

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mibetin 0,5 mg/g + 1 mg/g crema

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 gramo de crema contiene 0,5 mg de betametasona (como 0,64 mg de dipropionato de betametasona) y 1 mg de gentamicina (como 1,67 mg de sulfato de gentamicina).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Alcohol cetosteárilico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Mibetin es una crema homogénea blanca.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Mibetin crema está indicado para el tratamiento local de manifestaciones inflamatorias de áreas pequeñas que requieren tratamiento con un glucocorticoide de gran potencia, en los casos en que también esté presente una superinfección secundaria causada por microorganismos sensibles a la gentamicina. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Mibetin crema se aplica una o dos veces al día; en niños, una vez al día.

Debido al contenido de gentamicina, la duración del tratamiento con Mibetin crema no debe exceder los 7-10 días y los 7 días en niños.

Tan pronto como esté clínicamente justificado (es decir, ya no exista una dermatosis que requiera tratamiento con un glucocorticoide de gran potencia o una superinfección con microorganismos sensibles a la gentamicina), se debe continuar el tratamiento como monoterapia con un glucocorticoide (si fuese necesario, con un glucocorticoide tópico menos potente) o un antibiótico.

##### *Población pediátrica*

Mibetin está contraindicado en bebés y niños menores de 1 año.

##### Forma de administración

Uso cutáneo.

Mibetin crema se aplica en una fina capa sobre las áreas de la piel enferma y se frota ligeramente.

El área de la piel tratada no debe ser más del 10% de la superficie corporal. En niños, Mibetin crema solo debe usarse a corto plazo y en áreas pequeñas. En general, se debe tener mayor precaución al tratar a niños

con preparaciones de corticosteroides, ya que puede haber una mayor absorción del corticosteroide a través de la piel del niño en comparación con los adultos.

También debe evitarse el tratamiento con un apósito oclusivo debido al riesgo de posible absorción del dipropionato de betametasona.

En particular, Mibetin crema está destinado a su uso en pieles grasas o para el tratamiento de afecciones cutáneas supurantes.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo o en casos de hipersensibilidad a otros fármacos de tipo glucocorticoide o antibiótico aminoglucósido o bien a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mibetin crema está contraindicada durante los primeros 3 meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

- infecciones virales, incluidas reacciones a la vacunación y varicela,
- tuberculosis y sífilis de la piel,
- infecciones virales de la piel (por ejemplo, herpes simple, herpes zoster),
- rosácea y dermatitis similar a la rosácea,
- dermatitis perioral,
- dermatomicosis,
- trastornos oftalmológicos,
- uso sistémico concomitante de antibióticos aminoglucósidos, debido al riesgo de niveles séricos tóxicos,
- insuficiencia renal avanzada,
- bebés y lactantes menores de 1 año.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mibetin crema no está diseñado para usarse en el canal auditivo, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague con abundante agua y consulte a un oftalmólogo si fuese necesario.

Los productos que contienen gentamicina, como Mibetin crema, deben seleccionarse cuidadosamente para cada tratamiento individual. Solo deben usarse si la respuesta a las medidas antisépticas es lenta, la respuesta es insuficiente o la terapia antiséptica está contraindicada.

En el área facial, Mibetin crema debe aplicarse con especial precaución.

Dado que es posible la absorción de las sustancias activas, debe evitarse el tratamiento a largo plazo y / o el uso en grandes áreas de la piel.

Las reacciones adversas notificadas para los glucocorticoides administrados por vía sistémica, incluida la función adrenocortical alterada, también pueden ocurrir con los glucocorticoides aplicados externamente después de la absorción sistémica. Esto se aplica particularmente a bebés y niños.

La absorción sistémica de glucocorticoides aplicados tópicamente generalmente aumenta con la potencia de los glucocorticoides, la duración del uso, la extensión de las áreas de superficie corporal tratadas y en el tratamiento de áreas de piel intertriginosas o bajo vendaje oclusivo. Los apósitos oclusivos herméticos no deben utilizarse especialmente en niños.

El uso tópico de gentamicina en infecciones de la piel genera el riesgo de reacciones alérgicas. La gentamicina es un alérgeno de contacto con una frecuencia de sensibilización individual de

aproximadamente el 1,4% con tendencia creciente. El riesgo de sensibilización aumenta al aumentar la duración de la terapia. Entre gentamicina y otros aminoglucósidos, como neomicina y kanamicina, existe una alergia grupal. La alergia a la gentamicina adquirida por vía tópica excluye el uso sistémico posterior de gentamicina y otros aminoglucósidos (ver también las secciones 4.3 y 4.8).

Ocasionalmente, el uso tópico prolongado o extenso de antibióticos conduce a la colonización por patógenos no sensibles, incluidos hongos. En este caso, o ante la aparición de irritación cutánea, reacciones alérgicas o sobreinfecciones, se debe interrumpir el tratamiento con gentamicina e iniciar la terapia adecuada.

La absorción sistémica de gentamicina aplicada tópicamente puede aumentar durante el tratamiento de áreas extensas de la piel, particularmente durante períodos prolongados o en presencia de fisuras cutáneas. En estas circunstancias, se debe tener precaución, especialmente en niños, ya que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas sistémicas incluso después del uso local de gentamicina.

Debido al efecto de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos en la absorción sistémica, se recomienda precaución en pacientes con miastenia gravis, enfermedad de Parkinson, otras enfermedades con debilidad muscular o el uso concomitante de otros medicamentos con efectos de bloqueo neuromuscular.

Pueden producirse alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo intranasal, por inhalación e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación del paciente a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de dicha alteración visual; entre otros, estas incluyen cataratas, glaucoma o enfermedades raras, p. ej., coriorretinopatía serosa central (CSC), que se ha reportado después del uso de corticosteroides sistémicos o tópicos.

#### Advertencias sobre excipientes:

Mibetin crema puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (E218 y E216). Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.

Mibetin crema no debe aplicarse en heridas o úlceras en las piernas.

Si se utilizan preservativos de látex simultáneamente durante el tratamiento con Mibetin crema en la región genital o anal, los excipientes de parafina blanda suave y parafina líquida pueden reducir su resistencia al desgarro, comprometiendo así la seguridad de dichos preservativos.

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

Debido a la posible inactivación mutua, Mibetin crema no debe aplicarse concomitantemente con otros agentes dermatológicos tópicos.

La gentamicina es incompatible con anfotericina B, heparina, sulfadiazina y antibióticos betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas).

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

#### Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Mibetin crema en mujeres embarazadas.

La gentamicina penetra la barrera placentaria y alcanza concentraciones medibles en el tejido fetal y el líquido amniótico. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La betametasona mostró efectos embriotóxicos y teratogénicos en ensayos con animales después de la administración sistémica y tópica. En ensayos con animales con otros representantes del grupo de

principios activos glucocorticoides, se han encontrado anomalías que incluyen paladar hendido, anomalías esqueléticas, así como trastornos del crecimiento intrauterino y embrioletalidad, como efectos embriotóxicos y teratogénicos típicos. También en fetos humanos, se ha debatido que puede haber un mayor riesgo de formación de hendiduras orales con el uso sistémico de glucocorticoides durante el primer trimestre.

Los estudios en animales han demostrado que la administración de glucocorticoides en dosis subteratogénicas durante el embarazo contribuye a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedades cardiovasculares y / o enfermedades metabólicas en la edad adulta, así como a un cambio permanente en la densidad del receptor de glucocorticoides, el recambio de neurotransmisores y el comportamiento.

Por tanto, Mibetin crema está contraindicado para su uso durante los primeros 3 meses de embarazo (ver sección 4.3).

El riesgo potencial para los humanos es incierto. Por lo tanto, después de los primeros 3 meses de embarazo, Mibetin solo debe usarse cuando el potencial beneficio justifique el potencial riesgo. Se debe evitar el tratamiento de áreas extensas y el uso prolongado durante el embarazo.

#### Lactancia

La gentamicina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No hay datos sobre la excreción de dipropionato de betametasona en la leche materna. Otros glucocorticoides se excretan en la leche materna. En el caso de un uso extensivo o prolongado, Mibetin crema no debe utilizarse durante la lactancia. Debe evitarse el contacto entre el lactante y las áreas de piel tratadas.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto sobre la fertilidad humana con Mibetin crema.

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **Reacciones adversas de la experiencia posterior a la autorización:**

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 ( $< 1 / 10.000$ )

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

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efecto indeseable</b>
Trastornos endocrinos	No conocida	Supresión del eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal, síndrome de Cushing en niños
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	No conocida	Disminución del aumento de peso en los niños.
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
Trastornos vasculares	No conocida	Hipertensión intracraneal en niños.
Trastornos de la piel y del	No conocida	Ardor, prurito, irritación,

tejido subcutáneo		sequedad, foliculitis, hipertrichosis, acné esteroide, erupción similar al acné, cambios en la pigmentación de la piel, dermatitis rosácea (perioral), dermatitis alérgica por contacto, maceración de la piel, atrofia de la piel, estrías, miliaria, eritema, hipersensibilidad, decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Retraso del crecimiento en niños

Con el uso durante períodos prolongados (más de 4 semanas) y / o áreas grandes (aproximadamente el 10% de la superficie corporal o más) y especialmente bajo oclusión, puede ocurrir lo siguiente: maceración de la piel, atrofia de la piel, telangiectasia, estrías, acné esteroide, miliaria, foliculitis, hipertrichosis, cambios de pigmentación y dermatitis perioral.

La irritación leve transitoria (eritema, prurito) causada por la gentamicina generalmente no requiere la interrupción del tratamiento.

Si se produce irritación, sensibilización o sobreinfección graves, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar la terapia adecuada.

El uso tópico de gentamicina puede provocar una alteración de la granulación de la herida.

Además, los efectos oto-vestibulares y nefrotóxicos pueden ocurrir ocasionalmente incluso después del uso externo de gentamicina, particularmente con el uso repetido de gentamicina en heridas extensas. El tratamiento con gentamicina causó irritación transitoria (eritema y prurito).

El parahidroxibenzoato de metilo y el parahidroxibenzoato de propilo pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### 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 intracraneal 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. 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

Mibetin crema solo debe usarse en la dosis recomendada.

#### Síntomas de sobredosis.

El uso excesivo o extenso de glucocorticoides tópicos (sobredosis crónica o mal uso) puede conducir a la supresión de la función hipotalámica-pituitaria-adrenocortical dando lugar a insuficiencia adrenocortical secundaria. Además, pueden aparecer síntomas de uso excesivo de glucocorticoides, incluido el síndrome

de Cushing. El uso excesivo o extenso de antibióticos tópicos puede provocar la colonización de la herida por hongos o microorganismos no susceptibles.

### Tratamiento

Si se ha ingerido accidentalmente crema de Mibetin crema, o si se ha usado en cantidades excesivas o durante períodos de tiempo excesivamente largos, se debe informar a un médico inmediatamente. Debe iniciarse un tratamiento sintomático adecuado.

Como regla general, los síntomas agudos del hipercorticismismo son reversibles. Las alteraciones electrolíticas deben tratarse según corresponda.

En casos de toxicidad crónica, se recomienda la suspensión gradual del glucocorticoide.

Si se produce una colonización con microorganismos no sensibles, se debe interrumpir el tratamiento con Mibetin crema e iniciar la terapia adecuada.

Si se ha omitido una dosis, los usuarios deben aplicarla lo antes posible y luego reanudar su régimen de dosificación normal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides potentes en combinación con antibióticos, betametasona con antibióticos.

Código ATC: D07CC01

El dipropionato de betametasona es un glucocorticoide sintético y se aplica tópicamente.

La betametasona, un derivado de la prednisolona, muestra una alta actividad glucocorticoide y solo una pequeña actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides para uso tópico, como el dipropionato de betametasona, están indicados principalmente por su acción antiinflamatoria, antipruriginosa y vasoconstrictora para el tratamiento de afecciones cutáneas sensibles a los glucocorticoides.

El ensayo de vasoconstricción de McKenzie se encuentra entre las pruebas que se pueden utilizar para la comparación farmacodinámica de la eficacia entre el dipropionato de betametasona y varios glucocorticoides tópicos fluorados conocidos. En una prueba, el dipropionato de betametasona mostró una tasa de blanqueamiento significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el acetónido de fluocinolona, el caproato de fluocortolona, el pivalato de flumetasona y el valerato de betametasona.

La gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos. Representa una mezcla de homólogos de gentamicina C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> y C<sub>2</sub> estructuralmente muy similares.

### Mecanismo de acción

Los corticosteroides inducen la proteína antiinflamatoria lipocortina, que inhibe la enzima fosfolipasa A2. La lipocortina por tanto inhibe la síntesis de prostaglandinas y productos de lipoxigenasa. Los corticosteroides también se unen a los receptores de glucocorticoides (GR) citoplasmáticos que se trasladan al núcleo, donde se produce la regulación positiva de genes antiinflamatorios (como lipocortina, endopeptidasa neutra o inhibidores del activador del plasminógeno).

Para la gentamicina, el mecanismo de acción se basa en la interrupción de la biosíntesis de proteínas a través de la interacción con el ARN ribosómico, seguida de una incorporación defectuosa de aminoácidos durante la traducción. Esto resulta en un efecto bactericida.

### Relación farmacocinética / farmacodinámica

La eficacia depende en gran medida de la relación entre la concentración máxima alcanzada (C<sub>max</sub>) en el sitio de acción y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno.

### Mecanismos de resistencia

La resistencia a la gentamicina 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 gentamicina tiene una gran resistencia cruzada con otros antibióticos aminoglucósidos.

Existe una resistencia cruzada generalizada entre la gentamicina y otros antibióticos aminoglucósidos.

Existen numerosos casos de resistencia parcial unilateral, pero también resistencia paralela completa entre los microorganismos y los diversos antibióticos aminoglucósidos.

### Concentraciones límite

La gentamicina se prueba utilizando la serie de diluciones estándar. Se han establecido las siguientes concentraciones inhibitorias mínimas para microorganismos sensibles y resistentes:

Concentraciones límite del EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos)

Microorganismo	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacterales</i> (infecciones sistémicas)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Enterobacterales</i> (infecciones del tracto urinario)	$\leq 2$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i> (infecciones sistémicas)	( $\leq 4$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 4 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i> (infecciones del tracto urinario)	$\leq 4$ mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> (infecciones sistémicas)	( $\leq 1$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 1 mg/l) <sup>1)</sup>
Especies con límites no específicos *	$\leq 0,5$ mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1)</sup> Los límites se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF) que separan los aislamientos de tipo salvaje de aquellos con susceptibilidad **reducida**.

\* Límites basados principalmente en la farmacocinética en suero.

Estos datos se basan principalmente en los valores séricos farmacocinéticos reales obtenidos. Sin embargo, las concentraciones límite EUCAST no tienen ninguna relevancia para las preparaciones de gentamicina tópica, ya que la aplicación de la crema / pomada da como resultado concentraciones de antibiótico tópico que están entre 250 y 500 veces por encima de estos puntos de corte. Debido a las altas concentraciones de antibióticos en el lugar de acción, es poco probable que se desarrolle resistencia con el uso tópico de Mibetin crema. En un estudio *in vitro* multicéntrico para determinar el estado de resistencia de los microorganismos de la piel a la gentamicina, se encontró que todos los aislamientos de *S. aureus* y los aislamientos de *S. pyogenes* evaluados eran sensibles a una concentración de 128 mg / L o más. Por lo tanto, dado que se logran concentraciones de hasta 1000 mg / L con la formulación de crema o pomada, no se pudieron encontrar cepas de *S. aureus* y *S. pyogenes* con resistencia a la gentamicina.

### Prevalencia de resistencias adquiridas en Alemania



La prevalencia de resistencia adquirida para especies individuales puede variar localmente y con el tiempo. Por lo tanto, se requiere información local sobre la situación de la resistencia, especialmente para el tratamiento adecuado de infecciones graves. Si, en base a la situación de resistencia local, la eficacia de la gentamicina es cuestionable, se debe buscar el consejo terapéutico de un experto. Particularmente en el caso de infecciones graves o fracaso del tratamiento, se debe buscar un diagnóstico microbiológico, con detección del patógeno y su susceptibilidad a la gentamicina.

Prevalencia de resistencias adquiridas en Alemania basada en datos del uso parenteral durante los últimos 5 años de proyectos y estudios nacionales de monitorización de resistencias (Abril de 2020). No hay datos separados sobre la aplicación tópica:

<b>Especies comúnmente susceptibles</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>
<b>Microorganismos aerobios gramnegativos</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup> <i>Salmonella enterica (enteritis salmonellae)</i> <i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup> <i>Serratia marcescens</i>
<b>Especies en las que la resistencia adquirida puede plantear un problema durante el uso</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus hominis</i>
<b>Especies naturalmente resistentes</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b> <i>Enterococcus spp.</i> <sup>§</sup> <i>Streptococcus spp.</i> <sup>§</sup>
<b>Microorganismos aerobios Gram-negativo</b> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Microorganismos anaeróbicos</b> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridioides difficile</i>
<b>Otros microorganismos</b> <i>Chlamydia spp</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>



<sup>o</sup> No se disponía de datos actuales al momento de la publicación de las tablas. La susceptibilidad se asume en la literatura primaria, trabajos estándar y recomendaciones terapéuticas.

<sup>+</sup> La tasa de resistencia es superior al 50% en al menos una región.

<sup>§</sup> Se ha demostrado la eficacia clínica para el tratamiento de la endocarditis por enterococos y estreptococos en combinación con penicilina, cuando no hay resistencia de alto grado (enterococos).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de los glucocorticoides aplicados tópicamente después de la penetración de la piel es similar a la de los glucocorticoides administrados por vía sistémica.

### Absorción

#### **Dipropionato de betametasona**

El grado de absorción percutánea de los corticosteroides tópicos depende de diferentes factores como el vehículo, la integridad de la piel y la aplicación de vendajes oclusivos. Como los corticosteroides tópicos son absorbidos por la piel normal intacta, puede aumentar la absorción percutánea la piel inflamada y / u otras enfermedades de la piel. En particular, los apósitos oclusivos aumentan la absorción percutánea de corticosteroides tópicos.

En ensayos con seres humanos, se encontró que una disminución temporal de los niveles plasmáticos de cortisol solo se producía tras la administración de más de 60 g de crema de gentamicina / betametasona al día en grandes superficies del cuerpo durante un período de 4 semanas para la psoriasis o el eccema atópico.

#### **Sulfato de gentamicina**

El metabolismo de los antibióticos aplicados tópicamente después de la penetración en la piel sigue básicamente el mismo patrón que el de los antibióticos administrados por vía parenteral.

Tras la administración intramuscular de 1 mg de gentamicina / kg de peso corporal, se miden concentraciones máximas medias de gentamicina de 3,5 - 6,4 mg/l después de los 30-60 minutos. La vida media es de aproximadamente 2 horas durante las primeras 8 a 12 horas, después de lo cual la gentamicina se libera lentamente de los compartimentos profundos con una vida media de 100 a 150 horas.

Después de la aplicación tópica de las preparaciones de gentamicina, la tasa de absorción dérmica de la gentamicina sobre la piel intacta es aproximadamente el 2% de la cantidad aplicada de una preparación de crema al 0,1% y aproximadamente el 0,5% de una preparación de pomada al 0,1%.

En las heridas, se absorbe un promedio de 6,9 µg de gentamicina por cm<sup>2</sup> de superficie de la herida de la preparación en crema y 1,5 µg de la preparación en pomada. Estas dosis de principio activo pueden dar lugar a concentraciones séricas de hasta 1 µg / ml, equivalente a aproximadamente el 10% del nivel tóxico mínimo. Para las lesiones por quemaduras, se ha encontrado que los niveles séricos oscilan entre 3 y 4,3 µg / ml después de la terapia tópica con gentamicina.

### Distribución, Biotransformación, Eliminación

Los glucocorticoides se unen a las proteínas plasmáticas en diversos grados, se metabolizan principalmente en el hígado y generalmente se excretan a través de los riñones.

Cuando se administra dipropionato de betametasona por vía intravenosa a roedores, la sustancia y sus metabolitos se excretan con las heces. Por tanto, la sustancia se metaboliza en el hígado y se excreta con la bilis.

Se encontraron 17-propionato de betametasona y 17-propionato de 6β-hidroxibetametasona como principales metabolitos.

Para la gentamicina, la excreción es exclusivamente renal por filtración glomerular en forma inalterada y biológicamente activa.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad aguda

Como todos los antibióticos aminoglucósidos, la gentamicina es potencialmente oto- y nefrotóxica. Para Mibetin crema, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre el potencial tóxico agudo del dipropionato de betametasona.

#### Toxicidad crónica

##### *Dipropionato de betametasona*

Los estudios sobre la toxicidad crónica y subcrónica del dipropionato de betametasona mostraron síntomas dosis-dependientes en una sobredosis de glucocorticoides tras la administración oral y dérmica (por ejemplo, aumento de los niveles de glucosa y colesterol en suero, disminución de linfocitos en sangre periférica, depresión de la médula ósea, cambios atróficos en el bazo, timo y glándulas suprarrenales, así como disminución del aumento de peso corporal).

##### *Sulfato de gentamicina*

Con respecto a la toxicidad subaguda y crónica de la gentamicina, existen una serie de datos sobre efectos sistémicos. Como todos los antibióticos aminoglucósidos, la gentamicina también es potencialmente ototóxica y nefrotóxica. Las pruebas in vitro anteriores con gentamicina no revelaron ningún potencial genotóxico clínicamente relevante.

#### Mutagenicidad

En estudios anteriores, la gentamicina y los glucocorticoides no mostraron efectos mutagénicos. No hay estudios a largo plazo que examinen el potencial carcinogénico.

#### Toxicidad para la reproducción

El dipropionato de betametasona mostró efectos teratogénicos en ensayos con animales (por ejemplo, paladar hendido, anomalías esqueléticas, peso por debajo de lo normal, embrioletalidad). No se han realizado estudios sobre la toxicidad perinatal y posnatal, así como la fertilidad.

La gentamicina mostró toxicidad renal transplacentaria en ratas después de la administración intramuscular de dosis muy altas (75 mg / kg de peso corporal) en diferentes momentos durante la gestación. En cobayas, la administración intramuscular diaria de 4 mg / kg de peso corporal de gentamicina entre los días 48 y 54 de gestación provocó una toxicidad renal transplacentaria transitoria. Se sabe que otros aminoglucósidos pueden provocar daños en el oído interno del feto.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Parafina, blanca blanda

Todo-*rac*- $\alpha$ -tocoferol

Parafina líquida

Alcohol cetosteárilico

Éter cetosteárilico de macrogol 20

Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH)

Ácido fosfórico, diluido (para ajustar el pH)

Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua purificada

## **6.2. Incompatibilidades**

Las condiciones de pH ácido y en particular básico conducen a la descomposición del glucocorticoide. El sulfato de gentamicina es incompatible con excipientes aniónicos (p. ej., pomada hidrófila acuosa DAB 10).

Debido a la posible inactivación mutua, Mibetin crema no debe aplicarse concomitantemente con otros agentes dermatológicos tópicos (ver también sección 4.5).

## **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

Después de la primera apertura: 6 meses.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

El producto no se ve afectado por el almacenamiento refrigerado durante cortos períodos de tiempo. No se prevé un almacenamiento refrigerado prolongado del producto durante más de 8 semanas.

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

Tubo de aluminio con laca protectora interna (laca epoxi fenólica) y tapón de rosca de HDPE con dispositivo de perforación.

Antes de usar la crema por primera vez, la membrana de aluminio debe perforarse con la punta en el lado exterior del tapón de rosca.

15 g de crema

20 g de crema

25 g de crema

30 g de crema

50 g de crema

60 g de crema

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**

86198

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 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 Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).