RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duac 10 mg/g + 50 mg/g Gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel contém:

10 mg de clindamicina sob a forma de fosfato de clindamicina.
50 mg de peróxido de benzoílo anidro sob a forma de peróxido de benzoílo hidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel

Gel homogéneo, branco ou ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Duac Gel é indicado para o tratamento tópico da acne vulgar ligeira a moderada, especialmente lesões inflamatórias, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (ver secções 4.4 e 5.1).

As normas de orientação oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para uso cutâneo.

<u>Posologia</u>
Adultos e Adolescentes (com 12 ou mais anos de idade)
Duac Gel deverá ser aplicado uma vez por dia à noite em toda a área afetada.

Os doentes devem ser alertados que a aplicação excessiva não irá melhorar a eficácia, mas pode aumentar o risco de irritação cutânea. Se ocorrer secura ou descamação

excessivas, a frequência de aplicação deve ser reduzida ou a aplicação deve ser interrompida temporariamente (ver secção 4.4).

Pode ser observado um efeito nas lesões inflamatórias e não inflamatórias tão cedo quanto a semana 2-5 de tratamento (ver secção 5.1).

A segurança e eficácia de Duac Gel não foram estudadas para além das 12 semanas em ensaios clínicos da acne vulgar. O tratamento com Duac Gel não deverá exceder mais do que 12 semanas de uso contínuo.

População Pediátrica
A segurança e eficácia de Duac Gel em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas e por esse motivo não se recomenda a utilização de Duac Gel nesta população.

Doentes idosos
Não existem recomendações específicas.

Modo de administração
Duac Gel deve ser aplicado em película fina após a pele ter sido cuidadosamente lavada com um agente de limpeza suave e totalmente seca. Se o gel não se espalhar facilmente sobre a pele, é porque está a ser utilizado muito gel.

As mãos devem ser lavadas após a aplicação.

4.3 Contraindicações

Duac Gel não deverá ser utilizado em doentes com hipersensibilidade conhecida à:
- clindamicina
- lincomicina
- peróxido de benzoílo
- qualquer dos excipientes da formulação mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O contacto com a boca, olhos, lábios, outras membranas mucosas ou áreas de pele irritada ou danificada deverá ser evitado. A aplicação em áreas sensíveis da pele deve ser feita com precaução. Em caso de contacto acidental, enxaguar bem com água.

Duac Gel deve ser utilizado com cuidado em doentes com história de enterite regional ou colite ulcerativa, ou história de colite associada aos antibióticos.

Duac Gel deve ser usado com cuidado em doentes atópicos pois poderá ocorrer uma secura adicional da pele.

Durante as primeiras semanas de tratamento irá ocorrer, na maioria dos doentes, um aumento da descamação e da vermelhidão. Dependendo da gravidade destes efeitos adversos, os doentes podem usar um hidratante não comedogénico, reduzir temporariamente a frequência de aplicação de Duac Gel ou suspender temporariamente Duac Gel. No entanto, não foi estabelecida a eficácia para frequências de dosagem inferiores a uma vez dia.

A terapêutica tópica concomitante para a acne deve ser usada com precaução pois pode ocorrer uma possível irritação cumulativa, que por vezes pode ser grave, sobretudo com a utilização de agentes esfoliantes, descamativos ou abrasivos.

Duac Gel deve ser suspenso se ocorrer irritação local grave (por exemplo eritema grave, secura e prurido graves, sensação de picadas/ardor graves).

Como o peróxido de benzoílo pode causar aumento da sensibilidade à luz solar, não deverão ser usadas lâmpadas ultra violetas e a exposição solar deliberada ou prolongada deve ser evitada ou minimizada. Quando a exposição a luz solar forte não puder ser evitada, os doentes devem ser aconselhados a usar um protetor solar e a usar vestuário de proteção.

Se um doente tiver uma queimadura solar, esta deve estar resolvida antes de se usar Duac Gel.

O tratamento com Duac Gel deverá ser imediatamente interrompido se ocorrer diarreia significativa ou prolongada ou se o doente sofrer de cãibras abdominais, visto que os sintomas poderão indicar colite associada ao uso de antibióticos. Devem utilizar-se métodos de diagnóstico adequados, por ex.: determinação de Clostridium difficile e toxinas e, se necessário, colonoscopia e considerar opções de tratamento para a colite.

O medicamento pode branquear o cabelo ou descolorar os tecidos. Evitar o contacto com cabelo, tecidos, mobiliário ou carpetes.

Resistência à clindamicina
Doentes com história recente de utilização sistémica ou tópica de clindamicina ou eritromicina possuem maior probabilidade de ter Propionibacterium acnes pré-existente e flora comensal resistente a antimicrobianos (ver secção 5.1).

Resistência Cruzada
Quando se usa antibióticos em monoterapia, poderá ocorrer resistência cruzada com outros antibióticos como a lincomicina e eritromicina (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação fármaco-fármaco com Duac Gel.

A aplicação simultânea de antibióticos tópicos, sabões medicinais ou abrasivos e agentes de limpeza e cosméticos que tenham um forte efeito secante, bem como de produtos com elevadas concentrações de álcool e/ou adstringentes, deve ser feita com precaução porque pode ocorrer um efeito irritante cumulativo.

Devido ao possível antagonismo com o componente clindamicina, Duac Gel não deve ser usado em combinação com medicamentos contendo eritromicina.

A clindamicina demonstrou ter propriedades de bloqueio neuromuscular que podem potenciar a ação de outros fármacos bloqueadores neuromusculares. Assim, deve ser tida precaução na utilização concomitante.

A aplicação concomitante de Duac Gel com tretinoína, isotretinoína e tazaroteno deve ser evitada uma vez que o peróxido de benzoílo pode reduzir a sua eficácia e aumentar a irritação. Se for necessário tratamento de combinação, os medicamentos devem ser aplicados em diferentes horas do dia (por exemplo um de manhã e o outro à noite).

A utilização simultânea de preparações tópicas contendo peróxido de benzoílo e medicamentos tópicos contendo sulfonamidas pode causar uma alteração temporária da cor da pele e dos pelos faciais (amarelo/laranja).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados adequados sobre a utilização de Duac Gel durante a gravidez. Não foram realizados estudos reprodutivos/de desenvolvimento em animais com Duac Gel ou com o peróxido de benzoílo. Existem dados limitados sobre a utilização isolada de clindamicina e de peróxido de benzoílo em mulheres grávidas. Os dados de um número limitado de gravidezes expostas à clindamicina no primeiro trimestre indicaram não haver efeitos adversos durante a gravidez ou para a saúde do feto e do recém-nascido, com o uso de clindamicina.

Estudos de reprodução em ratos e murganhos, em que se usaram doses subcutâneas e orais de clindamicina, não revelaram efeitos prejudiciais na fertilidade ou danos para o feto devidos à clindamicina.

A segurança de Duac Gel na gravidez humana não está estabelecida. Portanto, a prescrição de Duac Gel à mulher grávida só deve ser efetuada após uma cuidada avaliação do risco/benefício pelo médico responsável.

Amamentação
Não foi estudado o uso de Duac Gel durante a amamentação. A absorção percutânea de clindamicina e peróxido de benzoílo é baixa, contudo, não se sabe se a clindamicina ou o peróxido de benzoílo são excretados no leite humano após utilização de Duac Gel. Tem sido referido que após administração oral e parentérica, a clindamicina aparece no

leite materno. Por esta razão, Duac Gel deve ser usado durante a amamentação apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o lactente.

Se usado durante a amamentação, Duac Gel não deve ser aplicado na área do peito para evitar uma ingestão acidental pelo lactente.

Fertilidade
Não existe informação sobre o efeito de Duac Gel na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAMs) estão sumarizadas abaixo para Duac Gel como uma combinação incluindo quaisquer RAMs adicionais que tenham sido notificadas para as substâncias ativas tópicas individuais, peróxido de benzoílo ou clindamicina. As reações adversas medicamentosas estão listadas segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥1/100 e <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 e <1/100), raros (≥1/10.000 e <1/1.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA	**Muito Frequentes**	**Frequentes**	**Pouco Frequentes**	**Desconhecido****
Doenças do sistema imunitário				Reações alérgicas incluindo hipersensibilidade e anafilaxia
Doenças do sistema nervoso*			Parestesia	
Doenças gastrointestinais				Colite (incluindo colite pseudomembranosa), diarreia hemorrágica, diarreia, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*	Eritema, descamação, secura	Sensação de ardor	Dermatite, prurido, erupção	Urticária

	(normalmente notificado como "ligeiro" em gravidade)		cutânea eritematosa, agravamento da acne	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Reações no local de aplicação incluindo descoloração da pele

*No local de aplicação. **Baseado em dados de pós-comercialização. Uma vez que estes dados provêm de uma população de dimensão incerta e estão sujeitos a fatores de confundimento, não é possível estimar com segurança a sua frequência, contudo, as reações sistémicas são observadas raramente.

Além das RAMs mencionadas na tabela acima, nos ensaios clínicos principais realizados com gel tópico de clindamicina 1%/peróxido de benzoílo 3% foi também frequentemente notificada reação de fotossensibilidade no local de aplicação.

Adicionalmente, para além das RAMs mencionadas acima, em estudos conduzidos com clindamicina tópica isolada, foram frequentemente notificadas cefaleia e dor no local de aplicação.

Tolerabilidade Local
Durante os cinco ensaios clínicos com Duac Gel, todos os doentes foram classificados para eritema facial, descamação, ardor e secura na seguinte escala: 0 = ausente, 1 = ligeiro, 2 = moderado e 3 = grave. A percentagem de doentes que tinham sintomas presentes antes do tratamento (na linha de base) e durante o tratamento foi a seguinte:

Avaliações de tolerabilidade local para indivíduos (n=397) no grupo de Duac Gel durante os ensaios de fase 3

	Antes do tratamento (Linha de base)			**Durante o tratamento**		
	Ligeiro	**Moderado**	**Grave**	**Ligeiro**	**Moderado**	**Grave**
Eritema	28%	3%	0	26%	5%	0
Descamação	6%	<1%	0	17%	2%	0
Ardor	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Secura	6%	<1%	0	15%	1%	0

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A aplicação excessiva de Duac Gel pode resultar em irritação grave. Neste caso, interrompa a utilização e aguarde até que a pele tenha recuperado.

Geralmente, o peróxido de benzoílo aplicado topicamente não é absorvido em quantidades suficientes para produzir efeitos sistémicos.

A aplicação excessiva de clindamicina aplicada topicamente pode resultar em absorção de quantidades suficientes para produzir efeitos sistémicos.

No caso de ingestão acidental de Duac Gel, podem ser observadas reações adversas gastrointestinais semelhantes às observadas com a administração sistémica de clindamicina.

Devem ser tomadas medidas sintomáticas apropriadas para proporcionar alívio da irritação devida à aplicação excessiva.

A ingestão acidental deve ser tratada clinicamente ou como recomendado pelo Centro Nacional de Venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas
Grupo Farmacoterapêutico: 13.4.2.1 – Medicamentos usados em afeções cutâneas. Medicamentos para o tratamento da acne e da rosácea. Acne. De aplicação tópica, código ATC: D10AF51

A clindamicina é um antibiótico lincosamida com atividade bacteriostática contra as bactérias aeróbias Gram-Positivas e um largo espectro de bactérias anaeróbias. As lincosamidas, como a clindamicina, ligam-se à subunidade 23S do ribossoma bacteriano e inibem as fases iniciais da síntese proteica. A ação da clindamicina é predominantemente bacteriostática embora em altas concentrações possa ter um ligeiro poder bactericida sobre as estirpes sensíveis.

Embora o fosfato de clindamicina seja inativo *in vitro*, a sua rápida hidrólise *in vivo* converte-o no composto antibacteriano ativo, clindamicina. A atividade da clindamicina foi demonstrada clinicamente em comedões de doentes com acne, em concentrações suficientes para ser ativa contra a maioria das estirpes de *Propionibacterium acnes*. A clindamicina *in vitro* inibe todas as culturas testadas de *Propionibacterium acnes* (CMI 0,4 mcg/ml). Após aplicação de clindamicina houve uma diminuição dos ácidos gordos livres da superfície cutânea de aproximadamente 14% para 2%.

O peróxido de benzoílo é ligeiramente queratolítico, atuando contra os comedões em todas as fases do seu desenvolvimento. É um agente oxidante com atividade bactericida contra o *Propionibacterium acnes*, o organismo envolvido na acne vulgar. Além disso, é sebostático, combatendo a produção excessiva de sebo associada à acne.

Duac Gel tem uma combinação de propriedades queratolíticas e anti bacterianas ligeiras conferindo atividade particularmente contra as lesões inflamatórias de acne vulgar ligeira a moderada.

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas. É aconselhável uma informação local sobre as resistências, particularmente quando se está a tratar infeções graves.

A inclusão do peróxido de benzoílo reduz o potencial aparecimento de organismos resistentes à clindamicina.

A apresentação de ambos os ingredientes ativos num só produto é mais conveniente e assegura a adesão à terapêutica por parte do doente.

<u>Eficácia e segurança clínicas</u>
Em cinco estudos clínicos com aleatorização e de dupla ocultação, realizado em 1318 doentes com acne vulgar facial com lesões inflamatórias e não inflamatórias, 396 usaram Duac, 396 usaram peróxido de benzoílo, 349 usaram clindamicina e 177 usaram veículo. O tratamento foi aplicado uma vez por dia durante 11 semanas, os doentes foram avaliados e as lesões foram contadas na 2ª, 5ª, 8ª e 11ª semanas.

A percentagem média de redução do número de lesões após 11 semanas é mostrada na tabela:

Percentagem média de redução do número de lesões da linha de base após 11 semanas

	Estudo 150 (n=120)	**Estudo 151 (n=273)**	**Estudo 152 (n=280)**	**Estudo 156 (n=287)**	**Estudo 158* (n=358)**
Lesões inflamatórias					
Duac Gel	65	56	42	57	52
Peróxido de benzoílo	**36♦**	**37♦**	32	57	**41♦**
Clindamicina	**34♦**	**30♦**	38	**49♦**	**33♦**
Veículo	**19♦**	**-0,4♦**	29	-	**29♦**
Lesões não inflamatórias					
Duac Gel	27	37	24	39	25
Peróxido de benzoílo	12	30	16	**29♦**	23
Clindamicina	**-4♦**	**13♦**	**11♦**	**18♦**	17
Veículo	**-9♦**	**-5♦**	17	-	-7
Lesões totais (lesões inflamatórias e não inflamatórias)					
Duac Gel	41	45	31	50	41
Peróxido de benzoílo	20	35	23	43	34
Clindamicina	11♦	22♦	22♦	33♦	26♦
Veículo	1♦	-1♦	22♦	-	16♦

***Estudo Pivot.** Diferenças estatisticamente significativas estão salientadas com ♦.

A redução das lesões totais foi significativamente maior com o Duac Gel do que com a clindamicina ou com o veículo nos cinco estudos. A melhoria foi consistentemente maior com Duac Gel do que com peróxido de benzoílo, mas nos estudos individuais a diferença não obteve significado estatístico.

O Duac Gel foi significativamente superior à clindamicina isoladamente no tratamento das lesões inflamatórias em quatro dos cinco estudos e ao peróxido de benzoílo isoladamente em três dos cinco estudos. Nas lesões não inflamatórias, o Duac Gel foi significativamente melhor do que a clindamicina em quatro dos cinco estudos, e tende a ser melhor que o peróxido de benzoílo sozinho.

A melhoria global da acne foi avaliada pelo médico e foi significativamente superior com Duac Gel do que com o peróxido de benzoílo ou com a clindamicina individualmente em três dos cinco estudos.

A partir da segunda semana de tratamento foi aparente um efeito nas lesões inflamatórias. O efeito nas lesões não inflamatórias foi mais variável, com eficácia geralmente aparente após 2-5 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Num estudo de absorção percutânea maximizada os níveis plasmáticos médios de clindamicina durante 4 semanas de aplicação de Duac Gel foram negligenciáveis (0,043% da dose aplicada).

A presença de peróxido de benzoílo na formulação não teve nenhum efeito sobre a absorção percutânea da clindamicina.

Os estudos radio-marcados demonstraram que a absorção do peróxido de benzoílo através da pele pode apenas ocorrer após a sua conversão em ácido benzóico. O ácido benzóico é maioritariamente conjugado para formar ácido hipúrico que é excretado por via renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Duac Gel
Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratinhos, a administração tópica de Duac Gel não mostrou evidência de aumento do risco de carcinogenicidade em comparação com os controlos.

Num estudo de foto cocarcinogenicidade realizado em ratinhos, após exposição simultânea a Duac Gel e a luz solar simulada, observou-se uma ligeira redução do tempo médio para a formação de tumor relativamente aos controlos. A relevância clínica dos resultados deste estudo é desconhecida.

Estudos de toxicidade dérmica em dose repetida conduzidos com Duac Gel, em duas espécies, até 90 dias, não revelaram efeitos tóxicos, para além de uma ligeira irritação local.

Um estudo de irritação ocular mostrou que Duac Gel é apenas ligeiramente irritante.

Peróxido de Benzoílo
Em estudos de toxicidade em animais, o peróxido de benzoílo foi bem tolerado quando aplicado topicamente.

Apesar de doses elevadas de peróxido de benzoílo terem demonstrado induzir quebra na dupla cadeia de ADN, os dados disponíveis de outros estudos de mutagenicidade, carcinogenicidade e foto cocarcinogenicidade indicam que o peróxido de benzoílo não é carcinogénico nem foto carcinogénico.

Não estão disponíveis dados de toxicidade reprodutiva.

Clindamicina
Estudos *in vivo* e *in vitro* não revelaram qualquer potencial mutagénico para a clindamicina. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o

potencial tumorogénico da clindamicina. Por outro lado, os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade ou de toxicidade reprodutiva com doses unitárias ou repetidas, revelaram que não existe nenhum risco especial para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbómero (50000 mPa.s)
Dimeticone (100 $mm^2.s^{-1}$)
Laurilsulfosuccinato dissódico
Edetato dissódico
Glicerol
Sílica coloidal hidratada
Poloxamero 182
Água Purificada
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento embalado para venda
18 meses

Prazo de validade do medicamento após abertura
2 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC). Não congelar.

<u>Condições de conservação após abertura</u>
Conservar a temperatura inferior a 25ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnagas de alumínio lacadas internamente, com opérculo e fechadas com tampa de rosca em polietileno, embaladas em caixa de cartão.

Dimensão das embalagens:
5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 e 70 gramas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Farmacêuticos Stiefel (Portugal), Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5465489 – 6 g de gel, 10 mg/g + 50 mg/g, bisnaga de alumínio
N.º de registo: 5465588 – 25 g de gel, 10 mg/g + 50 mg/g, bisnaga de alumínio
Nº de registo: 5663240 – 30 g de gel, 10 mg/g + 50 mg/g, bisnaga de alumínio
N.º de registo: 5832787 – 50 g de gel, 10 mg/g + 50 mg/g, bisnaga de alumínio
Nº de registo: 5663232 – 60 g de gel, 10 mg/g + 50 mg/g, bisnaga de alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2005
Data da última renovação: 18 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

7 de julho de 2017