

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midacina 2 mg/g + 5 mg/g + 0,5 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 2 mg de fluocinolona (como fluocinolona acetónico), 5 mg de neomicina (como neomicina sulfato) y 0,5 mg de gramicidina.

Excipientes con efecto conocido:

| | |
|--|-------|
| Propilenglicol..... | 50 mg |
| Glicerol | 50 mg |
| Parahidroxibenzoato de metilo (E218) | 1 mg |
| Alcohol cetílico..... | 20 mg |

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema de color blanco y uniforme.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Midacina está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años para el tratamiento local de afecciones cutáneas localizadas, inflamatorias y de áreas pequeñas que requieren tratamiento con un glucocorticoide de alta potencia, en los casos en que también coexiste una infección bacteriana.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años

Aplicar sobre la zona afectada, 2-3 veces/día.

Personas de edad avanzada (edad mayor de 65 años) e insuficiencia renal

Midacina crema puede administrarse en pacientes ancianos si bien, deberán adoptarse precauciones en los casos en los que exista disminución de la función renal y pueda producirse una absorción sistémica significativa de neomicina sulfato (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 1 año y no se recomienda su uso en menores de 12 años (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Uso cutáneo.

La crema se aplica en una fina capa sobre la zona afectada frotando suavemente hasta su completa absorción.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a otros corticosteroides, a otros antibióticos aminoglucósidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Además, Midacina crema no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, o infecciones víricas de la piel (tales como herpes o varicela).
- Rosácea, dermatitis perioral, enfermedades atróficas de la piel y reacciones vacunales cutáneas en el área a tratar.
- Enfermedades fúngicas de la piel.
- Por el riesgo de ototoxicidad tampoco debe utilizarse en pabellón auricular y conducto auditivo externo en pacientes con perforación timpánica.

Niños menores de 1 año, ya que existe un mayor riesgo de aumento de la absorción (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad en pacientes que reciben Midacina. La aplicación continuada o recurrente puede aumentar el riesgo de sensibilidad por contacto. Se han descrito reacciones alérgicas cruzadas con otros aminoglucósidos, por lo que existe la posibilidad de que pacientes que presenten sensibilidad a la neomicina o la gramicidina, administrada por vía tópica puedan ser sensibles a otros aminoglucósidos administrados por vía tópica o sistémica. Son raras las reacciones de hipersensibilidad alérgica tras la aplicación gramicidina.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Midacina ante el primer signo de hipersensibilidad grave.

Precauciones de empleo

Al usar Midacina se debe evitar el contacto con los ojos, heridas abiertas profundas y mucosas (por ejemplo, la boca, la nariz o el área genital), donde aumenta la absorción. Si accidentalmente se produjese contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar con un oftalmólogo si fuese necesario.

No se recomienda la aplicación sobre áreas extensas de piel, quemaduras, úlceras tróficas ni zonas intertriginosas, durante períodos prolongados de tiempo, o con vendajes oclusivos, ya que puede provocar la absorción cutánea de los principios activos y producirse reacciones adversas descritas con el uso sistémico de estos medicamentos. Bajo estas circunstancias se recomienda precaución. La absorción cutánea de gramicidina es improbable, pero podría provocar hemólisis al entrar en contacto con la sangre.

Tras una absorción sistémica significativa, los antibióticos aminoglicósidos como neomicina pueden producir ototoxicidad irreversible. La neomicina tiene potencial nefrotóxico. En casos de insuficiencia renal se disminuye el aclaramiento plasmático de neomicina, siendo más probable que se produzca toxicidad (ver sección 4.2).

No se recomienda su uso en el período pre y postoperatorio inmediato, ya que la neomicina en raras ocasiones puede causar bloqueo neuromuscular. Debido a que potencia los medicamentos relajantes del músculo esquelético, puede causar depresión respiratoria y paro.

El uso prolongado de los antibióticos de uso tópico puede dar lugar ocasionalmente a una proliferación de microrganismos no sensibles, incluyendo hongos. Deberá evitarse la administración de tratamientos combinados de corticoesteroides y antibióticos durante más de 7 días en caso de que no aparezca mejoría clínica, ya que en esta situación se puede enmascarar la extensión de la infección por el efecto del corticoesteroide.

Si se produce irritación, sensibilización o sobreinfección graves, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Por su efecto inmunosupresor (ver sección 5.1.), el uso tópico de corticosteroides puede producir empeoramiento de las infecciones localizadas de la piel o la reactivación de una infección latente. En raras ocasiones el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides puede provocar la evolución a la forma pustular de la enfermedad o producir recurrencia tras la interrupción del tratamiento (fenómeno de rebote).

Se requiere precaución en caso de enfermedades que se relacionen o se caractericen por circulación deteriorada, por riesgo de ulceración de la piel.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Población pediátrica

Midacina crema está contraindicada en niños menores de un año.

No se recomienda el uso de corticoides de alta potencia en niños menores de 12 años. Esto es debido a que la superficie cutánea en relación con el peso corporal es mayor en niños y por tanto son más susceptibles a padecer toxicidad sistémica.

En niños y adolescentes en período de crecimiento, deberá evitarse siempre que sea posible la aplicación de un tratamiento tópico continuado y prolongado con corticosteroides. Se han descrito casos de supresión adrenal, síndrome de Cushing, retraso en el crecimiento e hipertensión craneal producidos por la absorción

sistémica de corticosteroides tópicos, incluso sin utilizar vendajes oclusivos. Si se produjera esta situación, el corticosteroide tópico deberá retirarse de forma gradual, bajo vigilancia médica, debido al riesgo de insuficiencia adrenal (ver sección 4.8).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 50 mg de propilenglicol en cada gramo de crema. El propilenglicol puede provocar irritación en la piel.

Este medicamento puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetílico.

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dada la vía de administración del medicamento y su pobre absorción sistémica, no es previsible la existencia de interacciones farmacológicas. Sin embargo, como precaución, debido a la posible inactivación mutua, no se aconseja utilizar Midacina crema concomitantemente con otros medicamentos de aplicación tópica.

Como consecuencia de la absorción, los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a aquellas que se producen con el tratamiento sistémico.

En caso de tratamiento conjunto con aminoglucósidos sistémicos se debe considerar la posibilidad de toxicidad acumulativa con la neomicina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con corticosteroides y con neomicina han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los estudios epidemiológicos tras la utilización de corticosteroides orales sugieren que podría existir un aumento del riesgo de hendiduras orales en recién nacidos de mujeres tratadas durante el primer trimestre del embarazo. Tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas, los antibióticos aminoglucósidos como la neomicina atraviesan la placenta.

No debe utilizarse Midacina crema durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fluocinolona/neomicina/gramicidina.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Los corticosteroides sistémicos se excretan por la leche materna, pudiendo ocasionar efectos en el niño como retraso del crecimiento. La neomicina aparece en la leche materna en pequeñas cantidades. No hay suficiente información sobre la excreción de la gramicidina en la leche materna.

No se puede excluir que existe riesgo para los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con este medicamento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la fertilidad humana con la administración tópica de fluocinolona/neomicina/gramicidina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se notifican por clase de órgano o sistema y se enumeran según la convención medDRA por frecuencias, utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (1/100 a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos y/o el uso posterior a la comercialización:

| <i>Infecciones e infestaciones</i> | |
|--|---|
| Frecuencia no conocida | Infecções de la piel microbianas o fúngicas, molusco contagioso, condilomas acuminados. |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | |
| Frecuencia no conocida | Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). |
| <i>Trastornos endocrinos</i> | |
| Raros | Hiperfunción suprarrenal, cortisol en plasma disminuido. |
| Frecuencia no conocida | Síndrome de Cushing. |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | |
| Frecuencia no conocida | Disminución del aumento de peso en los niños, hipocalémia, hiperglucemia |
| <i>Trastornos oculares</i> | |
| Frecuencia no conocida | Visión borrosa, exacerbación del glaucoma, cataratas (subcapsulares) (ver sección 4.4). |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | |
| Frecuencia no conocida | Glucosuria |
| <i>Trastornos vasculares</i> | |
| Frecuencia no conocida | Hipertensión intracranal en niños, edema |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | |

| | |
|--|--|
| Frecuentes | Prurito, ardor, atrofia cutánea local, dolor, escozor, irritación, inflamación o eritema |
| Poco frecuentes | Estrías ¹ , dermatitis rosácea papulosa facial, equimosis, folliculitis |
| Raros | Hipertricosis, hirsutismo, alopecia, sensibilización, hiper/hipopigmentación, telangiectasias, dermatitis perioral, dermatitis por contacto. |
| Frecuencia no conocida | Acné, púrpura, pústulas, erupciones papular-vesiculares atípicas, vitílico, parestesia, decoloración cutánea, sequedad, agrietamiento |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
| Frecuentes | Sensación de ardor |
| Frecuencia no conocida | Retraso en la cicatrización de heridas |

¹Los efectos adversos dermatológicos generalmente mejoran cuando se interrumpe el tratamiento, pero las estrías pueden ser permanentes

La incidencia de efectos adversos locales o sistémicos aumenta con factores que aumentan la absorción percutánea (ver sección 4.4). Los efectos adversos son más frecuentes con el uso prolongado, la dosificación elevada, la oclusión, la edad del paciente (niños y lactantes) y el lugar anatómico (cara, flexuras).

Población pediátrica:

La supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal se manifiesta en los niños como un nivel bajo de cortisol plasmático y falta de respuesta a la estimulación con ACTH. La hipertensión intracranial se manifiesta como fontanelas abultadas, cefalea y edema papilar bilateral. Los niños son más susceptibles que los adultos a los efectos supresores del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal inducidos por glucocorticoides y a los efectos de los glucocorticoides exógenos, debido a la mayor relación entre la superficie de la piel y el peso corporal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto 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

Debido a la vía de administración de esta especialidad (uso cutáneo), la intoxicación es poco probable. No obstante, los corticosteroides tópicos aplicados en grandes áreas o durante tiempo prolongado pueden absorberse en cantidad suficiente para producir efectos sistémicos.

Síntomas: la sobredosis por corticoides da lugar a la aparición del síndrome de Cushing y supresión del eje hipotálamo-hipofisario (ver sección 4.8) con síntomas como hipertensión, edema, hiperglucemia, glucosuria e hipertiroidismo.

En pacientes en tratamiento con neomicina de úlceras cutáneas o en áreas extensas de piel denudada o durante períodos prolongados, podrían producirse ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular;

raramente se ha notificado algún caso de dermatitis grave por tratamiento con neomicina tópica que ha progresado a dermatitis exfoliativa, que puede ser una reacción potencialmente fatal.

Tratamiento: ante la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, deberá interrumpirse de forma gradual y bajo supervisión médica la aplicación de corticoesteroides tópicos (ver sección 4.4), debiéndose controlar la agudeza auditiva y las funciones renal y neuromuscular. Se deberá aplicar un tratamiento sintomático adecuado. Los síntomas de hipercorticolismo agudo son por lo general reversibles. De ser necesario debe tratarse el desequilibrio electrolítico.

También deberán determinarse los niveles sanguíneos de neomicina sulfato. La hemodiálisis puede reducir los niveles séricos de neomicina sulfato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: dermatológicos, combinaciones de corticoides de alta potencia y antibióticos; Fluocinolona con antibióticos, Código ATC: D07CC02.

Midacina combina el corticosteroide fluocinolona acetónido con los antibióticos sulfato de neomicina y gramicidina.

Mecanismo de acción

Fluocinolona acetónido

La fluocinolona acetónido es un corticosteóide de síntesis que actúa inhibiendo la inflamación y aliviando las molestias subjetivas de quemazón y prurito intenso. Los efectos antiinflamatorios de los corticoides incluyen la inhibición de los procesos iniciales, tales como la formación de edema, acumulación de fibrina, dilatación capilar, movimiento de fagocitos hacia la zona y las actividades fagocíticas y procesos posteriores.

Neomicina y Gramicidina

La neomicina y la gramicidina son antibióticos de acción local que, por su acción bactericida, son útiles para la prevención y tratamiento de las dermopatías asociadas a infecciones bacterianas. Su asociación aporta complementariedad y sinergismo.

La neomicina es eficaz frente a microorganismos gram-positivos y una amplia variedad de organismos gram-negativos. Es inactiva frente a hongos, virus y la mayoría de bacterias aneróbicas. El mecanismo de acción consiste en la unión irreversible del antibiótico al segmento 30S del ribosoma, lo que produce efecto biocida. No disminuye su eficacia en presencia de pus.

La gramicidina es un antibiótico polipeptídico activo frente a microorganismos patógenos gram positivos. Actúa aumentando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana a los cationes inorgánicos al formar una red de canales a través de la bicapa lipídica normal de la membrana.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

La eficacia depende en gran medida de la relación entre la concentración máxima alcanzada (Cmax) en el sitio de acción y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno.

Mecanismos de resistencia

Se está demostrando la producción de resistencia natural y adquirida a la neomicina en bacterias gram-negativas y gram-positivas.

La resistencia a la neomicina puede basarse en los siguientes mecanismos:

- Inactivación enzimática: la modificación enzimática de las moléculas de aminoglucósidos es el mecanismo de resistencia más común. De ello son responsables las acetiltransferasas, fosfotransferasas o nucleotidiltransferasas, que en su mayoría están codificadas por plásmidos.
- Penetración reducida y eflujo activo: estos mecanismos de resistencia se encuentran principalmente en *Pseudomonas aeruginosa*.
- Cambio en la estructura de la diana: se producen modificaciones dentro de los ribosomas como causa de la resistencia. Estos surgen por mutación o por formación de metiltransferasa. La neomicina tiene una gran resistencia cruzada con otros antibióticos aminoglucósidos. Existen numerosos casos de resistencia parcial unilateral, pero también resistencia paralela completa entre los microorganismos y los diversos antibióticos aminoglucósidos

Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a neomicina al igual que los hongos y los virus

Puntos de corte

A falta de datos clínicos sobre los resultados relacionados con la CMI de los organismos infecciosos, EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos) no ha podido determinar los puntos de ruptura clínicos pertinentes para el uso tópico de agentes antimicrobianos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fluocinolona acetónico

Los corticosteroides tópicos pueden ser absorbidos por la piel intacta. La absorción viene determinada por la cantidad aplicada, por el vehículo utilizado, el estado de la piel (integridad de la barrera dérmica), el lugar de aplicación (absorción baja -menos del 1%- en palmas de las manos, rodilla, codo, plantas de los pies; absorción más alta (hasta el 30%) en las zonas donde el estrato córneo es muy delgado como cara y genitales) y el empleo de vendajes oclusivos. Cuando existe un proceso inflamatorio, cualquier alteración o enfermedad de la piel, en niños y durante los tratamientos oclusivos, la absorción es mayor.

Tras la administración tópica, la fluocinolona es metabolizada principalmente en la piel. La cantidad absorbida (generalmente pequeña) sistémicamente es metabolizada fundamentalmente en el hígado a metabolitos inactivos. Mayoritariamente, se elimina por vía renal, metabolizada y conjugada con ácido glucurónico y sulfatos. Cantidades insignificantes del fármaco se eliminan por las heces

Neomicina

La neomicina no se absorbe por vía tópica, pero en caso de piel herida, quemada o con tejido de granulación, se puede absorber parcialmente. La neomicina absorbida sistémicamente atraviesa la placenta humana. La neomicina que pudiera haberse absorbido se excretará por vía renal en forma inalterada.

Gramicidina

Tras la ingestión de un comprimido de 10 mg conteniendo un 20% de gramicidina, las concentraciones en saliva a los 5, 10, 30 y 60 minutos fueron 190, 104, 4 y 0,15 µg/ml respectivamente. Las concentraciones medias en saliva más altas se alcanzan en los primeros 5 minutos.

Tras la administración tópica de preparaciones que contienen gramicidina, la absorción sistémica a través de la piel, de las membranas mucosas o del ojo es insignificante. No se distribuye en el cuerpo de manera sistemática porque se inactiva en suero y líquidos corporales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Fluocinolona acetónido

Toxicidad crónica

El acetónido de fluocinolona aplicado tópicamente en conejos a una dosis de 2 g/kg de peso corporal (equivalente a una dosis aproximada de 40 g en humanos en base a superficie corporal) durante un periodo de 13 semanas produjo pérdida de peso y una ligera disminución del tamaño de las glándulas suprarrenales.

Genotoxicidad

El acetónido de fluocinolona no fue genotóxico *in vitro* en la prueba de Ames y en el ensayo de linfoma TK murino, ni *in vivo* en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Toxicidad para la reproducción

Fluocinolona acetónido ha mostrado ser teratogénico en ratones y conejos tras administración sistémica. Los estudios en animales han demostrado que la exposición a dosis altas de corticosteroides tópicos puede producir efectos embrióticos o efectos teratogénicos, tales como trastornos del crecimiento intrauterino, mortalidad embrionaria, palatosquisis, anormalidades esqueléticas o comunicación interventricular.

Neomicina

Toxicidad crónica

Los antibióticos aminoglucósidos como la neomicina han mostrado efectos ototóxicos y nefrotóxicos en especies animales tras la administración intramuscular de dosis altas.

Genotoxicidad

Estudios de genotoxicidad realizados con neomicina, con y sin activación metabólica, fueron negativos en bacterias (Test de Ames) y en células de mamíferos (ensayo de aberraciones cromosómicas en células CHO).

Toxicidad para la reproducción

Se han notificado efectos teratogénicos con la administración diaria de dosis altas de neomicina en ratas, entre los que destaca la ototoxicidad.

Gramicidina

No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Los excipientes utilizados para la fabricación de esta especialidad son:

Alcohol cetílico

XALAFIN 15 (PEG-8-C12-C18 ALQUIL ETER).

Propilenglicol

Glicerol (E-422)

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

Agua destilada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en lugar seco

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio, conteniendo 15 g de crema.

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

Laboratorio de Especialidades Nacionales, S.A.
C/ Potosí, 2, 4^a planta
08030 - Barcelona.
España
Teléfono: 93.345.84.66

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 53.744

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

Fecha de la primera autorización: 01/Febrero/1978

Fecha de la última renovación 01/Junio/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

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/>)