

TACRODERM® TACROLIMUS

Ungüento dérmico
Venta bajo receta
PARA USO DERMATOLÓGICO ÚNICAMENTE
No es para uso oftálmico
Uso externo únicamente.
Industria Argentina

Fórmula

Cada 100 g de ungüento dérmico al 0.1% contiene:

Tacrolimus monohidrato 0,102; Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento dérmico al 0.03% contiene:

Tacrolimus monohidrato 0,0307; Excipientes c.s.

Indicaciones terapéuticas

Tacroderm ungüento está indicado en adultos, adolescentes y en niños a partir de los 2 años de edad (Tacroderm 0,03 %).

Tratamiento de brotes:

Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores):
Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Niños (2 años de edad y mayores):

Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Tratamiento de mantenimiento:

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas).

Posología y forma de administración

El tratamiento con Tacroderm debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Tacroderm ungüento se presenta en dos concentraciones, Tacroderm 0,03% y Tacroderm 0,1%.

Posología

Tratamiento de brotes:

Tacroderm puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo.

El tratamiento con Tacroderm debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Tacroderm hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):

Se debe iniciar el tratamiento con Tacroderm 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten,

se debe reiniciar el tratamiento con Tacroderm 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar el ungüento de concentración inferior, Tacroderm 0,03% si la situación clínica lo permite.

Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Personas de edad avanzada:

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis.

Población pediátrica:

Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Tacroderm 0,03% ungüento.

Se debe iniciar el tratamiento aplicándolo dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión. Tacroderm ungüento no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Tratamiento de mantenimiento:

Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus ungüento dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):

Los pacientes adultos deben utilizar Tacroderm 0,1% ungüento. Debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Tacroderm.

Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses. Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día.

Personas de edad avanzada:

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada.

Población pediátrica:

Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Tacroderm 0,03% ungüento.

Debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Tacroderm.

En niños, la revisión de su situación al cabo de 12 meses de tratamiento, debe incluir la suspensión del tratamiento para evaluar la necesidad de continuar con esta posología y valorar la evolución de la enfermedad.

Tacroderm ungüento no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración

Debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó

en las habitualmente afectadas. Tacroderm ungüento se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. No debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Tacroderm ungüento. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Tacroderm ungüento no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas. El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrolimus ungüento en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, iclisis lamelar, entrodemia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Tacroderm no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Tacroderm a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños.

Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Tacroderm con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Tacroderm en los pacientes pediátricos. No se ha establecido el efecto del tratamiento con Tacroderm ungüento sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad.

El tacrolimus como principio activo, es un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Tacroderm no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus sistémico y se desconoce el papel de la inmunosupresión local.

No se pueden extraer conclusiones definitivas, no obstante, en base a los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Tacroderm ungüento y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar tacrolimus con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible, en función de la evaluación de la condición clínica por parte del médico.

La Infoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una

terapia adecuada de antibióticos. La Infoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de Infoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la Infoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Tacroderm. Se debe vigilar a los pacientes que sufren Infoadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Tacroderm en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Tacroderm, se deben eliminar las infecciones dísticas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Tacroderm está asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi).

En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Tacroderm.

No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de Tacroderm. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica. Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar el ungüento frotando y aclarando la zona con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de Tacroderm bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos.

Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento.

Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución el ungüento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con tacrolimus pomada.

Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus.

El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad entrodérmica y/o diseminada.

Población pediátrica:

Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugada con proteína frente a la Neisseria meningitidis del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: no existen datos sobre fertilidad.

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización del ungüento de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Tacroderm ungüento no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia: los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación del ungüento de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Tacroderm ungüento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de imitación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común.

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes.

A continuación, se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento de mantenimiento:

En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecieron con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos).

Población pediátrica:

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Se desconoce el mecanismo de acción del tacrolimus en la dermatitis atópica. Si bien se han realizado las observaciones que describimos a continuación, se desconoce la significación clínica de las mismas en la dermatitis atópica.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1,000$, $< 1/100$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eczema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco*

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Se ha demostrado que el tacrolimus inhibe la activación del linfocito T uniéndose inicialmente a una proteína intracelular FKBP-12. Se forma, entonces, un complejo de tacrolimus-FKBP-12 - calcio -calmodulina - calcineurina quedando inhibida la actividad fosfatasa de la calcineurina. Se ha demostrado que este efecto impide la defosforilación y la translocación del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT), componente que se presume inicia la transcripción genética para la formación de linfocinas (por ejemplo, interleuquina-2, gama interferón). El Tacrolimus inhibe igualmente la transcripción de los genes que codifican IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF y TNF α , todos los cuales están involucrados en los estudios iniciales de la activación de las células T. Por otro lado, se ha demostrado que tacrolimus inhibe la liberación de mediadores pre-formados de los mastocitos cutáneos y basófilos, e infraregula la expresión de Fc ϵ R1 en células de Langerhans.

Farmacocinética

Información extraída del PDR:

Los resultados combinados de dos estudios farmacocinéticos realizados en 49 adultos afectados con dermatitis atópica indican que el tacrolimus se absorbe luego de la aplicación del ungüento dérmico 0,1%. Las concentraciones pico de tacrolimus en sangre variaron desde valores de detección 0 hasta 20 ng/ml después de una o múltiples dosis del ungüento dérmico 0,1%, con una concentración pico en sangre inferior a 5 ng/ml en 45 de los 49 pacientes. Los resultados de un estudio farmacocinético de Tacrolimus ungüento dérmico 0,1% en 20 pacientes pediátricos con dermatitis atópica (de 6-13 años de edad) mostraron concentraciones máximas en sangre inferiores a 1,6 ng/ml en todos los casos. A partir de las concentraciones sanguíneas no es evidente que el tacrolimus se acumule sistemáticamente por aplicación tópica intermitente durante periodos superiores a un año.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del tacrolimus tópico. Comparando con los datos históricos de IV, la biodisponibilidad del tacrolimus ungüento dérmico en pacientes con dermatitis atópica es inferior a 0,5%. En adultos con un promedio del 53% de la superficie corporal tratada, la exposición del tacrolimus (p.e., área bajo la curva) es aproximadamente 30 veces inferior a la observada con dosis orales de inmunosupresores en pacientes con trasplante de riñón y de hígado. Se desconoce el nivel más bajo de tacrolimus en sangre en el cual se pueden observar efectos sistémicos.

Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica. Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente del ungüento, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico.

Ante la eventualidad de una ingestión oral, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001
Hospital de Niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan (011) 4941-8650
Hospital Posadas (011) 4658-7777 4654-8648

Conservación

Conservar a temperatura ambiente 25°C, variaciones de temperatura permitidas de 15° a 30° C. Evite la luz solar. Deberá evitarse la exposición prolongada o excesiva a la luz directa y/o artificial mientras tome esta medicación.

Presentaciones

TACRODERM[®] ungüento dérmico 0,1%: Pomos conteniendo 20 g.

TACRODERM[®] ungüento dérmico 0,03%: Pomos conteniendo 10 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 52.807

Dr. LAZAR y Cia. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855,

B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

D.T. Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Última revisión del prospecto: 13/02/2006

