dat systemische effecten kunnen ontstaan.

In het geval van onvoorzien inname van Duac Acne Gel kunnen bijwerkingen in het maag-darmstelsel optreden die lijken op de aandoeningen die worden waargenomen bij systemisch toegediende clindamycine.

Gepaste symptomatische maatregelen moeten worden getroffen ter verlichting van de irritatie als gevolg van overmatig aanbrengen.

Onvoorzien inname dient klinisch te worden behandeld of volgens de richtlijnen van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien beschikbaar.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: clindamycine, combinaties
ATC-code: D10AF51

Clindamycine is een lincosamide antibioticum met een bacteriostatische werking tegen grampositieve aeroben en een breed spectrum van anaerobe bacteriën. Lincosamiden, zoals clindamycine, binden zich aan de 23S subunit van het bacteriële ribosoom en remmen de vroege fasen van proteïne-synthese. De werking van clindamycine is voornamelijk bacteriostatisch, hoewel hoge concentraties enigszins bactericide kunnen zijn ten opzichte van gevoelige stammen.

Hoewel clindamycine fosfaat *in vitro* niet werkzaam is, zet een snelle *in vivo* hydrolyse deze stof om in het antibacterieel werkzame clindamycine. De werking van clindamycine is klinisch voldoende aangetoond in mee-eters van patiënten met acne tegen de meeste stammen van *Propionibacterium acnes*. Clindamycine *in vitro* remt alle geteste *Propionibacterium acnes* culturen (MIC 0,4 µg/ml). Na het opbrengen van clindamycine is de hoeveelheid vrije vetzuren op het huidoppervlak gedaald van ongeveer 14% tot 2%.

Benzoylperoxide werkt mild keratolytisch tegen mee-eters in alle stadia van ontwikkeling. Het is een oxiderend middel met een bactericide werking tegen *Propionibacterium acnes*, het organisme betrokken bij acne vulgaris. Bovendien is het sebostatisch, waardoor het de excessieve aanmaak van sebum, die gepaard gaat met acne, tegenwerkt.

Duac Acne Gel heeft een combinatie van mild keratolytische en antibacteriële eigenschappen, waardoor het in het bijzonder werkt tegen ontstoken laesies van milde tot matige acne vulgaris.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en van periode tot periode variëren voor geselecteerde soorten. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder, wanneer ernstige infecties behandeld worden.

De toevoeging van benzoylperoxide verlaagt de kans, dat organismen resistentie tegen clindamycine ontwikkelen.

De aanwezigheid van beide werkzame stoffen in één product is gemakkelijker en garandeert therapietrouw.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vijf gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken met 1.318 patiënten met acne vulgaris in het gezicht met ontstoken en niet-ontstoken laesies werden 396 behandeld met Duac Acne Gel, 396 met benzoylperoxide, 349 met clindamycin en 177 met placebo. De behandeling was eenmaal daags gedurende 11 weken. Patiënten werden geëvalueerd en laesies werden geteld op 2, 5, 8 en 11 weken. Het gemiddelde percentage van veranderingen in het aantal laesies na 11 weken is weergegeven in onderstaande tabel.

Gemiddeld verbeteringspercentage van het aantal laesies na 11 weken ten opzichte van de beginsituatie

	Studie 150 (n=120)	Studie 151 (n=273)	Studie 152 (n=280)	Studie 156 (n=287)	Studie 158* (n=358)
Ontstoken laesies					
Duac Acne Gel	65	56	42	57	52
Benzoylperoxide	36	37	32	57	41
Clindamycine	34	30	38	49	33
Placebo	19	-0,4	29	-	29
Niet-ontstoken laesies					
Duac Acne Gel	27	37	24	39	25
Benzoylperoxide	12	30	16	29	23
Clindamycine	-4	13	11	18	17
Placebo	-9	-5	17	-	-7
Totaal laesies (ontstoken plus niet-ontstoken laesies)					
Duac Acne Gel	41	45	31	50	41
Benzoylperoxide	20	35	23	43	34
Clindamycine	11	22	22	33	26
Placebo	1	-1	22	-	16

* pivotal onderzoek. Statistisch significante verschillen zijn **dikgedrukt** gemarkeerd.

De reductie in totale laesies was significant groter met Duac Acne Gel dan met clindamycine of placebo in alle vijf de onderzoeken.

De verbetering was constant groter met Duac Acne Gel dan met benzoylperoxide, het verschil bereikte echter geen statistische significantie in de individuele studies.

Tegen ontstoken laesies was Duac Acne Gel significant beter dan clindamycine alleen in vier van de vijf onderzoeken en ook significant beter dan benzoylperoxide alleen in drie van de vijf onderzoeken. Tegen niet-ontstoken laesies was Duac Acne Gel significant beter dan clindamycine in vier van de vijf onderzoeken en vertoonde de tendens beter te zijn dan benzoylperoxide alleen. Het algemene herstel van acne werd beoordeeld door de arts en was significant beter met Duac Acne Gel dan met zowel benzoylperoxide of clindamycine alleen, in drie van de vijf onderzoeken.

Een effect op ontstoken laesies werd zichtbaar vanaf de tweede behandelweek. Het effect op niet-ontstoken laesies was gevarieerder, met over het algemeen een zichtbare werkzaamheid vanaf 2-5 behandelweken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gedurende een gemaximaliseerde percutane absorptiestudie van vier weken met Duac Acne Gel waren de gemiddelde plasmapijgels van clindamycine verwaarloosbaar (0,043% van de toegediende dosis).

De aanwezigheid van benzoylperoxide in de formulering had geen effect op de percutane absorptie van clindamycine.

Onderzoeken met radioactieve labeling hebben aangetoond dat de absorptie van benzoyl-peroxide door de huid alleen kan plaatsvinden na de omzetting tot benzoëzuur. Benzoëzuur wordt meestal geconjugeerd tot hippuurzuur, dat via de nieren wordt uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duac Acne Gel

In een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen gaf plaatselijke toediening van Duac geen bewijs van een toegenomen carcinogeen risico, vergeleken met de controlegroep.

In een fotocarcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd een kleine afname in de gemiddelde tijd tot tumorvorming waargenomen vergelijkbaar met de controlegroep na gelijktijdige blootstelling aan Duac Acne Gel eenmaal daags en gesimuleerd zonlicht. De klinische relevantie van de bevindingen in dit onderzoek is onbekend.

Dermale toxiciteitsstudies met herhaalde dosering van Duac Acne Gel in twee diersoorten gedurende maximaal 90 dagen lieten geen toxische effecten zien, afgezien van een lichte lokale irritatie. Uit een oogirritatiestudie bleek dat Duac Acne Gel slechts een zeer lichte irritatie veroorzaakte.

Benzoylperoxide

Dierenonderzoeken hebben aangetoond dat benzoylperoxide goed getolereerd werd, wanneer het lokaal werd aangebracht.

Er is aangetoond dat hoge doses benzoylperoxide breuken in de DNA-streng induceren. Echter, de beschikbare gegevens van andere mutageniciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken en van een foto co-carcinogeniciteitsonderzoek, laten zien dat benzoylperoxide niet carcinogeen en/of fotocarcinogeen is. Er zijn geen reproductietoxiciteit data beschikbaar.

Clindamycine

In vitro en *in vivo* onderzoeken tonen geen mutagene potentie van clindamycine aan. Er zijn geen lange termijn dierenonderzoeken uitgevoerd, die de carcinogeniciteit van clindamycine onderzochten. Echter, preklinische gegevens uit conventionele toxiciteitsstudies met enkelvoudige- en meervoudige doseringen en reproductietoxiciteitsstudies tonen geen speciale gevaren voor de mens aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer (50000 mPa.s)
Dimeticon ($100 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
Dinatriumlaurylsulfosuccinaat
Dinatrium edetaat
Glycerine
Colloidaal niet-watervrij siliciumdioxide
Poloxamer 182
Gezuiverd water
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van dit geneesmiddel zoals verpakt voor verkoop:
18 maanden

Houdbaarheid van dit geneesmiddel na opening:
2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaarcondities na opening:

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Intern gelakte met een membraan verzegelde aluminium tubes, voorzien van een schroefdop van polyethyleen, verpakt in een doos.

Verpakkingsgrootten: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 en 70 gram.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd.

Finisklin Business Park

Sligo

Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 31531

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2005

Datum van laatste hernieuwing: 16 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 1 september 2017