

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cuatrocrem crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de crema contiene:

Betametasona (como valerato).....0,5 mg

(0,61 mg de Valerato de betametasona)

Gentamicina (como sulfato).....1 mg

Tolnaftato.....10 mg

Clioquinol.....10 mg

Excipientes: Alcohol cetosteárilico (72 mg/g) y Clorocresol (1 mg/g).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema blanca, de textura suave y uniforme.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento local de manifestaciones inflamatorias de las dermatosis que responden a los corticosteroides en casos complicados con infección mixta causada por microorganismos sensibles a los componentes del medicamento.

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 pacientes mayores de 12 años*

Aplíquese una capa delgada de la crema en el área afectada 2 veces al día, por la mañana y por la noche.

La duración del tratamiento no debe exceder de una o dos semanas. Si se utiliza el medicamento en la cara, el tratamiento debe ser lo más corto posible, una semana como máximo.

En los casos de *tinea pedis*, pueden requerirse tratamientos más prolongados (de 2 a 4 semanas), pero si en 3 semanas no se obtiene una mejoría clínica, se debe revisar el diagnóstico.

Forma de administración

Uso cutáneo.

La crema se debe aplicar con un suave masaje en capa fina cubriendo la zona afectada previamente limpiada cuidadosamente.

- *Población pediátrica*

Cuatrocrem crema está contraindicado en niños menores de 2 años y no está recomendado en menores de 12 años. (Ver sección 4.4)

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros corticosteroides, a otros antibióticos aminoglucósidos, al yodo o a alguno de los excipientes.
- Presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos.
- Infecciones víricas (por ejemplo, herpes o varicela).
- Rosácea, dermatitis perioral, enfermedades atróficas de la piel y reacciones vacunales cutáneas en el área a tratar.
- Cuatrocrem crema no debe emplearse en los ojos ni en heridas profundas.
- Niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si aparece sensibilización con el uso de Cuatrocrem crema, debe interrumpirse el tratamiento e instaurarse la terapia apropiada.

Se han demostrado reacciones alérgicas cruzadas con aminoglucósidos.

Pueden producirse con el uso de este medicamento efectos adversos propios del uso de corticosteroides, incluyendo la supresión adrenal, especialmente en niños, sobre todo si el tratamiento es prolongado, en zonas extensas o empleando apósitos oclusivos.

La absorción sistémica de la gentamicina aplicada por vía cutánea puede aumentar si se tratan zonas amplias, especialmente durante periodos prolongados de tiempo o en presencia de lesiones dérmicas. En estos casos pueden producirse posiblemente las reacciones adversas que se producen tras el uso sistémico de la gentamicina. Bajo estas circunstancias se recomienda precaución.

El uso prolongado de los antibióticos de uso tópico puede dar lugar ocasionalmente a una proliferación de microorganismos no sensibles, en cuyo caso deberá suspenderse el tratamiento con Cuatrocrem e instaurarse la terapia adecuada.

Los glucocorticoides como betametasona no deben aplicarse en áreas extensas de piel.

Cuatrocrem crema no debe entrar en contacto con los ojos ni mucosas (por ejemplo, la boca, la nariz o el área genital).

Cuatrocrem crema no debe aplicarse bajo oclusión.

El clioquinol usado con oclusión puede causar elevación sérica de los niveles de yodo ligado a proteínas.

Cuatrocrem crema no debe aplicarse en zonas intertriginosas.

Por el contenido de clioquinol, este medicamento puede manchar la ropa y la piel.

Como ocurre con todos los glucocorticoides, el uso poco profesional puede enmascarar sintomatología clínica.

Como es conocido para los corticoides sistémicos, también puede desarrollarse glaucoma por el uso de corticoides locales (por ejemplo, tras una aplicación excesiva, con la utilización de técnicas de vendaje oclusivo o tras aplicación en la piel que rodea los ojos).

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 tópicos.

Población pediátrica

Los niños son más susceptibles a padecer toxicidad sistémica por corticosteroides exógenos que los adultos, debido a una mayor absorción como consecuencia de un valor elevado del cociente entre superficie y peso corporal.

En niños sometidos a tratamiento tópico con corticosteroides se han notificado supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de Cushing, retraso del desarrollo longitudinal y de la ganancia de peso e hipertensión intracraneal.

Advertencias sobre excipientes:

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

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene clorocresol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones, como consecuencia de la absorción.

Interferencias con pruebas diagnósticas:

La absorción sistémica del clioquinol, especialmente si se aplicase con oclusión, puede interferir con las pruebas de la función tiroidea. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento un mes antes de la realización de ciertas pruebas.

La prueba de cloruro férrico para la fenilcetonuria puede mostrar resultado falso positivo si hay clioquinol presente en la orina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos tópicos de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad reproductiva, efectos embriotóxicos o teratogénicos (ver sección 5.3).

Los antibióticos aminoglucósidos, como gentamicina, cruzan la placenta; el uso en el embarazo de preparados tópicos generalmente conlleva menos riesgo que los sistémicos, aunque el riesgo para el niño debe considerarse relativo a la toxicidad inherente al fármaco (ver sección 5.3).

Cuatrocrem crema no debe utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto.

En general, durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse el uso de preparados tópicos que contengan corticoides y/o gentamicina. En concreto durante el embarazo, mujeres planeando quedarse embarazadas y durante la lactancia debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos.

Las mujeres en periodo de lactancia no deben tratarse las mamas con el preparado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La incidencia de efectos adversos locales o sistémicos aumenta con factores que aumentan la absorción percutánea.

Las reacciones adversas notificadas con el uso de Cuatrocrem crema, ocasionalmente, son: eritema, prurito y decoloración de la piel.

Se han comunicado rash, irritación, hipersensibilidad y dermatitis de contacto con el uso tópico de gentamicina sulfato, clioquinol y raramente con tolnaftato.

El clioquinol usado con oclusión y/o sobre zonas extensas o erosionadas de piel la piel puede causar elevación sérica de los niveles de yodo ligado a proteínas.

Al igual que otros corticosteroides, con el uso prolongado, con grandes cantidades, en tratamiento de áreas extensas, si se usan vendajes oclusivos y en niños, puede haber una absorción suficiente como para producir efectos adversos sistémicos, especialmente si es un corticosteroide potente.

Se han comunicado las siguientes reacciones con el uso de corticosteroides tópicos: síntomas locales como atrofia, sequedad, ardor, maceración de la piel, picor y eritema, en el lugar de aplicación, hematomas, telangiectasia, foliculitis, estrías cutáneas, miliaria, erupciones acneiformes, dermatitis de contacto, infección secundaria, efectos sistémicos del corticoide debidos a su absorción como supresión reversible de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con manifestaciones de síndrome de Cushing (obesidad en el tronco, cara redondeada, retraso en la cicatrización, síntomas psiquiátricos, etc.), hiperglucemias, hipertensión, edema, hipertiroidismo, hipertensión intracraneal benigna, parestesias, cataratas (subcapsular), hipertriosis, dermatitis perioral y decoloración cutánea.

Trastornos oculares con una frecuencia no conocida: visión borrosa (ver también sección 4.4).

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 Medicamento de Uso Humano website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La utilización de cantidades superiores a las recomendadas de corticosteroides aumenta el riesgo de efectos adversos (ver sección 4.8).

Síntomas: El empleo excesivo o prolongado de los corticosteroides tópicos puede suprimir la función hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, produciendo una insuficiencia suprarrenal secundaria y manifestaciones de hipercorticismismo, incluido el síndrome de Cushing. En los casos de toxicidad crónica, se aconseja que los corticoides sean retirados paulatinamente y si se produce proliferación de microorganismos no sensibles, se debe interrumpir el tratamiento con Cuatrocrem y aplicar la terapia adecuada.

Una única sobredosis de gentamicina no suele producir síntomas. El empleo excesivo o prolongado de antibióticos de uso tópico puede dar lugar a una proliferación de lesiones por hongos o por microorganismos no sensibles.

Sistémicamente, el tolnaftato es farmacológicamente inactivo.

El clioquinol raramente produce yodismo. El uso prolongado de clioquinol puede producir sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, lo que puede requerir tratamiento adecuado.

Tratamiento: Está indicado un tratamiento sintomático apropiado. Los síntomas de hipercorticoidismo agudos son por lo general reversibles. De ser necesario, debe tratarse el desequilibrio electrolítico.

De ocurrir una proliferación de microorganismos no sensibles, se deberá suspender el tratamiento con Cuatrocrem crema e instaurar la terapia debida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides potentes, otras combinaciones, betametasona, código ATC: D07XC01.

Cuatrocrem crema combina el corticosteroide valerato de betametasona con el antibiótico bactericida sulfato de gentamicina, el fungicida tolnaftato junto con el agente antibacteriano y antifúngico clioquinol.

Valerato de betametasona tiene actividad antiinflamatoria y propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas. Los corticosteroides en uso cutáneo inhiben las reacciones inflamatorias y alérgicas de la piel, así como las reacciones asociadas con hiperproliferación, dando lugar a remisión de los síntomas objetivos (eritema, edema, exudación) y alivian las molestias subjetivas (prurito, sensación de quemazón y dolor).

Los efectos antiinflamatorios son resultado de la inhibición de la formación, liberación y actividad de mediadores de la inflamación.

Así, los corticosteroides inducen la proteína antiinflamatoria lipocortina, que inhibe a la enzima fosfolipasa A2 y ésta la síntesis de prostaglandinas y productos de lipooxigenasa. Los corticosteroides también se unen a receptores de glucocorticoides (GRs) localizados en el citoplasma, que se trasladan al núcleo donde se produce una regulación positiva de genes antiinflamatorios (como lipocortina, endopeptidasa neutra o inhibidores del activador del plasminógeno).

Los corticosteroides producen acción vasoconstrictora y sus propiedades inmunosupresoras hacen que se reduzca la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad.

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida que actúa por inhibición de la síntesis proteica de la bacteria mediante enlace con la subunidad 30S ribosomal. Gentamicina es activa en general frente a muchas bacterias aeróbicas gram-negativas y algunas gram-positivas. Es inactiva frente a hongos, virus y la mayoría de bacterias anaeróbicas. *In vitro*, concentraciones de gentamicina de 1-8 mcg/ml inhiben la mayoría de cepas susceptibles de *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria*, *Proteus* indol-positivo e indol-negativo, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Serratia*.

Se está demostrando la producción de resistencia natural y adquirida a la gentamicina en bacterias gram-negativas y gram-positivas. La resistencia puede ser debida a alteraciones en el sitio de unión ribosomal, elaboración de enzimas por la bacteria mediado por plásmidos o reducción de la permeabilidad de la pared celular de la bacteria.

El clioquinol es un principio activo antibacteriano y antifúngico. Es una 8-hidroxiquinolina halogenada y también es amebicida. Estudios *in vitro* han demostrado que clioquinol inhibe el crecimiento de varios organismos: hongos como *Microsporums*, *Trichofitos*, *Candida albicans* y cocos gram-positivos como *Estafilococos* o *Estreptococos*.

El tolnaftato es un antifúngico tópico eficaz en el tratamiento de dermatofitosis superficiales (tiñas); *Candida* es resistente.

Su mecanismo de acción antifúngica no se conoce específicamente, pero se ha observado que tolnaftato distorsiona la hifa e impide el crecimiento del micelio en hongos sensibles.

Los hongos típicamente sensibles a tolnaftato incluyen: *Microsporum canis*, *M. audouinii*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *T. tonsurans*.

Tolnaftato no es eficaz en tratamiento de infecciones fúngicas profundas ni es útil en el tratamiento de infecciones fúngicas del cuero cabelludo o las uñas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los corticosteroides tópicos pueden absorberse en la piel sana intacta. La extensión de la absorción sistémica está determinada por varios factores que incluyen los excipientes en la formulación, la concentración del compuesto, la integridad de la barrera epidérmica, el tratamiento a largo plazo, los apósitos oclusivos; los procesos inflamatorios u otras enfermedades de la piel incrementan la absorción percutánea de los corticosteroides.

El perfil farmacocinético de los glucocorticoides tópicos después de la penetración a través de la piel es similar al de los glucocorticoides sistémicos.

Los glucocorticoides se unen a las proteínas plasmáticas en diversos grados, se metabolizan principalmente en el hígado y por lo general se excretan por vía renal; otra vía minoritaria de excreción es por la bilis.

Se evaluó la absorción percutánea del valerato de betametasona en emulsión oleosa en varones sanos con piel lesionada de forma experimental. Después de 24 horas, se detectó el $68,1 \pm 6,9\%$ en una dosis de 200 mg marcada con ^3H . En la orina y en las heces, se recuperó respectivamente el $7,34 \pm 2,74\%$ y $4,80 \pm 0,76\%$ de la dosis en 72 horas.

El principio activo gentamicina puede ser administrado por vía parenteral o local. No es adecuado para uso oral porque la absorción intestinal del activo es mínima.

Se midieron las concentraciones máximas medias de gentamicina de 3,5-6,4 mg/l a los 30-60 minutos después de una administración intramuscular de 1 mg de gentamicina/kg de peso corporal. La vida media es de aprox. 2 horas durante las primeras 8-12 horas y después, la gentamicina se libera gradualmente de las capas profundas con una semivida de 100 a 150 horas. La excreción es únicamente vía renal. El activo se elimina por filtración glomerular inalterado y biológicamente activo.

El clioquinol se absorbe sistémicamente tras la aplicación tópica en la piel. En dos estudios en los que se aplicó clioquinol por vía tópica, formulado como crema o pomada, combinado con un corticosteroide se estimó que alrededor del 2-3% de la dosis se absorbe a nivel sistémico. Sin embargo, en otro estudio en el que se aplicó el medicamento formulado como crema al 3%, sin combinar, y cubriendo la piel con un vendaje oclusivo durante 12 horas, se estimó que la absorción percutánea es de alrededor del 40% en dicho período.

El clioquinol se excreta por vía renal.

El perfil farmacocinético de tolnaftato no está bien estudiado. Los estudios *in vitro* en los que se aplicó una solución al 1% (v/v) de tolnaftato en polietilenglicol 400 durante 24 horas, revelaron que la cantidad media de tolnaftato que penetró en la epidermis y la dermis fue de $2,60 \pm 0,28$ y $0,92 \text{ mg } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,12 / \text{cm}^2$, respectivamente.

Población pediátrica

Los niños y adolescentes tienen mayor superficie de piel en relación al peso corporal y piel más delgada, lo que puede producir una absorción de mayores cantidades de los principios activos comparada con la de pacientes de mayor edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad crónica y subcrónica de valerato de betametasona revelaron síntomas dependientes de la dosis de una sobredosis de glucocorticoides tras la administración oral y dérmica (por ejemplo, una elevada glucosa sérica y elevado colesterol, la reducción de linfocitos de sangre periférica, depresión de la médula ósea, efectos atróficos en bazo, timo y glándulas suprarrenales y retraso en la ganancia de peso).

Los estudios en animales han demostrado que los corticosteroides tópicos pueden producir efectos embriotóxicos o efectos teratogénicos tras la exposición a dosis suficientemente altas.

Los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas tras la utilización de corticosteroides orales indican que posiblemente, podría existir un aumento del riesgo de hendiduras orales en recién nacidos de mujeres tratadas durante el primer trimestre del embarazo, que explicarían sólo un incremento de uno o dos casos por cada 1.000 mujeres tratadas durante el embarazo. Con el uso tópico en mujeres embarazadas, sin embargo es de esperar un riesgo menor, debido a que su biodisponibilidad sistémica es muy baja (ver sección 5.3).

Valerato de betametasona mostró teratogenicidad en estudios con animales (por ejemplo, paladar hendido, deformidades óseas, bajo peso corporal, mortalidad embrionaria). No se han realizado estudios de fertilidad.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico ni carcinogénico de valerato de betametasona.

La gentamicina mostró efectos ototóxicos y nefrotóxicos en varias especies animales (administración i.m.). Debido a su baja absorción, no son de esperar efectos sistémicos tóxicos con el uso tópico sobre la piel sana.

La gentamicina mostró nefrotoxicidad transplacentaria en ratas después de la administración i.m. de dosis muy altas (75 mg/kg de peso corporal) en distintos momentos durante la gestación. Otros aminoglucósidos son conocidos por su potencial de daño al oído interno en el feto.

La gentamicina no demostró mutagenicidad en los estudios realizados hasta la fecha. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

Se han descritos efectos tóxicos en perros tratados durante 28 días con 5 g de una preparación tópica de clioquinol al 3%.

La toxicidad aguda de tolnaftato para varias especies por diferentes vías de administración fue muy leve, se ha detectado la existencia de una tasa de mortalidad de 4/10 en ratones tras una inyección intraperitoneal de 8 y 10 g/kg. En estudios de toxicidad subaguda en ratones (dosis de hasta 2500 mg/kg) y en perros (dosis de hasta 0,5 g/kg), no se observaron ni signos de toxicidad ni un marcado efecto sobre la ganancia de peso corporal. Tras el examen macroscópico y microscópico de los tejidos no se hicieron observaciones importantes. Se realizaron estudios tras repetidas aplicaciones en la piel y estudios a corto plazo de toxicidad oral en conejos (solución al 2%). No se observó irritación en la piel tras las repetidas aplicaciones. En los estudios de toxicidad oral a dosis repetidas realizados en conejos durante 91 días consecutivos (dosis de hasta 2500 mg/kg), no se observó evidencia alguna del efecto del fármaco. El tolnaftato no mostró una actividad significativa en ninguna de las pruebas farmacológicas, tales como sus acciones sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y respiratorio, sistemas periféricos, y la sangre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Clorocresol, éter cetoestearílico del macrogol, alcohol cetoestearílico, vaselina blanca, parafina líquida, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio recubierto interiormente de resina epoxi, con tapón de polietileno.

Tubos de 15 y 30 g.

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

Galenicum Derma S.L.U.
Ctra N-1, Km 36
28750 San Agustín del Guadalix (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS : 51.784

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

Fecha de la primera autorización: 1/11/1973

Fecha de la última revalidación: 16/03/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017

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