

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält:

10 mg (1 % w/w) Clindamycin als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
30 mg (3 % w/w) Benzoylperoxid als wasserhaltiges Benzoylperoxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Farbloses bis leicht gelbliches, homogenes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel wird angewendet zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, insbesondere mit entzündlichen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitte 4.4. und 5.1).

Offizielle Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel (in dieser Fachinformation mit Duac Gel benannt) einmal täglich abends auf das gesamte betroffene Hautareal auftragen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine übermäßige Anwendung das Behandlungsergebnis nicht verbessert, sondern das Risiko von Hautirritationen erhöhen kann. Wenn eine übermäßige Trockenheit oder Abschälen der Haut auftritt, sollten die Patienten die Anwendungshäufigkeit reduzieren oder die Behandlung zeitweise aussetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duac Gel wurde in klinischen Studien über einen Zeitraum länger als 12 Wochen nicht nachgewiesen. Die Behandlung mit Duac Gel sollte eine Dauer von 12 Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duac Gel bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen, deshalb wird die Anwendung von Duac Gel in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Keine speziellen Anwendungshinweise.

Art der Anwendung

Duac Gel dünn auf die Haut auftragen, die vorher gründlich gereinigt und mit einer milden Seife abgespült und vorsichtig trocken getupft wurde. Zieht das Gel nicht in die Haut ein, wird zu viel angewendet.

Nach der Anwendung sollten die Hände gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Duac Gel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber:

- Clindamycin,
- Lincomycin,
- Benzoylperoxid,
- einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Zubereitung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt mit Augen, Lippen, Mund, anderen Schleimhäuten sowie irritierter oder abgeschürfter Haut sollte vermieden werden. Auf empfindlichen Hautarealen vorsichtig anwenden. Im Falle des versehentlichen Kontaktes mit reichlich Wasser spülen.

Duac Gel sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer örtlich begrenzten Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiierter Kolitis nur mit Vorsicht angewendet werden.

Duac Gel sollte bei Neurodermitikern mit Vorsicht verwendet werden, da eine weitere Austrocknung der Haut auftreten kann.

Während der ersten Behandlungswochen wird bei den meisten Patienten vermehrtes Abschälen und vermehrte Rötung der Haut auftreten. Abhängig vom Schweregrad dieser Nebenwirkungen können die Patienten eine nicht-komedogene Feuchtigkeitscreme anwenden, vorübergehend die Häufigkeit der Anwendung von Duac Gel reduzieren oder unterbrechen. Die Wirksamkeit wurde jedoch bei einer Häufigkeit der Anwendung von weniger als einmal am Tag nicht nachgewiesen.

Eine gleichzeitige Anwendung anderer Aknemittel sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine kumulative Hautreizung auftreten kann, die in manchen Fällen schwer ist, speziell beim Gebrauch von Mitteln mit schälender, abschuppender oder abrasiver Wirkung.

Falls schwere lokale Reizungen (z. B. schwere Erytheme, starke Trockenheit und starker Juckreiz, starkes Stechen oder Brennen der Haut) auftreten, sollte die Behandlung mit Duac Gel ausgesetzt werden.

Da Benzoylperoxid eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht auslösen kann, sollten Solarien gemieden und die ausgedehnte Exposition gegenüber der Sonne vermieden oder begrenzt werden. Falls die Exposition gegenüber starkem Sonnenlicht nicht vermieden werden kann, sind die Patienten auf den Gebrauch eines Sonnenschutzmittels oder das Tragen schützender Kleidung hinzuweisen.

Falls ein Patient unter Sonnenbrand leidet, sollte dieser vor der Anwendung von Duac Gel abgeklungen sein.

Bei länger andauernder oder ausgeprägter Diarrhö oder wenn der Patient/die Patientin unter abdominalen Krämpfen leidet, sollte die Behandlung mit Duac Gel sofort abgebrochen werden, da die Symptome auf eine Antibiotika-assoziierte Kolitis hindeuten könnten. Geeignete diagnostische Verfah-

ren, wie die Bestimmung von *Clostridium difficile* und Toxin und – wenn nötig – eine Koloskopie, sollten durchgeführt sowie Behandlungsoptionen für eine Kolitis erwogen werden.

Das Arzneimittel kann Haare oder farbige Textilien bleichen. Vermeiden Sie bitte den Kontakt mit Haaren, Geweben, Möbeln oder Teppichen.

Resistenz gegenüber Clindamycin

Patienten mit einer aktuellen Vorgeschichte einer Behandlung mit systemischem oder topischem Clindamycin oder Erythromycin besitzen mit höherer Wahrscheinlichkeit Keime mit bereits vorhandenen antimikrobiellen Resistenzen. Dies gilt für *Propionibacterium acnes* und die kommensale Flora (siehe Abschnitt 5.1).

Kreuzresistenzen

Es besteht die Möglichkeit einer Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika wie Lincomycin und Erythromycin, sofern diese in der antibiotischen Monotherapie verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Duac Gel durchgeführt worden.

Die gleichzeitige Anwendung topischer Antibiotika, medizinischer oder abrasiver Seifen und Waschlotionen, Seifen und Kosmetika mit stark austrocknendem Effekt und von Produkten mit hohen Konzentrationen an Alkohol und/oder Adstringentien sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine kumulativ irritierende Wirkung auftreten kann.

Aufgrund eines möglichen Antagonismus gegenüber dem Bestandteil Clindamycin sollte Duac Gel nicht gleichzeitig mit Erythromycin-haltigen Produkten angewendet werden.

Clindamycin hat neuromuskulär blockierende Eigenschaften gezeigt, die die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken können. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Duac Gel und Tretinoin, Isotretinoin oder Tazaroten sollte vermieden werden, da Benzoylperoxid deren Wirksamkeit reduzieren und die Irritation erhöhen kann. Wenn eine gleichzeitige Therapie notwendig ist, sollten die Produkte zu verschiedenen Tageszeiten angewendet werden (z. B. das eine morgens und das andere abends).

Die gleichzeitige Anwendung von topischen Benzoylperoxid-haltigen Produkten und topischen Sulfonamid-haltigen Produkten kann eine vorübergehende Änderung der Haut- und Haarfarbe hervorrufen (gelb/orange).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Duac Gel bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind mit Duac Gel oder

Benzoylperoxid nicht durchgeführt worden. Es gibt begrenzte Daten über die getrennte Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid bei Schwangeren. Daten von einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die im ersten Trimester Clindamycin exponiert waren, ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen des Clindamycins auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen.

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen mit subkutaner bzw. oraler Gabe von Clindamycin ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Fötus.

Die Sicherheit einer Anwendung von Duac Gel in der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht nachgewiesen. Duac Gel sollte daher schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verschrieben werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Duac Gel während der Stillzeit wurde bisher nicht erforscht. Die perkutane Resorption von Clindamycin und Benzoylperoxid ist jedoch niedrig; es ist nicht bekannt, ob Clindamycin oder Benzoylperoxid nach der Anwendung von Duac Gel in die Muttermilch übergehen. Es wurde berichtet, dass Clindamycin nach oraler und parenteraler Anwendung in die Muttermilch gelangt. Daher sollte Duac Gel während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen der Therapie für die Mutter das potenzielle Risiko für den Säugling rechtfertigt.

Duac Gel sollte während der Stillzeit nicht im Bereich der Brüste angewendet werden, um eine versehentliche Einnahme durch den Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Informationen über die Auswirkung von Duac Gel auf die Fertilität von Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen für Duac Gel als Kombinationspräparat zusammengefasst, einschließlich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei den einzeln verabreichten topischen Wirkstoffen Benzoylperoxid oder Clindamycin berichtet worden sind. Diese Nebenwirkungen stammen entweder aus klinischen Studien oder wurden spontan berichtet.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Klassen und Häufigkeiten entsprechend MedDRA Systemorganklassen eingeteilt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Tabelle unten).

Lokale Verträglichkeit

Während der zulassungsrelevanten Studie mit Duac Gel wurden Patienten nach Anzeichen und Symptomen für Erytheme, Trockenheit der Haut, Abschälen der Haut, Juckreiz, Brennen/Stechen der Haut untersucht. Der Anteil der Patienten, die Symptome vor der Behandlung, während der Behandlung und in der 12. Behandlungswoche aufwiesen, ist in den zwei oberen Tabellen auf Seite 3 dargestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die übermäßige Anwendung von Duac Gel kann eine schwere Irritation hervorrufen. In diesem Fall sollte die Anwendung vorübergehend abgebrochen werden, bis eine Erholung eingetreten ist.

Topisch angewendetes Benzoylperoxid wird generell nicht in ausreichenden Mengen resorbiert um systemische Effekte zu verursachen.

| MedDRA Systemorganklassen | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich ³ | Nicht bekannt ² |
|---|---|--|--|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Allergische Reaktionen einschließlich Hypersensibilität und Anaphylaxie |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen ⁴ | Parästhesie ¹ | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | Kolitis (einschließend pseudomembranöse Kolitis), hämorrhagische Diarrhö, Diarrhö, Bauchschmerzen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ¹ | Juckreiz, brennendes Hautgefühl, Austrocknen der Haut, Erytheme, Abschälen der Haut <i>(im Allgemeinen „gering“ ausgeprägt. Die Häufigkeit bezieht sich auf Daten aus erforderlichen Verträglichkeitsuntersuchungen während der klinischen Studie)</i> | Dermatitis, Photosensitivität am Anwendungsort | Erythematöser Hautausschlag, Verschlechterung der Akne | Urtikaria |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Schmerzen am Anwendungsort ⁴ | | Reaktion am Anwendungsort (einschließlich Hypopigmentation der Haut) |

¹ Am Anwendungsort.

² Basierend auf Berichten mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel nach Markteinführung. Da diese Berichte sich auf eine Gruppe unbekannter Größe beziehen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich; systemische Reaktionen sind jedoch selten.

³ Berichtet aus Studien mit topischem Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel.

⁴ Berichtet aus Studien mit topischem Clindamycin 10 mg/g Schaum.

Anteil an Teilnehmern in der Gruppe mit Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel (N = 327) mit den Symptomen Brennen/Stecken und Juckreiz (Bewertung durch die Patienten)

| | Vor Behandlung (Studienbeginn) | | | Maximum während der Behandlung | | | Ende der Behandlung (Woche 12) | | |
|------------------------|--------------------------------|-------|-------|--------------------------------|-------|-------|--------------------------------|-------|-------|
| | gering | mäßig | stark | gering | mäßig | stark | gering | mäßig | stark |
| Brennen/Stecken | 15 % | 4 % | 0 | 20 % | 6 % | 1 % | 8 % | 2 % | < 1 % |
| Juckreiz | 28 % | 6 % | 1 % | 29 % | 9 % | 1 % | 17 % | 2 % | 0 |

Anteil an Teilnehmern in der Gruppe mit Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel (N = 327) mit Anzeichen von Austrocknen der Haut, Erythemen und Abschälen der Haut (Bewertung durch die Prüfer)

| | Vor Behandlung (Studienbeginn) | | | | Maximum während der Behandlung | | | | Ende der Behandlung (Woche 12) | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|------|-------|--------|--------------------------------|------|-------|--------|--------------------------------|-------|-------|--------|
| | gering | mild | mäßig | schwer | gering | mild | mäßig | schwer | gering | mild | mäßig | schwer |
| Austrocknen der Haut | 15 % | 2 % | 1 % | 0 | 24 % | 7 % | 2 % | 0 | 9 % | 1 % | 1 % | 0 |
| Erytheme | 19 % | 11 % | 5 % | 0 | 26 % | 13 % | 5 % | < 1 % | 19 % | 4 % | 2 % | 0 |
| Peeling | 10 % | 2 % | 0 | 0 | 17 % | 3 % | 1 % | 0 | 4 % | < 1 % | 0 | 0 |

Eine übermäßige Anwendung von topisch angewandtem Clindamycin kann zu einer Resorption in solchen Mengen führen, die dazu ausreichen, systemische Effekte zu verursachen.

Im Fall einer versehentlichen Einnahme von Duac Gel können im Gastrointestinaltrakt ähnliche Nebenwirkungen wie bei der systemischen Anwendung von Clindamycin beobachtet werden.

Entsprechende symptomatische Maßnahmen sollten ergriffen werden, um eine Linderung der durch übermäßige Anwendung ausgelösten Reizung zu erreichen.

Die Behandlung der versehentlichen Einnahme sollte, wie klinisch angezeigt, oder wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen, durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Clindamycin, Kombinationen.
ATC-Code: D10AF51

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen grampositive Aerobier und eine große Anzahl von anaeroben Bakterien. Lincosamide, wie z. B. Clindamycin binden an die 23S Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und hemmen die frühen Stadien der Proteinsynthese. Clindamycin wirkt hauptsächlich bakteriostatisch. In höheren Konzentrationen kann es auch zu einer leicht bakteriziden Wirkung auf empfindliche Bakterienstämme kommen.

Während Clindamycinphosphat *in-vitro* inaktiv ist, spaltet die rasche *In-vivo*-Hydrolyse diesen Bestandteil in das antibakteriell wirksame Clindamycin. Die Wirksamkeit von Clindamycin wurde klinisch in Komedonen von Aknepatienten nachgewiesen. Dabei war Clindamycin ausreichend wirksam gegen die meisten Stämme von *Propionibacterium acnes*. *In-vitro* hemmte Clindamycin die Vermehrung aller getesteten *Propionibacterium acnes*-Kulturen (MHK 0,4 µg/ml). Nach Anwendung von Clindamycin wurden

die freien Fettsäuren auf der Hautoberfläche von etwa 14 % auf 2 % reduziert.

Benzoylperoxid wirkt leicht keratolytisch gegen Komedonen in allen Stadien ihrer Entwicklung. Es ist ein oxidierendes Mittel mit bakterizider Wirkung gegen *Propionibacterium acnes*. Weiterhin wirkt es sebostatisch und unterbindet so die mit Akne assoziierte exzessive Talgproduktion.

Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel umfasst eine Kombination von milden keratolytischen und antibakteriellen Eigenschaften und ist daher besonders wirksam gegen die entzündlichen Läsionen bei leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris.

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen.

Die Anwesenheit von Benzoylperoxid in Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g reduziert die Möglichkeit des Entstehens Clindamycin-resistenter Organismen. Dies wurde bei Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel nicht untersucht.

Die Kombination beider Wirkstoffe in einem Arzneimittel ist zweckmäßiger und sichert die Patientencompliance.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel bei täglicher An-

wendung wurden in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelverblindeten Studie der Phase III an 1.315 Patienten mit Akne vulgaris im Alter von 12 bis 45 Jahren untersucht. Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel wurde mit Clindamycin 1 % mit dem Vehikel Gel, Benzoylperoxid 3 % mit dem Vehikel Gel und nur mit dem Vehikel Gel verglichen. Die Primärendpunkte der Wirksamkeit in Bezug auf den Schweregrad der Akne wurden mit der Zählung der Läsionen und der 6-Punkte Skala *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) bewertet. Die in der klinischen Studie angewendete ISGA Bewertungsskala war wie folgt (siehe Tabelle unten):

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 20,4 Jahre, 60 % davon waren weiblich und 79 % kaukasisch. Zu Beginn der Studie lag die durchschnittliche Anzahl an Akneläsionen pro Person bei 72, davon 45,3 nicht-entzündliche Läsionen und 26,6 entzündliche Läsionen. Die Mehrheit der Patienten (62 %) hatte zu Beginn einen ISGA-Wert von 3 (Spannbreite von 2 bis 4). Die Wirksamkeitsergebnisse in der 12. Behandlungswoche sind in der Tabelle auf Seite 4 dargestellt.

Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel war besser als Clindamycin 1 % Gel, Benzoylperoxid 3 % Gel und Vehikel Gel bei dem Anteil von Patienten, die mindestens eine Verbesserung um 2 Grad im ISGA-Schema gezeigt haben. Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel war besser als Clindamycin 1 % Gel und Vehikel

| Grad/Punkte | Beschreibung |
|-------------|---|
| 0 | Reine Haut ohne entzündliche oder nicht-entzündliche Läsionen. |
| 1 | Fast reine Haut: seltene nicht-entzündliche Läsionen mit nur seltenen Papeln. |
| 2 | Milder Schweregrad: höher als Grad 1, einige nicht-entzündliche Läsionen mit nur einigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln/Pusteln, keine knollenförmigen Läsionen). |
| 3 | Mäßiger Schweregrad: höher als Grad 2, viele nicht-entzündliche Läsionen, einige entzündliche Läsionen möglich, aber nicht mehr als 1 kleine knollenförmige Läsion. |
| 4 | Schwer: höher als Grad 3, viele nicht-entzündliche und entzündliche Läsionen, aber nur wenige knollenförmige Läsionen. |
| 5 | Sehr schwer: viele nicht-entzündliche und entzündliche Läsionen und mehr als nur wenige knollenförmige Läsionen. Blasenartige (zystische) Läsionen möglich. |

Wirksamkeitsergebnisse in der 12. Woche

| | Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel (N = 327) | Clindamycin 1 % Gel (N = 328) | Benzoylperoxid Gel 3 % (N = 328) | Vehikel Gel (N = 332) |
|---|--|-------------------------------------|--|--------------------------|
| Entzündliche Läsionen | | | | |
| Durchschnittliche absolute Reduktion* | 18,2 | 15,6 | 16,8 | 13,1 |
| Durchschnittliche prozentuale Reduktion | 68,9 % | 58,1 % | 61,8 % | 48,8 % |
| Nicht-entzündliche Läsionen | | | | |
| Durchschnittliche absolute Reduktion* | 24,8 | 19,8 | 22,2 | 14,8 |
| Durchschnittliche prozentuale Reduktion | 53,9 % | 43,3 % | 50,8 % | 34,0 % |
| Gesamte Läsionen | | | | |
| Durchschnittliche absolute Reduktion* | 43,0 | 35,5 | 39,0 | 27,8 |
| Durchschnittliche prozentuale Reduktion | 59,8 % | 49,2 % | 55,5 % | 40,4 % |
| Gesamtbewertung des Prüfers | | | | |
| Anteil an Patienten mit minimaler 2-Grad Verbesserung in ISGA aus dem Ausgangspunkt* bis Woche 12 | 39 % | 25 % | 30 % | 18 % |
| Anteil an Patienten mit ISGA geheilter oder fast geheilte Haut in Woche 12 | 45 % | 28 % | 35 % | 24 % |

* Primärendpunkte. Statistisch signifikante Unterschiede von Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel **fett** hervorgehoben.

Gel bei der absoluten Reduktion der entzündlichen, nicht-entzündlichen und totalen Läsionen, und war besser als Benzoylperoxid 3 % Gel bei der absoluten Reduktion der entzündlichen und gesamten Läsionen.

Die Sekundärendpunkte haben gezeigt, dass der Anteil an Reduktion aller Läsionen vom Ausgangspunkt bis Woche 12 für Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel besser war als für Clindamycin 1 % Gel und Vehikel Gel und der Anteil der Reduktion entzündlicher Läsionen war besser als bei Benzoylperoxid 3 % Gel. Der Anteil an Patienten mit einem ISGA-Wert von 0 (geheilt) oder 1 (fast geheilt) in der Woche 12 war signifikant größer für Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel im Vergleich zu seinen Wirkstoffen und Vehikel Gel.

In einer separaten Datenanalyse wurde beobachtet, dass ein größerer Anteil der Patienten in der mit Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel behandelten Gruppe eine Verbesserung um 2 Grad im ISGA-Schema vom Ausgangspunkt bis zur 12. Woche sowie einen ISGA-Wert von 0 (geheilt) oder 1 (fast geheilt) in der 12. Woche aufwies als bei Clindamycin Gel ($P < 0,001$), Benzoylperoxid Gel ($P = 0,003$) und Vehikel Gel ($P < 0,001$).

Anderer Endpunkte

In einer Bewertung anderer Endpunkte waren Verbesserungen gegen Vehikel oder Clindamycin Gel in entzündlichen und nicht-entzündlichen Läsionen ab der 2. Behandlungswoche sichtbar ($P < 0,05$).

Die Anzahl an Läsionen ging während der 12-wöchigen Studie weiter zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer offenen Studie mit 24 Patienten mit mäßiger bis schwerer Akne vulgaris wurden circa 4 Gramm Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel einmal täglich für 5 Tage auf der Gesichtshaut, dem oberen Brustbereich, dem oberen Rücken und den Schultern angewandt. Die geometrische durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von Clindamycin (C_{max}) an Tag 5 war 0,961 ng/ml mit einer AUC_{∞} von 12,9 ng hr/ml.

In einer Studie zur maximalen perkutanen Resorption waren die durchschnittlichen

Clindamycin-Plasmawerte während einer 4-wöchigen Behandlung mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel vernachlässigbar gering (0,043 % der applizierten Dosis).

Die Anwesenheit von Benzoylperoxid in der Zubereitung hatte keine Auswirkungen auf die perkutane Resorption von Clindamycin.

Studien mit radioaktiv markierter Substanz haben gezeigt, dass eine Resorption von Benzoylperoxid durch die Haut nur nach Umwandlung in Benzoessäure erfolgt. Benzoessäure wird hauptsächlich zu Hippursäure konjugiert, die dann über die Nieren ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Clindamycin/Benzoylperoxid Gel**

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie mit Mäusen ergab die topische Anwendung von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Hinweise auf eine Erhöhung des Karzinogenitätsrisikos.

In einer Photokarzinogenitätsstudie mit Mäusen wurde nach Exposition mit Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g und künstlichem Licht im Vergleich zur Kontrollgruppe eine minimale Reduktion der durchschnittlichen Zeit bis zur Tumorbildung beobachtet. Die klinische Relevanz des Befundes dieser Studie ist unbekannt.

Toxizitätsstudien ergaben nach wiederholter dermalen Anwendung von Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g Gel an zwei verschiedenen Spezies über 90 Tage keine toxischen Wirkungen, abgesehen von geringen lokalen Hautreizungen.

Eine Augen-Irritationsstudie zeigte, dass Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel nur sehr leicht irritativ wirkt.

Benzoylperoxid

Bei Toxizitätsstudien am Tier erwies sich Benzoylperoxid bei topischer Applikation als gut verträglich.

Obleich nachgewiesen wurde, dass durch hohe Benzoylperoxid-Dosen DNA-Strangbrüche induziert wurden, zeigen die vorhan-

denen Daten anderer Mutagenitätsstudien und Karzinogenitätsstudien sowie eine Studie der Photo-Co-Karzinogenität, dass Benzoylperoxid kein Karzinogen oder Photo-Karzinogen darstellt.

Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität vor.

Clindamycin

In-vitro- und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Clindamycin kein mutagenes Potential besitzt. Langzeitstudien an Tieren zum karzinogenen Potential von Clindamycin wurden nicht durchgeführt. Andererseits deuten präklinische Daten aus den üblichen Studien zur Toxizität nach einmaliger und mehrmaliger Verabreichung sowie zur Reproduktionstoxizität auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carbomer 940 (50000 mPa.s)
Dimeticon (100 cSt)
3-Dodecyloxy-carbonyl-2/3-sulfopropansäure-Dinatriumsalz
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Glycerol
Siliciumdioxid-Hydrat
Poloxamer 182
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit für das im Handel befindliche Arzneimittel:
24 Monate

Haltbarkeit des Arzneimittels nach Abgabe an den Patienten:
2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerung vor der Abgabe: Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

Lagerung nach Abgabe an den Patienten:
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium Barrier Laminat (ABL) Tuben mit einem Polypropylenschraubverschluss in Tubendurchmesser.

Packungsgrößen: 30 g und 60 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
80700 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 86848.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE: 23551, 23559

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt