

TACRODERM®

TACROLIMUS

Ungüento dérmico

Venta bajo receta

PARA USO DERMATOLÓGICO ÚNICAMENTE

No es para uso oftálmico

Uso externo únicamente.

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada 100 g de unguento dérmico al 0.1% contiene:

Tacrolimus monohidrato: 0,102 g; Vaselina líquida: 60,000 g; Vaselina sólida: 10,000 g; Carbonato de propileno: 1,000 ml; Cera blanca: 10,000 g; Parafina: 20,000 g.

Cada 100 g de unguento dérmico al 0.03% contiene:

Tacrolimus monohidrato: 0,0307 g; Vaselina líquida: 60,000 g; Vaselina sólida: 10,000 g; Carbonato de propileno: 0,300 ml; Cera blanca: 10,000 g; Parafina: 20,000 g.

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de Acción: 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. 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 desfosforilación 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.

Farmacodinámica: 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 unguento 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 unguento 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 unguento 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 períodos superiores a un año. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del tacrolimus tópico. Comparando con los datos históricos de IV, la biodisponibilidad del tacrolimus unguento 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 con el cual se pueden observar efectos sistémicos.

INDICACIONES Y USO:

TACRODERM® unguento dérmico en ambas concentraciones 0,03% y 0,1% para adultos y solo en 0,03% para niños de 2 a 15 años, está indicado para la terapia a corto plazo y para la terapia a largo plazo en forma intermitente, en el tratamiento de la dermatitis atópica severa a moderada, en quienes el uso alternativo de las terapias convencionales es desaconsejable por sus riesgos potenciales o en el tratamiento de los pacientes que no responden adecuadamente o que no toleran las terapias convencionales.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Adultos: **TACRODERM®** unguento dérmico 0,03% y 0,1%. Aplicar una fina capa de **TACRODERM®** unguento dérmico 0,03% o 0,1% en las áreas afectadas dos veces al día y masajear hasta que se absorba por completo. El tratamiento deberá continuarse durante una semana luego de la desaparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica. Si los signos y síntomas no mejoran en el transcurso de 2 semanas de tratamiento deberá re-evaluar el diagnóstico y tratamiento. No se ha evaluado la seguridad de **TACRODERM®** unguento dérmico en cura oclusiva que pueda promover la exposición sistémica. **TACRODERM®** unguento dérmico -0,03% y 0,1% no deberá usarse con apósitos oclusivos.

Niños: **TACRODERM®** unguento dérmico 0,03%. Aplicar una fina capa de **TACRODERM®** unguento dérmico 0,03% en las áreas afectadas dos veces por día y masajear hasta que se absorba completamente. El tratamiento deberá continuarse durante una semana luego de la desaparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica. No se ha evaluado la seguridad de **TACRODERM®** unguento dérmico en cura oclusiva que puede promover la exposición sistémica. **TACRODERM®** unguento dérmico -0,03% y 0,1% no deberá usarse con apósitos oclusivos.

CONTRINDICACIONES:

TACRODERM® unguento dérmico está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al tacrolimus o a otro componente de la preparación.

PRECAUCIONES: Información extraída del PDR:

Generales: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de **TACRODERM®** unguento dérmico en el tratamiento de la dermatitis atópica con infecciones clínicas. Antes de iniciar el tratamiento con **TACRODERM®** unguento dérmico, deben eliminarse las infecciones clínicas presentes en las áreas a tratar. Si bien, en los pacientes con dermatitis atópica existe una predisposición a las infecciones superficiales de la piel incluso al eczema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), el tratamiento con **TACRODERM®** unguento dérmico puede asociarse con un incremento en el riesgo de padecer la infección viral con varicela zóster (viruela del pollo o herpes zóster), infección viral con herpes simplex o eczema herpético. En presencia de las infecciones mencionadas, deben evaluarse los riesgos y beneficios asociados con el uso de **TACRODERM®** unguento dérmico. En los estudios clínicos, se informaron 33 casos de linfadenopatía (0,8%) relacionadas, en la mayoría de los casos, con infecciones (sobre todo cutáneas) que remitieron con un tratamiento antibiótico apropiado. En la mayoría de estos 33 casos, la etiología era clara o se informó luego sobre su remisión. En los pacientes transplantados bajo regímenes con inmunosupresores (ej. tacrolimus sistémico) es mayor el riesgo de desarrollar un linfoma; por lo tanto, en los pacientes tratados con **TACRODERM®** unguento dérmico que desarrollan linfadenopatías, su etiología debe ser investigada. En ausencia de una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de una

mononucleosis infecciosa aguda, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con **TACRODERM®** unguento dérmico. Los pacientes con linfadenopatía deberán ser monitoreados para confirmar la remisión de la misma. El incremento de la carcinogénesis de los rayos ultravioletas no depende necesariamente de los mecanismos fototóxicos. A pesar de no haberse observado fototoxicidad en humanos (ver REACCIONES ADVERSAS), en un estudio de fotocarcinogénesis en animales, **TACRODERM®** unguento dérmico redujo el tiempo de formación del tumor de piel (ver Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad). En consecuencia, resulta prudente para los pacientes reducir al mínimo o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial. El uso de **TACRODERM®** unguento dérmico puede causar síntomas locales como ardor en la piel (sensación de quemazón, pinchazos, dolor) o prurito. Los síntomas localizados son más frecuentes durante los primeros días de aplicación de **TACRODERM®** unguento dérmico y normalmente mejoran con la cicatrización de las lesiones de la dermatitis atópica. Con **TACRODERM®** unguento dérmico 0,1%, el 90% de los episodios de ardor en la piel duraron entre 2 minutos y 3 horas (15 minutos de duración media). Noventa por ciento de los episodios de prurito tuvieron una duración de 3 minutos a 10 horas (20 minutos de duración media). Se desaconseja el uso de **TACRODERM®** unguento dérmico en pacientes con Síndrome de Wieterton debido al potencial incremento de absorción sistémica de tacrolimus. No se ha establecido la seguridad de **TACRODERM®** unguento dérmico en pacientes con entropionia generalizada.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Los pacientes tratados con **TACRODERM®** unguento dérmico deberán recibir la siguiente información e instrucciones:

1. Los pacientes deben utilizar **TACRODERM®** unguento dérmico según la indicación del médico. **TACRODERM®** unguento dérmico es únicamente para uso externo. Como en toda medicación tópica, los pacientes o los encargados de aplicar el producto deberán lavarse las manos luego de la aplicación siempre que las manos no constituyan un área a tratar.
2. Los pacientes deberán reducir al mínimo o evitar la exposición a los rayos solares naturales o artificiales (camas solares o tratamientos UVA/B) durante el tratamiento con **TACRODERM®** unguento dérmico.
3. Los pacientes no deberán utilizar esta medicación para ninguna otra afección que aquella para la que ha sido prescripta.
4. Los pacientes deberán informar sobre cualquier signo de REACCIONES ADVERSAS al médico tratante.
5. Antes de la aplicación de **TACRODERM®** unguento dérmico posterior a un baño o a una ducha, el paciente deberá asegurarse de que la piel esté completamente seca.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se realizaron estudios formales sobre la interacción de otras drogas tóxicas con **TACRODERM®** unguento dérmico. En función de su reducida absorción, las interacciones de **TACRODERM®** unguento dérmico con la administración sistémica de drogas son improbables pero no pueden descartarse. La administración concomitante de los inhibidores CYP3A4 conocidos en pacientes con afecciones extensas y/o eritrodérmicas deberá realizarse con precaución. Algunos ejemplos de dichas drogas son entromicina, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, bloqueantes de los canales del calcio y cimetidina.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, DISMINUCIÓN DE LA FERTILIDAD:

No se ha encontrado evidencia de genotoxicidad bacteriana

(Salmonella y E. Coli) o mamífera (células derivadas del pulmón de hamster chino) en ensayos de mutagenicidad in vitro, en ensayo in vitro de mutagenicidad CHO/HGPRT, o los ensayos de clastogenicidad in vivo realizados en ratones. Tacrolimus no causó síntesis no programada de ADN en hepatocitos de roedores. Se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis oral (alimentación) con la administración sistémica de tacrolimus en ratones machos y hembras.

En el estudio de 80 semanas en ratones y en el de 104 semanas en ratas no se descubrió vínculo de incidencia tumoral, con dosis diarias de tacrolimus de hasta 3 mg/kg [9X la Máxima Dosis Humana Recomendada (MDHR) basada en comparaciones del área bajo la curva] y de hasta 5 mg/kg (3X la MDHR basada en comparaciones del área bajo la curva) respectivamente. Se realizó un estudio a 104 semanas de carcinogenicidad dérmica en ratones con tacrolimus unguento dérmico (0,03% - 3%), equivalente a dosis de 1,1-118 mg/kg/día o 3,3-354 mg/m²/día. En el estudio, la incidencia de tumores de piel fue mínima y la aplicación tópica de tacrolimus no se asoció con formación de cáncer de piel bajo luz ambiental. Sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de linfoma pleomórfico en ratones que recibían altas dosis, machos (25/50) y hembras (27/50) y en la incidencia de linfoma indiferenciado, en altas dosis, en hembras (13/50) en el estudio de carcinogenicidad dérmica. Se notaron linfomas en el estudio de carcinogenicidad dérmica en el ratón con una dosis diaria de 3,5 mg/kg (0,1% tacrolimus Ungüento dérmico) (26X MDHR basados en comparaciones del área bajo la curva). No se observaron tumores vinculados a la droga en el estudio de carcinogenicidad con una dosis diaria de 1,1 mg/kg (0,03% tacrolimus unguento dérmico) (10X MDHR basado en comparaciones del área bajo la curva). En un estudio de 52 semanas de fotocarcinogénesis, el tiempo medio para el inicio de la formación del tumor fue decreciendo en el ratón lampiño luego de la dosis crónica tópica con exposición concurrente a radiación UV (40 semanas de tratamiento seguidas de 12 semanas de observación) con tacrolimus unguento dérmico >0,1%. No se realizaron estudios de toxicología reproductiva con tacrolimus tópico. En estudios con tacrolimus oral no se vio disminución de la fertilidad en ratas machos y hembras. Tacrolimus, administrado oralmente a razón de 1,0 mg/kg (0,12X MDHR en base al área de superficie corporal) a ratas machos y hembras, antes y durante el apareamiento, así como a hembras preñadas durante la gestación y lactancia, se asoció con embrioletalidad y con efectos adversos en la reproducción femenina. La elevada alta tasa de pérdidas pre implantación y el aumento del número de crías retenidas o no viables dieron la pauta de los efectos en la función reproductiva femenina (parto) y los efectos embrioletales. Cuando se administraron 3,2 mg/kg (0,43X MDHR basado en la superficie corporal afectada), tacrolimus se asoció con toxicidad materna y paterna así como toxicidad reproductiva incluyendo marcados efectos adversos en los ciclos estrales, parto, viabilidad de la cría y malformaciones congénitas.

EMBARAZO:

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría C.

No existen estudios adecuados y suficientemente controlados sobre la administración tópica de tacrolimus en mujeres embarazadas. La experiencia en la utilización de **TACRODERM®** unguento dérmico en mujeres embarazadas es demasiado limitada para permitir una evaluación de la seguridad de su uso durante el embarazo. Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con administración sistémica de tacrolimus. Se observaron efectos adversos en el feto sobre todo en niveles de dosis tóxicas para las hembras preñadas. Tacrolimus en dosis orales de 0,32 y 1,0 mg/kg

(0,04X-0,12X MDHR en base al área corporal afectada) durante la organogénesis en conejos se asoció con la toxicidad para la madre así como con un aumento en la incidencia de abortos. Se observó, únicamente en dosis altas, una mayor incidencia de malformaciones y variaciones en el desarrollo. Tacrolimus, en dosis orales de 3,2 mg/kg durante la organogénesis en ratas, se asoció con toxicidad materna y provocó un incremento de las reabsorciones tardías, decreció el número de nacidos vivos y disminuyó el peso y la viabilidad de las crías. Tacrolimus, administrado oralmente a razón de 1,0 y 3,2 mg/kg (0,04X-0,12X MDHR en base al área corporal afectada) a ratas preñadas después de la organogénesis y durante la lactancia, estuvo asociado a la reducción de peso en las crías. No hubo evidencias de reducción en la fertilidad de machos o hembras. No existen estudios adecuados y suficientemente controlados de administración sistémica de tacrolimus en mujeres embarazadas. Tacrolimus se transfiere a través de la placenta. El uso de tacrolimus sistémico durante el embarazo fue asociado con hipercalemia y disfunción renal neonatal. El uso de **TACRODERM[®]** ungüento dérmico durante el embarazo deberá indicarse únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

LACTANCIA:

Si bien la absorción sistémica de tacrolimus luego de las aplicaciones tópicas de **TACRODERM[®]** ungüento dérmico es mínima con relación a la administración sistémica, es sabido que tacrolimus se excreta en la leche humana. Dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes debido al tacrolimus, deberá decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, evaluando la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO:

TACRODERM[®] ungüento dérmico 0,03% puede usarse en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad. Se realizaron 2 estudios pediátricos de fase 3 sobre 606 pacientes de 2 a 15 años de edad: un estudio controlado por vehículo de 12 semanas, randomizado y un estudio de seguridad a largo plazo abierto, de 1 año de duración. Treinta y tres (33) de estos pacientes tenían de 2 a 6 años de edad. Los efectos adversos más comunes relacionados con la aplicación del Tacrolimus ungüento dérmico en pacientes pediátricos fueron ardor en la piel y prurito (ver REACCIONES ADVERSAS). Además del ardor en la piel y el prurito, los hechos menos comunes (<5%) de varicela zóster (principalmente viruela del pollo), y rash vesiculobuloso fueron más frecuentes en pacientes tratados con Tacrolimus ungüento dérmico 0,03% comparado con el vehículo. En el estudio de seguridad a largo plazo de 1 año que involucró a 255 pacientes pediátricos que usaron Tacrolimus ungüento dérmico, la incidencia de los efectos adversos, incluso las infecciones, no aumentó con la mayor duración de la exposición a la droga de estudio o la cantidad de ungüento dérmico utilizada. De 491 pacientes pediátricos tratados con Tacrolimus ungüento dérmico, 3 (0,6%) desarrollaron el eczema herpético. Dado que no se han establecido la seguridad y

eficacia de **TACRODERM[®]** ungüento dérmico en los pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad, no se recomienda su uso en este grupo etario.

USO GERIÁTRICO:

Veinticinco (25) pacientes de 65 años de edad recibieron Tacrolimus ungüento dérmico en los estudios de fase 3. El perfil de efectos adversos para estos pacientes fue coherente con el de otros pacientes adultos.

REACCIONES ADVERSAS: Información extraída del PDR:

No se detectó fotosensibilidad ni fotoalergia en los estudios clínicos de 12 y 216 voluntarios sanos, respectivamente. Uno de 196

voluntarios normales mostró evidencia de sensibilidad en un estudio de contacto. En tres estudios controlados por vehículo y dos estudios de seguridad a largo plazo, se trataron respectivamente 655 y 571 pacientes con Tacrolimus ungüento dérmico. La Tabla 1 que se presenta dividida en dos columnas, describe la ajustada incidencia de los efectos adversos combinados a través de los tres estudios de 12 semanas diseñados en forma idéntica para los pacientes en los grupos tratados con el vehículo, Tacrolimus ungüento dérmico 0,03% y Tacrolimus ungüento dérmico 0,1%, y la incidencia no ajustada de efectos adversos en estudios de seguridad a largo plazo de un año, independientemente de la relación con la droga de estudio.

SOBREDOSIFICACIÓN:

TACRODERM[®] ungüento dérmico no es para uso oral. La ingestión oral de **TACRODERM[®]** ungüento dérmico puede producir efectos adversos relacionados con la administración sistémica de tacrolimus. Ante la eventualidad de una ingestión oral, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños R. Gutiérrez (011) 4662-8668 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-8648 / 4659-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garmah: (011) 4941-8650
Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

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.

PRESENTACIÓN:

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,
B 1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
D.T.: Daniela A. Casas, Farm. y Bio,
Ultima revisión del prospecto: 13/02/2006

Referencias de la TABLA 1:

† Puede asociarse con el uso de este producto.
‡ Cuatro casos de viruela del pollo en el estudio pediátrico de 12 semanas; 1 caso de "zóster en el labio" en el estudio de 12 semanas en adultos; 7 casos de viruela del pollo y 1 caso de herpes zóster en el estudio pediátrico abierto; 2 casos de herpes zóster en el estudio en adulto abierto.

‡‡ Generalmente "verugas".

Otros efectos adversos que ocurrieron a una incidencia superior o igual al 1% en cualquier estudio clínico incluyen: alopecia, aumento de alérgica aminotransferasa o aspartato aminotransferasa, reacción anafiláctica, angina pectoris, angioedema, anorexia, ansiedad, artralgia, artritis, bilirrubinemia, dolor mamario, celulitis, accidente cerebrovascular, quelitis, escafofrisis, constipación, aumento de la creatinina, deshidratación, depresión, mareos, disnea, dolor de oídos, exquimosis, edema, epistaxis, exacerbación del área no tratada, trastornos en los ojos, dolor en los ojos, faringitis, gastritis, hemia, hipoglucemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hipoxia, langritis, leucocitosis, leucopenia, resultados anormales en análisis de la función hepática, trastornos pulmonares, malestar, migraña, dolor de nuca, neuritis, palpaciones, parestesia, trastorno vascular periférico, fotosensibilidad, complicaciones en los procedimientos, procedimientos de rutina, decoloración de la piel, sudoración, trastornos del gusto, problemas dentales, embarazo no deseado, candidiasis, vasodilatación, y vértigo.

TABLA 1 Incidencia (%) de los Efectos Adversos resultantes del tratamiento	Estudios de Fase 3 de 12 semanas, randomizados, doble ciego Porcentaje % de incidencia ajustada a 12 semanas						Estudios abiertos (hasta 1 año)	
	Adultos		Niños		Adultos		Niños	
	Vehículo	Tacrolimus Ungüento dérmico 0,03%	Vehículo	Tacrolimus Ungüento dérmico 0,1%	Tacrolimus Ungüento dérmico 0,1%			
Cantidad de individuos	n=212	n=210	n=209	n=116	n=116	n=316	n=255	
Ardor en la piel †	25	46	59	25	43	47	25	
Prurito †	37	46	46	27	41	25	25	
Síntomas gripales †	19	23	31	25	28	22	35	
Reacción alérgica	8	12	6	8	4	22	15	
Eritema	20	25	28	13	12	12	9	
Cefalea †	11	20	19	8	5	10	18	
Infecciones en la piel	11	12	5	14	10	11	11	
Fiebre	4	4	1	13	21	2	18	
Infección	1	1	2	9	7	14	8	
Aumento de la tos	2	1	1	14	18	3	15	
Asma	4	6	4	6	6	5	16	
Herpes Simplex	4	4	4	2	0	12	5	
Eczema herpético	1	1	1	1	1	1	1	
Feruligilias	3	3	4	11	6	5	10	
Lesiones accidentales	4	3	6	3	6	4	12	
Rash pustular	2	3	4	3	2	6	8	
Foliculitis †	1	6	4	0	2	11	2	
Rinitis	4	3	2	2	6	5	5	
Otitis Media	4	0	1	6	12	1	7	
Sinusitis †	1	4	2	8	3	3	7	
Dermis	3	3	4	2	5	4	6	
Urticaria	3	3	6	1	1	5	5	
Falta de efectos de la droga	1	1	0	1	1	10	2	
Bronquitis	0	2	2	3	3	3	6	
Vómitos	0	1	1	7	6	1	5	
Rash maculopapular	2	2	2	3	0	4	3	
Rash †	1	5	2	4	2	2	5	
Dolor abdominal	3	1	1	2	3	1	5	
Dermatitis fúngica	0	2	1	3	0	2	6	
Gastroenteritis	1	2	2	3	0	4	2	
Intolerancia al alcohol †	0	3	7	0	0	6	0	
Acné †	2	4	7	1	0	2	4	
Quemaduras solares	1	2	1	0	0	4	4	
Trastornos en la piel	2	2	1	1	4	1	4	
Conjuntivitis	0	2	2	2	1	4	2	
Dolor	1	2	1	0	1	4	3	
Rash Vesiculobuloso †	3	3	2	0	4	2	2	
Linfadenopatías	2	2	1	0	3	2	3	
Náuseas	4	3	2	0	1	1	2	
Hormiguero en la piel †	2	3	8	1	2	2	1	
Edema facial	2	2	1	2	1	3	1	
Falopagia †	1	1	4	0	0	1	4	
Piel seca	7	3	3	0	1	0	1	
Hiperestesia †	1	3	7	0	0	3	0	
Neoplasias dérmico benigno ‡	1	1	1	0	0	2	3	
Dolor de espalda †	0	2	2	1	1	3	1	
Edema periférico	2	4	3	0	0	2	1	
Herpes Zóster †	0	1	0	0	5	1	3	
Dermatitis de contacto	1	3	3	3	4	1	1	
Astenia	1	2	3	0	0	2	1	
Neumonía	0	1	1	2	0	1	2	
Escama	2	2	2	0	0	3	0	
Inconform	3	4	3	1	1	1	0	
Dermatitis eczematosa	3	3	1	0	0	0	2	
Dismenorrea	2	4	4	0	0	0	2	
Abceso peridontal	1	0	1	0	0	3	0	
Mialgia †	0	3	2	0	0	1	0	
Quelitis †	0	1	3	0	0	0	0	