

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duoclin 10 mg/g + 50 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:

10 mg de clindamicina como clindamicina fosfato

50 mg de peróxido de benzoilo anhidro como peróxido de benzoilo hidratado

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel homogéneo de color blanco a ligeramente amarillento con finas partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Duoclin está indicado en el tratamiento tópico del acné vulgar de leve a moderado, particularmente en lesiones inflamatorias, en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Posología

Adultos y Adolescentes (de 12 años de edad y mayores)

Duoclin deberá aplicarse una vez al día por la noche, sobre toda la zona afectada

Se debe advertir a los pacientes que una aplicación excesiva del medicamento no mejorará la eficacia, sino que podría incrementar el riesgo de irritación de la piel.

Si se produce sequedad excesiva o descamación, se debe reducir la frecuencia de aplicación o suspender la aplicación temporalmente (ver sección 4.4).

El efecto sobre las lesiones tanto inflamatorias como no inflamatorias se puede observar desde las 2-5 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

En los ensayos clínicos realizados sobre acné vulgar, no se ha establecido la eficacia y seguridad de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel durante más de 12 semanas.

El tratamiento continuado con este medicamento no debe superar las 12 semanas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel en niños menores de 12 años de edad, por lo tanto, el uso de de Duoclin gel no está recomendado en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones específicas.

Forma de administración

Este medicamento se debe aplicar formando una fina película sobre la piel tras lavar cuidadosamente con un limpiador suave y secar completamente. Si el gel no se aplica fácilmente sobre la piel, es porque se está aplicando demasiada cantidad de producto.

Se deben lavar bien las manos tras la aplicación del producto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a lincomicina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el contacto con los ojos, la boca, los labios, otras membranas mucosas o áreas con piel irritada o dañada. La aplicación en áreas sensibles de piel se debe hacer con precaución. En caso de contacto accidental, aclarar con abundante agua.

Duoclin se debe emplear con precaución en pacientes con antecedentes de enteritis regional o colitis ulcerosa, o con antecedentes de colitis asociada a antibióticos.

Duoclin gel se deberá utilizar con precaución en pacientes atópicos, en los cuales podría aparecer una piel aún más seca.

Durante las primeras semanas de tratamiento, puede aparecer un aumento de la descamación y el enrojecimiento de la piel en la mayoría de los pacientes. Dependiendo de la gravedad de estos efectos adversos, los pacientes pueden utilizar un producto hidratante no comedogénico, reducir la frecuencia de aplicación de Duoclin gel de forma temporal o suspender su uso temporalmente, aunque no se ha establecido la eficacia de este medicamento cuando se utiliza con una frecuencia inferior a una vez al día.

El uso concomitante de terapias tópicas para el acné se debe realizar con precaución, ya que puede producirse un posible efecto irritativo acumulativo, que en ocasiones puede ser grave, especialmente con el uso de agentes exfoliantes, descamantes o abrasivos.

Si se produce irritación local grave (por ejemplo eritema grave, sequedad y picor grave, escozor/ardor grave), se debe suspender el tratamiento con Duoclin .

Puesto que el peróxido de benzoilo puede causar un incremento de la sensibilidad a la luz solar, se debe evitar el uso de lámparas de radiación UV, y se debe evitar o minimizar la exposición deliberada o prolongada al sol. Cuando no se pueda evitar la exposición a la luz solar intensa, se debe advertir a los pacientes que utilicen un filtro solar y que utilicen ropa adecuada que les proteja del sol.

Si un paciente presenta quemaduras solares, se debe resolver antes de usar Duoclin .

Si el paciente presenta una diarrea prolongada o significativa, o el paciente padece calambres abdominales, se debe suspender el tratamiento con Duoclin inmediatamente, dado que los síntomas podrían indicar colitis asociada al uso de antibióticos. Se deben emplear métodos de diagnóstico adecuados, tales como la determinación de *Clostridium difficile* y su toxina, y si es necesario, realizar una colonoscopia y considerar las opciones de tratamiento de la colitis.

El producto puede blanquear el pelo o los tejidos teñidos. Evitar el contacto con el pelo, tejidos, muebles o alfombras.

Resistencia a clindamicina

Es más probable que los pacientes con historial reciente de uso cutáneo o sistémico de clindamicina o eritromicina presenten resistencia preexistente de *Propionibacterium acnes* y flora comensal a antimicrobianos (ver sección 5.1).

Resistencia cruzada

Puede aparecer resistencia cruzada con otros antibióticos, tales como lincomicina y eritromicina cuando se emplea monoterapia antibacteriana (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción entre fármacos con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel.

El uso concomitante con antibióticos cutáneos, jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos que tengan un fuerte efecto secante, y productos con altas concentraciones de alcohol y/o astringentes se debe realizar con precaución, ya que se puede producir un efecto irritante acumulativo.

No se debe usar Duoclin en combinación con productos que contengan eritromicina debido al posible antagonismo con clindamicina.

Clindamicina ha demostrado tener propiedades bloqueantes a nivel neuromuscular que pueden aumentar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por ello, el tratamiento concomitante con estos agentes se debe realizar con precaución.

Se debe evitar la aplicación concomitante de Duoclin con tretinoína, isotretinoína y tazaroteno, ya que el peróxido de benzoilo puede disminuir su eficacia y aumentar la irritación. Si es necesario un tratamiento de combinación, los productos se deben aplicar en momentos diferentes del día (por ejemplo, uno por la mañana y otro por la noche).

El uso tópico de preparaciones que contienen peróxido de benzoilo al mismo tiempo que productos tópicos que contengan sulfonamidas puede causar cambios temporales en el color de la piel y pelo facial (amarillo/naranja).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios para la reproducción/desarrollo en animales con clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro o peróxido de benzoilo. Existen datos limitados sobre el uso en monoterapia de clindamicina y peróxido de benzoilo en mujeres embarazadas. Los datos procedentes de un número limitado de embarazos expuestos a clindamicina durante el primer trimestre no indican la

existencia de efectos adversos provocados por clindamicina en el embarazo ni tampoco sobre la salud del feto/recién nacido.

Los estudios de reproducción en ratas y ratones, utilizando dosis subcutáneas y orales de clindamicina, no mostraron evidencias de alteraciones en la fertilidad o daños en el feto debido a clindamicina.

No se ha establecido la seguridad de clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro en mujeres embarazadas. Por ello, Duoclin sólo se debe prescribir a mujeres embarazadas tras una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio realizada por el médico.

Lactancia

No se ha estudiado el uso de clindamicina + peróxido de benzoilo durante la lactancia. La absorción percutánea de clindamicina y peróxido de benzoilo es baja; sin embargo se desconoce si la clindamicina o el peróxido de benzoilo se excretan en la leche materna tras el uso de este medicamento. Se ha descrito que la administración oral y parenteral de clindamicina da lugar a la aparición de clindamicina en la leche materna. Por esta razón, Duoclin sólo debe ser utilizado durante la lactancia si los beneficios que se esperan justifican los riesgos potenciales para el lactante.

Para evitar la ingestión accidental del niño si se usa durante la lactancia, Duoclin no se debe aplicar en la zona del pecho.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro en la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Duoclin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se resumen las reacciones adversas (RAs) de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel como combinación, incluyendo cualquier RAs adicional que se han notificado para sus principios activos, peróxido de benzoilo o clindamicina, en monoterapia.

Las reacciones adversas se listan en base al sistema de clasificación de órganos y frecuencias MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA	Muy Frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	No conocida**
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia
Trastornos del Sistema nervioso*			Parestesia	
Trastornos gastrointestinales				Colitis (incluyendo colitis)

				pseudomembranosa), diarrea hemorrágica, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Eritema, descamación, sequedad <i>(Generalmente notificados como 'leves' en gravedad)</i>	Sensación de ardor	Dermatitis, prurito, Reupción eritematosa, empeoramiento del acné	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo decoloración de la piel)

*En el lugar de aplicación.

**Basado en informes post-comercialización. Puesto que estos informes proceden de una población de tamaño incierto y están sujetos a factores de distorsión, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, sin embargo, las reacciones sistémicas se observan raramente.

Además de las RAs incluidas en la tabla de arriba, en el estudio pivotal llevado a cabo con clindamicina 1%/peróxido de benzoilo 3% gel tópico, se notificó la fotosensibilidad en el lugar de aplicación como reacción adversa frecuente.

Así mismo y adicionalmente a las RAs notificadas arriba, en estudios con clindamicina tópica en monoterapia se han notificado de forma frecuente dolor de cabeza y dolor en el lugar de aplicación.

Tolerabilidad Local

Durante los cinco ensayos clínicos realizados con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel, se establecieron grados para medir el eritema facial, descamación, ardor, y sequedad en todos los pacientes en la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave. El porcentaje de pacientes que tenían síntomas antes del tratamiento (momento basal) y durante el tratamiento fueron los siguientes:

Evaluación de la Tolerabilidad Local para Sujetos (N=397) pertenecientes al Grupo de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel durante los Estudios en Fase 3

	Antes del Tratamiento (Basal)			Durante el Tratamiento		
	Leve	Moderado	Grave	Leve	Moderado	Grave
Eritema	28%	3%	0	26%	5%	0
Descamación	6%	<1%	0	17%	2%	0
Ardor	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Sequedad	6%	<1%	0	15%	1%	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Si se aplica de forma excesiva Duoclin podría producir irritación grave. Si esto sucede, interrumpir su uso y esperar hasta que la piel se vaya recuperando.

Cuando el peróxido de benzoilo se aplica de forma cutánea, generalmente no se absorbe en cantidades suficientes como para producir efectos sistémicos.

La aplicación excesiva de clindamicina tópica podría producir efectos sistémicos debido a que se pueden absorber en cantidades suficientes para ello.

En caso de ingestión accidental de este medicamento, se pueden observar reacciones adversas gastrointestinales similares a las que se pueden producir cuando se administra clindamicina por vía sistémica.

En el caso de una aplicación excesiva, se deben tratar los síntomas de manera adecuada para aliviar la irritación.

La ingestión accidental se debe tratar en función de la clínica del paciente o como recomienda el Centro de Información Toxicológica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones antiacne, Antiinfecciosos para el tratamiento del acné, código ATC: D10AF51

La clindamicina es un antibiótico lincosamida con acción bacteriostática frente a aerobios Gram-positivos y un amplio rango de bacterias anaerobias. Las lincosamidas, tal como la clindamicina, se unen a la subunidad 23S del ribosoma bacteriano e inhiben las fases iniciales de la síntesis de proteínas. La acción de la clindamicina es predominantemente bacteriostática aunque las concentraciones altas pueden ser ligeramente bactericidas frente a cepas sensibles.

Aunque la clindamicina fosfato es inactiva *in-vitro*, la rápida hidrólisis *in-vivo* convierte a este componente en clindamicina antibacteriana activa. La actividad de la clindamicina ha sido clínicamente demostrada en comedones de pacientes con acné a niveles suficientes como para ser activos frente a la mayoría de las cepas de *Propionibacterium acnes*. La clindamicina *in-vitro* inhibe todos los cultivos de *Propionibacterium acnes* analizados (CMI 0,4 mcg/ml). Los ácidos grasos libres en la superficie de la piel disminuyeron aproximadamente del 14% al 2% tras la aplicación de clindamicina.

El peróxido de benzoilo es un queratolítico suave que actúa frente a comedones en todos los estadios de su desarrollo. Es un agente oxidante con actividad bactericida frente a *Propionibacterium acnes*, el organismo implicado en el acné vulgar. Además, es seboestático, contrarrestando la excesiva producción de sebo asociada al acné.

Duoclin presenta una combinación de propiedades queratolíticas y antibacterianas leves, que presenta actividad particularmente frente a las lesiones inflamatorias del acné vulgar de leve a moderado

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y con el tiempo en las especies seleccionadas. Resulta conveniente conocer la información local sobre resistencias, particularmente cuando se tratan infecciones graves.

La inclusión de peróxido de benzoilo reduce el potencial de aparición de organismos resistentes a clindamicina.

La presentación de ambos ingredientes activos en un producto resulta más apropiada y asegura el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Eficacia clínica y seguridad

En cinco estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, en los que participaron 1.318 pacientes con acné vulgar facial, con lesiones inflamatorias y no inflamatorias, 396 emplearon clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro gel, 396 peróxido de benzoilo, 349 clindamicina y 177 un vehículo.

El tratamiento se aplicó una vez al día durante 11 semanas, se evaluaron los pacientes y se hizo un recuento de las lesiones a las 2, 5, 8 y 11 semanas

En la siguiente tabla se muestran las medias del porcentaje de reducción en el número de lesiones tras 11 semanas de tratamiento:

Media del porcentaje de reducción de lesiones desde el inicio hasta la semana 11

	Estudio 150 (n = 120)	Estudio 151 (n = 273)	Estudio 152 (n = 280)	Estudio 156 (n = 287)	Estudio 158* (n = 358)
Lesiones inflamatorias					
Clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel	65	56	42	57	52
Peróxido de benzoilo	36	37	32	57	41
Clindamicina	34	30	38	49	33
Vehículo	19	-0,4	29	-	29
Lesiones No-inflamatorias					
Clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel	27	37	24	39	25
Peróxido de benzoilo	12	30	16	29	23
Clindamicina	-4	13	11	18	17
Vehículo	-9	-5	17	-	-7
Lesiones totales (lesiones inflamatorias y no-inflamatorias)					
Clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel	41	45	31	50	41
Peróxido de benzoilo	20	35	23	43	34
Clindamicina	11	22	22	33	26
Vehículo	1	-1	22	-	16

***Estudio pivotal.** Las diferencias estadísticamente significativas se resaltan en **negrita**.

La reducción en el número total de lesiones fue significativamente mayor con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel que con clindamicina o el vehículo en los cinco estudios. La mejoría fue consistentemente mayor con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel que con peróxido de benzoilo, pero la diferencia no alcanzó significación estadística en los estudios individuales.

Por el contrario, en las lesiones inflamatorias, clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel fue significativamente superior a clindamicina y peróxido de benzoilo ambos en monoterapia en cuatro de cinco estudios y en tres de los cinco estudios respectivamente. En lesiones no inflamatorias, clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel fue significativamente mejor que clindamicina en cuatro de los cinco estudios, y tiende a ser mejor que el peróxido de benzoilo en monoterapia.

La mejoría global del acné evaluada por el médico fue significativamente mejor con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel que con peróxido de benzoilo o con clindamicina ambos en monoterapia en tres de cinco estudios.

El efecto sobre las lesiones inflamatorias fue evidente desde la semana 2 de tratamiento. El efecto en lesiones no inflamatorias fue más variable, con una eficacia aparente de forma general tras 2-5 semanas de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En un estudio de absorción percutánea maximizada, los niveles medios de clindamicina en plasma durante un regimen de dosificación de cuatro semanas con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoilo anhidro 50 mg/g gel fueron insignificantes (0,043% de la dosis aplicada).

La presencia de peróxido de benzoilo en la formulación no tiene efecto en la absorción percutánea de clindamicina.

Los estudios con radio-marcado han mostrado que la absorción de peróxido de benzoilo a través de la piel sólo tiene lugar tras su conversión a ácido benzoico. El ácido benzoico se conjuga en su mayor parte para formar ácido hipúrico, el cual se excreta a través de los riñones.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Clindamicina y peróxido de benzoilo

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado en ratones, la administración tópica de clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro gel no mostró evidencias de un incremento del riesgo carcinogénico en comparación con los grupos control.

En un estudio de fotocarcinogenicidad realizado en ratones, se observó una ligera reducción en la mediana de tiempo de formación de tumores con respecto a los grupos control tras la exposición concurrente a clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro gel y radiación solar simulada. Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos de este estudio.

Los estudios de toxicidad dérmica a dosis repetidas de hasta 90 días realizados con clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro gel, en dos especies no revelaron efectos tóxicos, aparte de una irritación local menor.

En un estudio de irritación ocular se observó que clindamicina + peróxido de benzoilo anhidro gel es sólo ligeramente irritante.

Peróxido de benzoilo

En los estudios de toxicidad animal, el peróxido de benzoilo fue bien tolerado cuando se aplicó por vía tópica.

Aunque se ha observado que dosis elevadas de peróxido de benzoilo inducen rupturas de la hebra de ADN, los datos disponibles a partir de otros estudios de mutagenicidad, estudios de carcinogenicidad y un estudio de foto co-carcinogenicidad indican que el peróxido de benzoilo no es un carcinógeno o un fotocarcinógeno.

No hay datos disponibles sobre la toxicidad de la reproducción.

Clindamicina

Estudios *in vitro* e *in vivo* no revelaron ningún potencial mutagénico para la clindamicina. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para investigar el potencial tumorogénico de la clindamicina. Por otro lado, y basándose en estudios convencionales de toxicidad a dosis única y repetida y toxicidad para la reproducción, los datos preclínicos no revelaron un especial riesgo en el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Carbómero 980
- Dimeticona
- Lauril sulfosuccinato de sodio
- Edetato de sodio
- Glicerol (E 422)
- Poloxámero (Poloxámero 182)
- Sílice coloidal hidratada
- Hidróxido de sodio 2N
- Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Periodo de validez tras la primera apertura:

2 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

Condiciones de conservación tras la primera apertura:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

25 g, 30 g, 50 g or 60 g de gel en tubos de aluminio cerrados con tapón de rosca de plástico color blanco, en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Ctra. Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86.157

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)