

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claral 1 mg/g crema.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Claral crema contiene:

Diflucortolona valerato.....1 mg (0,1 %)

#### Excipientes con efecto conocido

Alcohol estearílico .....80 mg/g

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) .....0,7 mg/g

Parahidroxibenzoato de propilo (E216) .....0,3 mg/g

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

La crema es de color ligeramente amarillenta y opaca.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Eczema exógeno agudo leve o moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema numular, eccema dishidrótico, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico con inflamación grave. Psoriasis. Liquen plano.

Claral Crema tiene un alto contenido en agua y bajo contenido en grasa. Está especialmente indicada en afecciones cutáneas exudativas y sobre piel seborreica. Claral también es adecuada para su aplicación en zonas peludas del cuerpo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Dosis recomendadas:*

Al principio del tratamiento se aplica una capa fina de Claral, dos veces o, en su caso, hasta tres veces al día. Una vez que haya mejorado el cuadro clínico, una sola aplicación al día suele ser suficiente.

En general, la duración del tratamiento puede ser desde 1 semana y no debe exceder de 3 semanas. El tratamiento en la cara debe ser lo más corto posible, 1 semana como máximo.

##### Forma de administración

Uso cutáneo.

##### Vendajes oclusivos

En casos inusualmente resistentes, puede requerirse vendaje oclusivo. En estos casos se debe proceder como se indica a continuación: Tras la aplicación de Claral, se debe cubrir el área tratada con un film de plástico que se debe fijar firmemente alrededor de la piel sana con un esparadrapo. Se pueden utilizar guantes de plástico para ocluir las manos.

La frecuencia de cambio del vendaje oclusivo depende de la condición a tratar; mantenerse tanto tiempo como lo pueda mantener el paciente, pero generalmente no más de 24 horas. Si el tratamiento oclusivo tuviera que prolongarse, se aconseja un uso intermitente del mismo de 12 horas al día para reducir el riesgo de efectos adversos y absorción sistémica.

Se debe poner fin al tratamiento con vendajes oclusivos si se desarrolla una infección en la zona ocluida.

#### *Población pediátrica*

Claral está contraindicado en niños menores de 4 meses (ver secciones 4.3 y 4.4).

En los niños, la duración del tratamiento debe ser la menor posible.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Procesos tuberculosos o sifilíticos, afecciones víricas (p. ej. herpes o varicela).
- Rosácea, dermatitis perioral, úlcera, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas post-vacunación en el área a tratar.
- Claral no debe usarse en los ojos ni en heridas abiertas profundas.
- Niños menores de 4 meses, debido a la falta de experiencia.
- En infecciones cutáneas bacterianas o fúngicas (ver sección 4.4).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los glucocorticoides no deben aplicarse en áreas extensas de piel ni durante períodos de tiempo prolongados, ni bajo oclusión, especialmente en niños, ya que se debe considerar el riesgo de absorción y aumento significativamente del riesgo de efectos adversos sistémicos, incluido aumento de la presión intraocular y glaucoma.

Los glucocorticoides solo deben usarse en las dosis más bajas posibles, especialmente en niños, y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado.

Se requiere un tratamiento adicional específico en caso de enfermedades cutáneas con infección bacteriana o fúngica.

Las infecciones locales de la piel pueden potenciarse por el uso de glucocorticoides tópicos.

Se requiere precaución para evitar el contacto con los ojos, heridas abiertas profundas y mucosas (por ejemplo, el área genital).

Se requiere mucha precaución cuando se aplique Claral en la cara (ver sección 4.2).

Claral no debe aplicarse en zonas intertriginosas (por ejemplo, ingles y axilas).

Cuando se aplican glucocorticoides en el tratamiento de psoriasis se requiere monitorizar el tratamiento por la posibilidad de empeoramiento.

Algunos de los excipientes en Claral pueden reducir la eficacia de los productos de látex. Por ejemplo, si se aplica Claral en la región genital o anal, la eficacia de los productos de látex, como los condones, puede verse reducida.

#### **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*

Se requiere una cuidadosa evaluación del cociente beneficio/riesgo en caso de niños entre 4 meses y 3 años. Se requiere precaución especial en el uso en niños y adolescentes en período de crecimiento, especialmente en presencia de factores que aumentan la absorción (por ejemplo, bajo oclusión). Nótese que los pañales pueden ser oclusivos.

Los niños son más susceptibles a padecer toxicidad sistémica por glucocorticoides exógenos que los adultos, como supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, síndrome de Cushing y aumento de la presión intracraneal, debido a una mayor absorción por tener un mayor índice de superficie cutánea respecto al peso corporal.

#### *Advertencias sobre excipientes:*

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

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Ninguna conocida hasta la fecha.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No existen datos sobre el uso de difluocortolona valerato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales (ratones, ratas y conejos) con difluocortolona valerato mostraron toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

En general, durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse el uso de preparaciones tópicas que contienen glucocorticoides. En particular, durante el embarazo, deben evitarse el tratamiento en zonas extensas, el uso prolongado o vendajes/parches oclusivos.

Los estudios epidemiológicos sugieren que podría haber un mayor riesgo de hendidura oral en los recién nacidos de mujeres que han sido tratadas con glucocorticoides durante el primer trimestre del embarazo. En mujeres embarazadas, se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la administración de Claral frente a los posibles riesgos.

##### **Lactancia**

Se desconoce si difluocortolona valerato se excreta en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Las madres lactantes no deben ser tratadas en los senos. Durante la lactancia, debe evitarse el tratamiento en zonas extensas, uso prolongado o vendajes/parches oclusivos.

En mujeres lactantes, se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la administración de Claral frente a los posibles riesgos.

##### **Fertilidad**

No hay información disponible sobre la influencia de difluocortolona valerato en la fertilidad.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### 4.8. Reacciones adversas

Convención MedDRA sobre frecuencia

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Picor, quemazón y eritema en el lugar de aplicación.	
<u>Trastornos oculares</u>		Visión borrosa (ver también sección 4.4)

Cuando se aplican preparados de uso cutáneo que contienen glucocorticoides, especialmente sobre áreas extensas (10% o más) y/o durante períodos de tiempo prolongados (más de 4 semanas) pueden ocurrir las siguientes reacciones: síntomas locales como atrofia de la piel, sequedad, telangiectasia, foliculitis, estrías, acné, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria y efectos sistémicos debidos a la absorción del glucocorticoide, como supresión reversible de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con manifestaciones del Síndrome de Cushing (obesidad en el tronco, cara redondeada, retraso en la cicatrización, etc.), hiperglucemia, glucosuria, hipertensión, edema y reacción de hipersensibilidad.

No puede excluirse la aparición de efectos secundarios en recién nacidos de madres que han sido tratadas sobre grandes superficies o durante un período de tiempo prolongado durante el embarazo o la lactancia (por ejemplo, disminución de la función suprarrenal, cuando se aplicó las últimas semanas de embarazo).

#### 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

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda no indican que se deba esperar ningún riesgo de intoxicación aguda tras la aplicación cutánea única de una sobredosis (aplicación sobre un área extensa de piel en condiciones que favorezcan la absorción) ni tras la ingestión oral inadvertida.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides potentes (grupo III); diflucortolona.  
Código ATC: D07AC06.

Diflucortolona es un corticosteroide tópico potente fluorado. Los corticoides potentes y muy potentes generalmente son utilizados para el tratamiento de lesiones crónicas, hiperqueratósicas o liquenificadas.

Diflucortolona valerato suprime la inflamación en enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, y alivia los síntomas tales como prurito, ardor y dolor.

Los corticosteroides tienen múltiples mecanismos de acción incluyendo actividad antiinflamatoria, propiedades inmunosupresoras y acciones antiproliferativas.

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides resultan de la reducción de la formación, liberación y actividad de mediadores de la inflamación (como cininas, histamina, enzimas liposomales, prostaglandinas, leucotrienos) que reducen las manifestaciones iniciales de los procesos inflamatorios.

Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular al área de la lesión, y también invierten la dilatación y la permeabilidad aumentada de los vasos en el área, resultando en menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación sérica, la hinchazón y la molestia. Las propiedades inmunosupresoras disminuyen la respuesta a las reacciones de hipersensibilidad retardada e inmediata. Esto se produce por inhibición del efecto tóxico del complejo antígeno anticuerpo de las paredes de los vasos creando vasculitis cutánea alérgica e inhibición de la acción de las linfocinas, células diana y macrófagos que producen dermatitis de contacto. Adicionalmente, el acceso de linfocitos T sensibilizados y macrófagos a células diana también puede evitarse por los corticosteroides. Los efectos antiproliferativos reducen el tejido hiperplásico característico de la psoriasis.

Los glucocorticoides difunden a través de las membranas celulares y se unen a receptores de glucocorticoides (GRs) localizados en el citoplasma, formando un complejo con receptores. El complejo esteroide-receptor se liga a ciertas regiones del DNA; se produce una regulación positiva de genes antiinflamatorios (como lipocortina, endopeptidasa neutra o inhibidores del activador del plasminógeno); estos complejos provocan posterior inhibición de la liberación de ácido araquidónico y por ello de la formación de mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos.

El efecto inmunosupresor de los glucocorticoides puede ser explicado mediante la inhibición de la síntesis de citocinas.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras o el aumento del efecto vasoconstrictor de la epinefrina finalmente da origen a la actividad vasoconstrictora de los glucocorticoides.

Se reduce la dilatación capilar, el edema intercelular y la infiltración tisular; se suprime la proliferación capilar. Todo ello hace que las superficies cutáneas inflamadas mejoren.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Para que las formulaciones de Claral puedan ejercer sus efectos terapéuticos antiproliferativo y antiinflamatorio en la piel, es necesario que diflucortolona valerato difunda desde las respectivas formulaciones hasta la epidermis y la dermis superior. Los estudios sobre penetración *in vitro* han mostrado que diflucortolona valerato penetra rápidamente en la piel humana desde todas las formulaciones. Los niveles máximos de la sustancia encontrados en la capa córnea 4 horas después de la aplicación fueron: aproximadamente 300 µg/ml (alrededor de 600 micromoles/ml) tras el tratamiento con el ungüento y la pomada, y aproximadamente 500 µg/ml (alrededor de 1.000 micromoles/l) tras la aplicación de la crema. La concentración de glucocorticoide en la capa córnea disminuye de distal a proximal en torno a 1,5-2 potencias de 10. Tras la aplicación sobre piel desnuda -como modelo de piel enferma- las concentraciones locales del glucocorticoide en piel viva fueron muy superiores a las observadas tras su aplicación sobre piel intacta, en todos los momentos estudiados.

Diflucortolona valerato se hidroliza parcialmente a diflucortolona mientras está en la piel.

Diflucortolona se une al receptor de glucocorticoides incluso con más fuerza que el fármaco precursor.

Parte del glucocorticoide aplicado sobre la piel se absorbe por vía percutánea y se distribuye por el organismo; después es sometido a una posterior metabolización antes de ser eliminado. El grado de absorción percutánea y la carga sistémica resultante dependen de varios factores tales como el grado de inflamación de la piel, la estructura química del compuesto, la naturaleza del vehículo, la concentración del principio activo, las condiciones de exposición (dosis por superficie de piel, tamaño del área tratada, duración del tratamiento, si éste es abierto u oclusivo), el estado de la barrera de la piel y la zona corporal tratada. Tras la aplicación cutánea simultánea de la crema, la pomada y el ungüento marcados

radiactivamente sobre diferentes zonas de piel de la espalda de 6 voluntarios con piel sana, las cantidades de la dosis aplicada que fueron absorbidas dentro de un período de exposición medio de 4 horas fueron aproximadamente el 0,2 % para la piel intacta y aproximadamente el 0,4 % para la piel desnuda. Extrapolado a todo un día, esto da como resultado una absorción percutánea media de aproximadamente el 1,2 % en el caso de una barrera de penetración intacta y de aproximadamente el 2,4 % en el caso de una barrera eliminada.

Tras su absorción, diflucortolona valerato se hidroliza muy rápidamente a diflucortolona y el ácido graso correspondiente. Además de diflucortolona, se detectaron en plasma 11-ceto-diflucortolona y otros dos metabolitos. Diflucortolona se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 4-5 horas, siendo el conjunto de sus metabolitos eliminado con una semivida de aproximadamente 9 horas (las semividas fueron determinadas tras la administración por vía intravenosa), y excretado por orina y heces en una proporción de 75:25.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida tanto dérmica como subcutánea, el efecto de diflucortolona valerato fue el de un glucocorticoide típico. De estos resultados puede deducirse que tras el uso terapéutico de preparados de Claral en condiciones extremas, tales como aplicación sobre grandes superficies o bajo oclusión, no cabe esperar efectos secundarios distintos a los típicos de los glucocorticoides.

Los estudios de embriotoxicidad con Claral condujeron a los resultados típicos de los glucocorticoides, es decir, utilizando los sistemas de tests apropiados se indujeron efectos embriotales o teratogénicos. A la luz de estos hallazgos, se debe tener especial cuidado cuando se prescriba Claral durante el embarazo. Los resultados de los estudios epidemiológicos se resumen en la sección 4.6.

No se ha detectado ningún indicio de potencial mutagénico de diflucortolona valerato, ni en los estudios *in vitro* para la detección de mutaciones genéticas en bacterias y células de mamíferos, ni en los estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, realizados para la detección de mutaciones cromosómicas y genéticas.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre tumorigenicidad con diflucortolona valerato. Sobre la base del patrón de acción farmacodinámica, la ausencia de evidencias de potencial genotóxico, la estructura química y los resultados de las pruebas de toxicidad crónica (sin indicación de cambios proliferativos), no existe sospecha de un potencial tumorigénico de valerato de diflucortolona. Dado que si se emplea Claral siguiendo las instrucciones no se alcanzarán dosis inmunosupresoras eficaces a nivel sistémico tras su aplicación dérmica, no cabe esperar que tenga ningún efecto sobre la aparición de tumores.

Según los resultados de los estudios sobre tolerancia local tras administración dérmica repetida, no son de esperar del tratamiento con Claral cambios dérmicos aparte de los efectos secundarios ya conocidos para los preparados tópicos que contienen glucocorticoides.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Parafina blanca blanda,  
Parafina líquida,  
Alcohol estearílico,  
Estearato de Macrogol,  
Carbómeros,  
Hidróxido de sodio,  
Edetato de disodio dihidratado,  
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218),

Parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y  
Agua purificada.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.  
3 meses tras apertura.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubo de aluminio puro con revestimiento interno de resina epoxídica, revestimiento externo de poliéster y anillo de sellado de material termosellable compuesto de poliamida. El tapón a rosca es de polietileno de alta densidad.

Tubos con 30 y 60 g.

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**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

54.812

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

Fecha de la primera autorización: 7/07/1979.  
Fecha de la última renovación: 7/07/2009.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2018