

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mibac 10 mg/g + 50 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene 10 mg (1 % p/p) de clindamicina como clindamicina fosfato y 50 mg (5 % p/p) de peróxido de benzoílo como peróxido de benzoílo hidratado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para 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

Posología

Adultos y adolescentes (12 años de edad y mayores)

Este medicamento debe aplicarse una vez al día por la noche, en toda la zona afectada.

Debe advertirse a los pacientes que una aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel. Si se produce sequedad o descamación excesiva, se debe reducir la frecuencia de aplicación o suspender la aplicación temporalmente (ver sección 4.4).

Se puede observar un efecto sobre las lesiones inflamatorias y no inflamatorias en la semana 2-5 de tratamiento (ver sección 5.1).

La seguridad y eficacia de este medicamento no se ha estudiado más de 12 semanas en ensayos clínicos de acné vulgar. El tratamiento con este medicamento no debe exceder más de 12 semanas de uso continuado.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, este medicamento no está recomendado para su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones específicas.

Forma de administración

Solo para uso cutáneo.

Este medicamento debe aplicarse como una fina película después de lavar suavemente con un limpiador suave y secar completamente. Si el gel no penetra fácilmente en la piel, está aplicando demasiado.

Se deben lavar las manos después de la aplicación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la clindamicina, lincomicina, peróxido de benzoílo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el contacto con la boca, ojos, labios, otras membranas mucosas o áreas con la piel irritada o agrietada. La aplicación en áreas sensibles de la piel debe hacerse con precaución. En caso de contacto accidental, aclarar bien con agua.

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enteritis regional o colitis ulcerosa, o con antecedentes de colitis asociada a antibióticos.

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes atópicos, en los que puede producirse una mayor sequedad en la piel.

Durante las primeras semanas de tratamiento, se producirá un aumento de la descamación y el enrojecimiento en la mayoría de los pacientes. Dependiendo de la gravedad de estos efectos adversos, los pacientes pueden utilizar una crema hidratante no comedogénica, reducir temporalmente la frecuencia de aplicación de este medicamento o suspender su uso temporalmente; sin embargo, no se ha establecido la eficacia para frecuencias de dosificación inferiores a una vez al día.

El tratamiento tópico concomitante del acné debe utilizarse con precaución porque puede producirse una posible irritación acumulativa, que a veces 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 graves, escozor/quemaduras graves), debe suspender el uso de este medicamento.

Dado que el peróxido de benzoílo puede aumentar la sensibilidad a la luz solar, no deben utilizarse lámparas solares y debe evitarse o reducirse al mínimo la exposición deliberada o prolongada al sol. Cuando no pueda evitarse la exposición a la luz solar intensa, debe aconsejarse a los pacientes que utilicen un producto de protección solar y lleven ropa protectora.

Si un paciente presenta quemaduras solares, deben curarse antes de utilizar este medicamento.

Si se produce diarrea prolongada o significativa o el paciente sufre calambres abdominales, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con este medicamento, ya que los síntomas pueden indicar colitis asociada a antibióticos. Deben emplearse métodos de diagnóstico adecuados, como la determinación de *Clostridium difficile* y toxina y, si es necesario, una colonoscopia, y considerarse las opciones de tratamiento para la colitis.

El medicamento puede decolorar el pelo o los tejidos de color. Evitar el contacto con el pelo, tejidos, muebles o alfombras.

Resistencia a la clindamicina

Los pacientes con antecedentes recientes de uso de clindamicina o eritromicina sistémica o tópica tienen más probabilidades de tener *Cutibacterium acnes* preexistente resistente a los antimicrobianos y flora comensal (ver sección 5.1).

Resistencia cruzada

Puede producirse resistencia cruzada con otros antibióticos como lincomicina y eritromicina cuando se utiliza monoterapia antibiótica (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoílo 50 mg/g gel.

Deben utilizarse con precaución antibióticos tópicos concomitantes, jabones y limpiadores con medicamento o abrasivos, jabones y cosméticos que tengan un fuerte efecto secante, y productos con altas concentraciones de alcohol y/o astringentes, ya que puede producirse un efecto irritante acumulativo.

Este medicamento no debe utilizarse en combinación con medicamentos que contengan eritromicina debido al posible antagonismo con el componente de clindamicina.

Se ha demostrado que la clindamicina tiene propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, debe tenerse precaución con el uso concomitante.

Debe evitarse la aplicación concomitante de este medicamento con tretinoína, isotretinoína y tazaroteno, ya que el peróxido de benzoílo puede reducir su eficacia y aumentar la irritación. Si se requiere un tratamiento combinado, los productos deben aplicarse en diferentes momentos del día (por ejemplo, uno por la mañana y otro por la noche).

El uso de preparados tópicos que contienen peróxido de benzoílo al mismo tiempo que productos tópicos que contienen sulfonamida puede hacer que la piel y el vello facial cambien temporalmente de color (amarillo/naranja).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de clindamicina + peróxido de benzoílo en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción/ desarrollo en animales con clindamicina + peróxido de benzoílo o peróxido de benzoílo. Existen datos limitados sobre el uso en monoterapia de clindamicina y peróxido de benzoílo en mujeres embarazadas. Los datos de un número limitado de embarazos expuestos en el primer trimestre a la clindamicina no indican efectos adversos de la clindamicina en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido.

Los estudios de reproducción en ratas y ratones, utilizando dosis subcutáneas y orales de clindamicina, no revelaron ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a la clindamicina.

No se ha establecido la seguridad de la clindamicina + peróxido de benzoílo en el embarazo humano. Por lo tanto, este medicamento solo debe prescribirse a mujeres embarazadas tras una cuidadosa evaluación de riesgos/beneficios por parte del médico responsable.

Lactancia

No se ha estudiado el uso de clindamicina + peróxido de benzoílo durante la lactancia. Sin embargo, la absorción percutánea de clindamicina y peróxido de benzoílo es baja; se desconoce si la clindamicina o el peróxido de benzoílo se excretan en la leche humana tras el uso de clindamicina + peróxido de benzoílo. Se

ha notificado que la administración oral y parenteral de clindamicina da lugar a la aparición de clindamicina en la leche materna. Por esta razón, este medicamento debe utilizarse durante la lactancia solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el lactante.

Para evitar la ingestión accidental por parte del lactante si se utiliza durante la lactancia, este medicamento no debe aplicarse en la zona del pecho.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de clindamicina + peróxido de benzoílo en la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede

4.8 Reacciones adversas

A continuación, se resumen las reacciones adversas a medicamentos (RAM) para este medicamento como combinación, incluyendo cualquier RAM adicional que se haya notificado para los principios activos tópicos aislados, peróxido de benzoílo o clindamicina, que se hayan producido durante los estudios clínicos o que se hayan notificado espontáneamente. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran por clasificación de órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. 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 $< 1/1\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida ²
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso			Parestesia ¹	
Trastornos gastrointestinales				Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea hemorrágica, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Eritema, descamación, sequedad (Generalmente notificados como “leves” en gravedad)	Sensación de ardor	Dermatitis, Prurito, erupción 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

¹ En el lugar de aplicación. ² Basado en informes postcomercialización. 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 RAMs incluidas en la tabla, en el estudio pivotal llevado a cabo con clindamicina tópica 1%/peróxido de benzoílo 3% gel, se notificó la fotosensibilidad en el lugar de aplicación como reacción adversa frecuente.

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

Casi todos los pacientes (91,4%) declararon que la tolerabilidad era muy buena o buena.

Tolerabilidad local

Durante los cinco ensayos clínicos realizados con clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoílo 50 mg/g gel, se establecieron grados para medir el eritema facial, descamación, ardor y sequedad en todos los pacientes. La escala utilizada fue la siguiente: 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 benzoílo 50 mg/g gel durante los estudios en fase III.

	Antes del tratamiento (Momento 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 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

La aplicación excesiva de este medicamento puede provocar irritaciones graves. En este caso, interrumpa su uso y espere hasta que la piel se haya recuperado.

El peróxido de benzoílo aplicado tópicamente no se absorbe generalmente en cantidades suficientes para producir efectos sistémicos.

La aplicación excesiva de clindamicina aplicada tópicamente puede dar lugar a la absorción de cantidades suficientes para producir efectos sistémicos.

En caso de ingestión accidental de este medicamento, pueden observarse reacciones adversas gastrointestinales similares a las observadas con la clindamicina administrada sistémicamente.

Deben tomarse medidas sintomáticas apropiadas para aliviar la irritación debida a una aplicación excesiva.

La ingestión accidental debe tratarse clínicamente o como recomienda el Centro Nacional de Toxicología, cuando esté disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiacné, Antiinfecciosos para el tratamiento del acné.
Código ATC: D10AF51

La clindamicina es un antibiótico lincosamida con acción bacteriostática contra aerobios grampositivos y un amplio rango de bacterias anaeróbicas. Las lincosamidas como la clindamicina se unen a la subunidad 23S del ribosoma bacteriano e inhiben las primeras etapas de la síntesis de proteínas. La acción de la clindamicina es predominantemente bacteriostática, aunque en concentraciones elevadas puede tener un efecto bactericida lento contra cepas sensibles.

Aunque la clindamicina fosfato es inactivo *in vitro*, la rápida hidrólisis *in vivo* convierte este compuesto en la clindamicina activa antibacteriana. La actividad de la clindamicina se ha demostrado clínicamente en comedones de pacientes con acné en niveles suficientes para ser activa contra la mayoría de las cepas de *Cutibacterium acnes*. La clindamicina *in vitro* inhibe todos los cultivos de *Cutibacterium acnes* analizados (CMI 0,4 mcg/ml). Los ácidos grasos libres en la superficie de la piel se redujeron de aproximadamente del 14 % al 2 % después de la aplicación de clindamicina.

El peróxido de benzoílo es ligeramente queratolítico y actúa contra los comedones en todas las etapas de su desarrollo. Es un agente oxidante con actividad bactericida contra *Cutibacterium acnes*, organismo implicado en el acné vulgar. Además, es seboestático, contrarrestando la producción excesiva de sebo asociada al acné.

Este medicamento tiene una combinación de propiedades queratolíticas y antibacterianas suaves que proporcionan actividad particularmente contra las lesiones inflamadas del acné vulgar de leve a moderado.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas. Es deseable obtener información local sobre la resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones graves.

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

La presentación de ambos ingredientes activos en un solo producto es más conveniente y garantiza el cumplimiento del paciente.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de este medicamento aplicado una vez al día se evaluó en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 12 semanas de duración en 680 sujetos con acné papulopustular, de edades comprendidas entre 12 y 61 años. Las dos variables principales de eficacia fueron el cambio porcentual en el número de lesiones inflamatorias y el cambio porcentual en el número total de lesiones entre el inicio y el final del tratamiento (semana 12). Se comparó la seguridad y eficacia entre el grupo de este medicamento, grupo de referencia de clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoílo 50 mg/g gel (original) y el grupo de Vehículo.

La edad media global de los sujetos fue de 19 años, y el 41,8% por debajo de los 18 años. El 65,6% de los participantes eran mujeres y el 98,8% caucásicos. Al inicio del estudio, el número medio de lesiones inflamatorias por sujeto era de 29,7 para el producto de prueba, 29,8 para el producto de referencia y 29,7

para el vehículo. El número medio de lesiones totales por sujeto fue de 78,4 para el producto de prueba, 72,5 para el producto de referencia y 76,8 para el vehículo. Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes tenían acné “moderado” (76,9%), el 8,5% acné “leve” y el 14,6% acné “grave”. En la tabla siguiente se presentan los resultados de eficacia en la semana 12:

Resultados de eficacia en la semana 12

	Mibac 10 mg/g + 50 mg/g gel (n = 221)	clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoílo 50 mg/g gel producto de referencia (n = 223)	Vehículo (n = 228)
Lesiones inflamatorias			
Media de la reducción absoluta	24,3	22,9	14,1
Media del porcentaje de reducción	84,6 %	81,8%	50,7%
Lesiones totales (lesiones inflamatorias y lesiones no inflamatorias)			
Media de la reducción absoluta	60,4	51,8	34,2
Media del porcentaje de reducción	80,2 %	77,3 %	50,1 %

El **cambio porcentual** medio en el número de lesiones inflamatorias fue del 84,6% para el producto de prueba, del 81,8% para el de referencia y del 50,7% para el vehículo. El cambio porcentual en el número total de lesiones fue del 80,2% para el producto de prueba, del 77,3% para la referencia y del 50,1% para el vehículo. Para ambas variables principales de eficacia, se demostró estadísticamente la equivalencia terapéutica de este medicamento en comparación con el producto de referencia clindamicina 10 mg/g + peróxido de benzoílo 50 mg/g gel, y ambas preparaciones activas fueron estadísticamente superiores al vehículo.

Los resultados de las variables secundarias de eficacia fueron coherentes con los resultados de las variables primarias de eficacia:

El éxito clínico al final del tratamiento, definido como la disminución de al menos 2 puntos en la puntuación de la Evaluación Global del Investigador, se alcanzó en el 51,6% de los pacientes para el producto de prueba, el 49,3% para el de referencia y el 21,5% para el vehículo. En el ensayo clínico se utilizó la siguiente escala de puntuación EGI:

Puntuación	Descripción
0	Piel clara y sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias.
1	Casi clara; lesiones no inflamatorias raras con no más de una pequeña lesión inflamatoria.
2	Gravedad leve; mayor que el Grado 1; algunas lesiones no inflamatorias sin más que unas pocas lesiones inflamatorias (solo pápulas/pústulas, sin lesiones

	nodulares).
3	Gravedad moderada; mayor que el grado 2, hasta muchas lesiones no inflamatorias y puede tener algunas lesiones inflamatorias. Pero no más de una pequeña lesión nodular.
4	Severo; mayor que el grado 3; hasta muchas lesiones no inflamatorias y puede tener algunas lesiones inflamatorias, pero no más que unas pocas lesiones nodulares.

Los tres tratamientos fueron bien tolerados según las calificaciones de tolerabilidad de los investigadores. Es decir, para casi todos los pacientes en cada grupo de tratamiento, la tolerabilidad se informó como *muy buena* o *buena* en todas las visitas (producto de prueba 91,4 %, producto de referencia: 93,3 %, vehículo: 92,5 %).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de absorción percutánea maximizada, los niveles plasmáticos medios de clindamicina durante un régimen de dosificación de cuatro semanas para 10 mg/g de clindamicina + 50 mg/g de peróxido de benzoílo fueron insignificantes (0,043 % de la dosis aplicada).

La presencia de peróxido de benzoílo en la formulación no tuvo efecto sobre la absorción percutánea de clindamicina.

Los estudios de radiomarcado han demostrado que la absorción del peróxido de benzoílo a través de la piel solo tiene lugar tras su conversión en ácido benzoico. El ácido benzoico se conjuga en su mayor parte para formar ácido hipúrico, que se excreta por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Clindamicina + peróxido de benzoílo gel

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

En un estudio de fotocarcinogenicidad realizado en ratones, se observó una ligera reducción en el tiempo medio de formación de tumores en los grupos control tras la exposición concurrente a clindamicina + peróxido de benzoílo gel y estimulación 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 de duración, realizados con clindamicina + peróxido de benzoílo gel en dos especies, no revelaron efectos tóxicos, aparte de una irritación local menor.

Un estudio de irritación ocular encontró que el gel de clindamicina + peróxido de benzoílo era solo ligeramente irritante.

Peróxido de benzoílo

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

Aunque se ha observado que las altas dosis de peróxido de benzoílo 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 benzoílo no es un carcinógeno o fotocarcinógeno.

El peróxido de benzoílo tuvo efectos adversos en el desarrollo de las crías de ratas Sprague-Dawley con una alta tasa de natalidad de ratas enanas al nivel de dosis oral más alto probado de 1 000 mg/kg/dosis. El NOAEL para la toxicidad del desarrollo se determinó en 500 mg/kg/día. Teniendo en cuenta el alto NOAEL, la relevancia clínica para el uso tópico de peróxido de benzoílo en la dosis humana recomendada es mínima. Los efectos embriotóxicos del peróxido de benzoílo en embriones de pollo White Leghorn se demostraron mediante el método de la cámara de aire. La DE50 para mortalidad y malformaciones fue de 0,27 μ M /huevo.

Clindamicina

Los 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 tumorigénico de la clindamicina. Por otro lado, y en base a los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas y toxicidad para la reproducción, los datos preclínicos no revelaron un especial riesgo en humanos

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbómero
Dimeticona 100
Lauril sulfosuccinato de disodio
Edetato de disodio
Glicerol 85 % (E 422)
Sílice coloidal hidratada
Poloxámero 182
Agua purificada
Hidróxido de sodio (E 524)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez del medicamento tras la primera apertura:
2 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Condiciones de almacenamiento después de la primera apertura:
No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con laca protectora interna (combinación de resina epoxifenólica) y tapón de rosca de polietileno de alta densidad (HDPE) con dispositivo de perforación.

Antes de utilizar el gel por primera vez, hay que perforar la membrana de aluminio con el pincho situado en la parte exterior del tapón de rosca.

Tamaños de los envases: 30 g, 50 g y 60 g de gel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mibe Pharma España S.L.U.
C/Amaltea 9, 4ª planta, letra B,
28045, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.793

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

Agosto 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

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