

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cellmune 1 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de pomada contiene 1 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cellmune 1 mg/g pomada está indicada en adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores).

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 los tratamientos 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 la pomada de tacrolimus dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Cellmune debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Tacrolimus está disponible en dos dosis, pomada de tacrolimus 0,3 mg/g y pomada de tacrolimus 1 mg/g.

Posología

Tratamiento de brotes

Cellmune 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 Cellmune debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Deben tratarse todas las zonas afectadas de la piel con Cellmune 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, debe reiniciarse el tratamiento.

Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores)

Debe iniciarse el tratamiento con Cellmune 1 mg/g dos veces al día y continuarse hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, debe reiniciarse el tratamiento con Cellmune 1 mg/g dos veces al día. Debe intentarse reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de tacrolimus de la dosis inferior de 0,3 mg/g 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 tras 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 demostrado la necesidad de un ajuste de dosis.

Población pediátrica

En niños de 2 a 16 años sólo debe utilizarse tacrolimus 0,3 mg/g pomada.

Cellmune pomada no debe utilizarse 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 la pomada de tacrolimus 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 (16 años de edad y mayores)

Los pacientes adultos (16 años de edad y mayores) deben utilizar Cellmune 1 mg/g pomada. Cellmune pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (p. ej., 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 Cellmune.

Tras 12 meses de tratamiento, el médico debe revisar la situación del paciente y decidir si debe continuar con 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 (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Población pediátrica

En niños de 2 a 16 años sólo debe utilizarse tacrolimus 0,3 mg/g pomada.

Cellmune pomada no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración

Cellmune pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas o en las habitualmente afectadas. Cellmune pomada puede utilizarse en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Cellmune pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no se ha estudiado en pacientes (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe minimizarse la exposición de la piel a la luz solar, y debe evitarse el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solárium, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se esté utilizando Cellmune (ver sección 5.3). 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. Cellmune no debe aplicarse a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.

El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eccema previo dentro de un área tratada, debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el uso de la pomada de tacrolimus en pacientes con un defecto de la barrera cutánea, como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades.

Debe tenerse precaución al aplicar Cellmune a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Los pacientes, y en especial los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Cellmune 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 Cellmune en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

El potencial de inmunosupresión cutánea, local, existe, y en ello puede subyacer el aumento de la incidencia de infección bacteriana y vírica de la piel, junto con casos de enfermedades cutáneas malignas, asociadas al tratamiento con la pomada de tacrolimus (ver sección 5.1). El médico prescriptor debe tener en cuenta esta posibilidad y debe adoptar las estrategias de minimización del riesgo adecuadas, incluyendo el uso de la formulación de la dosis más baja, la frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento que sea suficiente para controlar los síntomas.

Cellmune contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión tras la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han notificado casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (es decir, linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección 4.8). No debe utilizarse Cellmune en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a tratamiento que produce inmunosupresión.

No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrolimus que presenten niveles sistémicos significativos de tacrolimus.

En los ensayos clínicos se notificó linfadenopatía de manera poco frecuente (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con el tratamiento antibiótico adecuado. Los pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor (p. ej., tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollar linfoma; por tanto, debe monitorizarse a los pacientes en tratamiento con Cellmune y que desarrollan una linfadenopatía para garantizar que ésta se resuelve. La linfadenopatía presente al inicio del tratamiento debe investigarse y mantenerse en revisión. En caso de linfadenopatía persistente, debe investigarse su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía, o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Cellmune.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Cellmune pomada, deben eliminarse las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Cellmune puede asociarse a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones víricas por herpes (dermatitis por herpes simple [eccema herpético], herpes simple [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección 4.8). En presencia de estas infecciones, debe evaluarse el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Cellmune.

No deben aplicarse emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y en las 2 horas posteriores a la aplicación de Cellmune pomada. 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.

Debe tenerse precaución para evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplicara accidentalmente en estas zonas, debe quitarse frotando minuciosamente y/o aclarando la zona con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de la pomada de tacrolimus bajo oclusión. No se recomiendan los vendajes oclusivos.

Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos tras la aplicación, si éstas no están siendo tratadas.

Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras el tratamiento tópico son bajas, la pomada debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 tacrolimus disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La exposición sistémica tras la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es baja (< 1,0 ng/ml), y es improbable que se vea afectada por el uso concomitante de sustancias que se sabe, son inhibidores de CYP3A4. No obstante, no puede descartarse la posibilidad de interacciones, y debe tenerse precaución con la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

Población pediátrica

En niños de 2-11 años de edad, se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugada con proteína frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C. 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 (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en humanos.

Cellmune pomada no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que, tras la administración por vía sistémica, tacrolimus se excreta en la leche materna. Aunque los datos clínicos han demostrado que la exposición sistémica tras la aplicación de la pomada de tacrolimus es baja, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con la pomada de tacrolimus.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cellmune pomada no influye en la capacidad para conducir o utilizar máquinas, o es insignificante.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 50% de los pacientes experimentó algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve a moderada, y tendieron a resolverse en una semana tras el inicio del tratamiento. El eritema fue una reacción adversa frecuente. También se observaron frecuentemente, sensación de calor, dolor, parestesia y erupción en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) fue frecuente.

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

A continuación, se enumeran las reacciones adversas con presunta relación con el tratamiento, clasificadas por clase de órganos del sistema. 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.

Clasificación de órganos del sistema	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		Infección cutánea local con independencia de su etiología específica, que incluyen, pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simple, 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, Irritación cutánea [§]	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, Erupción en la zona de aplicación, Hipersensibilidad en la zona de aplicación [§]		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del medicamento* (ver sección 4.4)

* La reacción adversa se ha notificado durante la experiencia post-comercialización.

§ La reacción adversa se ha notificado durante el ensayo Fase III con Cellmune 1 mg/g pomada

Post-comercialización

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (es decir, linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas, y cánceres de piel, en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección 4.4).

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 aparecían más frecuentemente 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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, www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Éstas consisten en la monitorización de las constantes vitales y en la observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan ni la inducción del vómito ni el lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos dermatológicos, código ATC: D11AH01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, se desconoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.

Debido a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo que impide la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citocinas como GM-CSF, TNF- α e IFN- γ .

In vitro, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T en células de Langerhans aisladas de piel humana normal. También se ha demostrado que tacrolimus inhibe la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

En animales, la pomada de tacrolimus suprimió las reacciones inflamatorias en modelos experimentales y espontáneos de dermatitis semejantes a la dermatitis atópica humana. La pomada de tacrolimus no redujo el espesor de la piel y no produjo atrofia cutánea en animales.

En pacientes con dermatitis atópica, la mejoría de las lesiones de la piel durante el tratamiento con la pomada de tacrolimus se asoció con una expresión reducida del receptor Fc sobre las células de Langerhans, y con una reducción de su actividad hiperestimuladora frente a las células T. La pomada de tacrolimus no afecta a la síntesis de colágeno en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus en más de 18.500 pacientes tratados con la pomada del medicamento innovador de tacrolimus en ensayos clínicos de Fases I a III. En este documento se presentan los datos de los seis principales ensayos.

En un estudio de 6 meses, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se administró la pomada de tacrolimus 0,1% dos veces al día a adultos con dermatitis atópica de moderada a grave, y se comparó con una pauta basada en corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona al 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como el porcentaje de pacientes con una mejoría de al menos el 60% en el mEASI (Índice de Severidad y Área de Eccema modificado) entre el periodo basal y el mes 3. La tasa de respuesta (71,6%) en el grupo de tacrolimus 0,1% fue significativamente superior a la del grupo de tratamiento basado en corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabla 1). Las tasas de respuesta en el mes 6 fueron comparables con los resultados a 3 meses.

Tabla 1 Eficacia de la pomada del medicamento innovador 0,1% en comparación con la pauta de corticosteroides tópicos en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrolimus al 0,1% (N=487)
Tasa de respuesta de mejoría $\geq 60\%$ en mEASI (Variable principal de valoración)§§	50,8%	71,6%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	28,5%	47,7%

§ Pauta de corticosteroides tópicos = butirato de hidrocortisona 0,1% en tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona 1% en cara y cuello

§§ Valores superiores = mayor mejoría

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron parecidas en los dos grupos de tratamiento. La sensación de quemazón de la piel, herpes simple, intolerancia al alcohol (rubor facial o sensibilidad en la piel tras la ingesta de alcohol), hormigueo en la piel, hiperestesia, acné y dermatitis micótica se produjeron con más frecuencia en el grupo de tratamiento con tacrolimus. No se observaron cambios clínicamente relevantes en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el segundo estudio, niños de 2 a 15 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave recibieron tratamiento con dos aplicaciones al día de la pomada de tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promedio a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más eficaz ($p < 0,001$ para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% (Tabla 2).

Tabla 2 Eficacia de las pomadas del medicamento innovador en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% (N=185)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos

en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ningún grupo de tratamiento durante el ensayo clínico.

El propósito del tercer estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado fue la valoración de la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus al 0,03% aplicada una o dos veces al día en comparación con la administración de la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% dos veces al día en niños con dermatitis atópica de moderada a grave. La duración del tratamiento fue de un máximo de 3 semanas.

Tabla 3 Eficacia de las pomadas del medicamento innovador en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% Dos veces al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Una vez al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable principal de valoración)§	47,2%	70,0%	78,7%
Mejoría \geq 90% en la Evaluación Global por el Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona dos veces al día ($p < 0,001$ para ambas). El tratamiento con la pomada de tacrolimus 0,03% dos veces al día fue más eficaz que la administración una vez al día (Tabla 3). La incidencia de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ningún grupo de tratamiento durante el estudio.

En el cuarto ensayo, aproximadamente 800 pacientes (\geq 2 años de edad) recibieron la pomada de tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad, abierto, a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo evidencia de pérdida de eficacia durante todo el ensayo clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tendió a disminuir a medida que el ensayo progresaba, en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas pseudogripales (resfriado, resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón en la piel. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos y/o de duración más corta.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica de leve a grave en 524 pacientes en dos ensayos clínicos Fase III, multicéntricos, de diseño similar, uno en pacientes adultos (≥ 16 años) y otro en pacientes pediátricos (2-15 años). En ambos estudios los pacientes con la enfermedad activa entraron en un periodo abierto (OLP) durante el que se trataron sus lesiones con la pomada de tacrolimus dos veces al día hasta que su mejoría alcanzó una puntuación predefinida (Evaluación Global del Investigador [IGA] ≤ 2 , es decir, desaparición, casi desaparición o enfermedad leve) durante un máximo de 6 semanas. A continuación, los pacientes entraron en un periodo de control de la enfermedad doble ciego (DCP) durante un máximo de 12 meses. Los pacientes se aleatorizaron para recibir la pomada de tacrolimus (adultos 0,1%; niños 0,03%) o el excipiente, una vez al día dos veces a la semana, los lunes y jueves. Si se producía una exacerbación de la enfermedad, los pacientes eran tratados con la pomada de tacrolimus en abierto dos veces al día durante un máximo de 6 semanas hasta que el índice IGA volvía a ser ≤ 2 .

La variable principal en ambos estudios fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que precisaron de una “intervención terapéutica sustancial” durante el periodo DCP, definiendo una exacerbación como un índice IGA de 3-5 (es decir, enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios demostraron un beneficio significativo con el tratamiento con la pomada de tacrolimus dos veces a la semana con respecto a las variables primaria y secundarias claves durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica de leve a grave. En un subanálisis del grupo de población de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). En estos estudios no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado con anterioridad.

Tabla 4 Eficacia (subpoblación de moderada a grave) de las pomadas del medicamento innovador en comparación con el excipiente)

	Adultos, ≥ 16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrolimus 0,1% Dos veces a la semana (N=80)	Excipiente Dos veces a la semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Dos veces a la semana (N=78)	Excipiente Dos veces a la semana (N=75)
Mediana del nº de DEs que precisaron una intervención sustancial ajustada al tiempo en riesgo (% de pacientes sin DE que precisaron una intervención sustancial)	1,0 (48,8%)	5,3% (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE que precisó una intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días

Mediana del número de DEs ajustados al tiempo en riesgo (% de pacientes sin ningún periodo DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE	123 días	14 días	146 días	17 días
Media (DS) del porcentaje de días de tratamiento de la DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbación de la enfermedad.

P<0,001 a favor de la pomada de tacrolimus 0,1% (adultos) y 0,03% (niños) para las variables primaria y secundarias clave.

Se realizó un ensayo de 7 meses de duración, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos en pacientes pediátricos (2-11 años) con dermatitis atópica de moderada a grave.

En uno de los brazos, los pacientes recibieron la pomada de tacrolimus al 0,03% (n=121) dos veces al día durante 3 semanas, y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo del comparador los pacientes recibieron una pomada de acetato de hidrocortisona (AH) al 1% en cabeza y cuello, y una pomada de butirato de hidrocortisona al 0,1% (n=111) en tronco y extremidades dos veces al día durante 2 semanas, y a continuación, AH dos veces al día en todas las áreas afectadas. Durante este periodo todos los pacientes y sujetos del grupo control (n=44) recibieron una inmunización primaria y una re-exposición con una vacuna conjugada con proteína frente a Neisseria meningitidis del serogrupo C.

La variable principal de este estudio fue la tasa de respuesta a la vacunación, definida como el porcentaje de pacientes con un título de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) ≥ 8 en la visita de la semana 5. El análisis de la tasa de respuesta en la semana 5 mostró equivalencia entre los grupos de tratamiento (hidrocortisona 98,3%, pomada de tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.

La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

Datos de eficacia clínica y seguridad de Cellmune 1 mg/g pomada

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, de asignación paralela, multicéntrico, de equivalencia terapéutica, se incluyeron 650 pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. La duración del tratamiento fue de 6 semanas. Se aleatorizaron un total de 650 pacientes en la proporción 2:2:1 para Cellmune 1 mg/g pomada, la pomada del medicamento innovador de tacrolimus al 0,1 % o placebo [excipiente (pomada base)]. A los pacientes se les administró uno de los productos del estudio dos veces al día durante 6 semanas, en la proporción 2:2:1. El brazo de tratamiento se determinó según el calendario de aleatorización. Los pacientes acudieron a la visita en 9 ocasiones diferentes para realizar la evaluación comparativa de la seguridad y eficacia.

Se utilizó a los pacientes incluidos en las poblaciones por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT) para la evaluación de todas las variables primaria y secundarias. De los 650 pacientes, 547 se

calificaron para el grupo PP y 630 para el grupo ITT. La variable primaria se definió como el cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo para los grupos PP e ITT.

Tabla 5 Puntuación EASI promedio para el grupo PP:

Parámetro	Cellmune 1 mg/g pomada (N=220)	Pomada del medicamento innovador al 0.1 % (N=224)	Placebo (N=103)
Puntuación total EASI promedio (SD) en el periodo basal	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Puntuación total EASI promedio (SD) al final del tratamiento (semana 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Cambio absoluto desde el periodo basal hasta el final del tratamiento en la puntuación total EASI	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabla 6 Puntuación EASI promedio para el grupo ITT:

Parámetro	Cellmune 1 mg/g pomada (N=253)	Pomada del medicamento innovador al 0.1 % (N=251)	Placebo (N=126)
Puntuación total EASI promedio (SD) en el periodo basal	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Puntuación total EASI promedio (SD) al final del tratamiento (semana 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Cambio absoluto desde la situación basal hasta el final del tratamiento en la puntuación total EASI	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabla 7 Eficacia de Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en la semana 6

Parámetros	Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con la pomada del medicamento innovador al 0,1 % dos veces al día
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo basal para el grupo PP	-2,23 % (95 % CI: -8,60 % a 4,13 %) (N=547)
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo basal para el grupo ITT	-3,52 % (95 % CI: -11,01 % a 3,97 %) (N=630)

El 95% del CI para la diferencia en el cambio del porcentaje promedio de la puntuación total EASI desde el periodo basal para el producto analizado frente al producto innovador en el grupo PP está dentro del límite pre-especificado (-15,00 %, 15,00 %) para la equivalencia terapéutica.

Tabla 8 Eficacia de Cellmune 1 mg/g pomada y de la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo a la semana 6

Parámetros	Cellmune 1 mg/g pomada dos veces al día	Pomada del medicamento innovador al 0,1 % dos veces al día
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI para el grupo PP en comparación con placebo	28,46 % (97,5 % CI: 19,62 % to 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 % CI: 21,88 % to 39,51 %) (N=547)
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI para el grupo ITT en comparación con placebo	35,26 % (97,5 % CI: 25,12 % to 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % CI: 28,62 % to 48,95 %) (N=630)

El límite inferior del 97,5 % CI para la diferencia en el cambio del porcentaje promedio en la puntuación total EASI desde el periodo basal para Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con placebo, y para la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo es superior a 0 para el grupo PP, lo que demuestra la superioridad de Cellmune 1 mg/g pomada y de la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo.

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento con la pomada de tacrolimus. Los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente fueron dolor en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación, prurito, sensación de quemazón en la piel, hipersensibilidad en la zona de aplicación, irritación de la piel, pápulas en la zona de aplicación, calor en la zona de aplicación y dermatitis atópica. No hubo cambios clínicamente relevantes ni en los valores de laboratorio ni en las constantes vitales en todos los grupos de tratamiento durante el estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus en la circulación sistémica tras la administración tópica son bajas y, cuando se pueden medir, transitorias.

Absorción

Los datos en humanos sanos indican que la exposición sistémica a tacrolimus es baja o nula tras la aplicación tópica única o repetida de la pomada de tacrolimus.

La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con aplicación única o repetida de la pomada de tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con la pomada de tacrolimus (0,03%), presentaron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando se observó, las concentraciones sanguíneas que excedieron de 1,0 ng/ml, fueron transitorias. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento. Sin embargo, a medida que la piel se cura, disminuyen la extensión y el grado de absorción tópica de tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de la pomada de tacrolimus es aproximadamente 30 veces inferior a la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. Se desconoce la concentración sanguínea mínima de tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.

No hubo evidencia de acumulación sistémica de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados con la pomada de tacrolimus durante periodos prolongados (hasta 1 año).

Distribución

Como la exposición sistémica con la pomada de tacrolimus es baja, se considera que la elevada

unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de relevancia clínica.

Tras la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, tacrolimus se libera selectivamente en la piel con una difusión mínima en la circulación sistémica.

Biotransformación

No se detectó metabolismo de tacrolimus en la piel humana. El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha demostrado que tacrolimus tiene un aclaramiento bajo. El aclaramiento total medio corporal es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con medicamentos que son potentes inhibidores de CYP3A4.

Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica

La farmacocinética de tacrolimus tras la aplicación tópica es similar a la notificada en adultos, con una exposición sistémica mínima y sin evidencia de acumulación (ver más arriba).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida y tolerancia local

La administración tópica repetida de la pomada de tacrolimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y cerdos micropig se asoció a ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas. El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrolimus indujo toxicidad sistémica, incluyendo alteraciones de los riñones, páncreas, ojos y sistema nervioso. Dichas alteraciones fueron causadas por la intensa exposición sistémica de los roedores, como consecuencia de la gran absorción transdérmica de tacrolimus. La única alteración sistémica observada en cerdos micropig tratados con dosis altas de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras. Se demostró que los conejos eran especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrolimus, observándose efectos cardiotoxicos reversibles.

Mutagénesis

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* no han indicado potencial genotóxico de tacrolimus.

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y en ratas (24 meses) no revelaron potencial carcinogénico de tacrolimus.

En un estudio de carcinogénesis dérmica de 24 meses de duración, realizado con la pomada al 0,1% en ratones, no se observaron tumores en la piel. En el mismo estudio se detectó un aumento de la incidencia de linfoma en asociación con una exposición sistémica elevada.

En un estudio de fotocarcinogénesis, se trataron crónicamente ratones lampiños albinos con la pomada de tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. No está claro si el efecto de tacrolimus se debe a la inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede descartar completamente el riesgo en humanos, ya que se desconoce el potencial de inmunosupresión local con el uso a largo plazo de la pomada de tacrolimus.

Toxicidad en la reproducción

Se observó toxicidad embrio/fetal en ratas y conejos, pero sólo con dosis que provocaron una toxicidad significativa en las madres. En ratas macho se observó una reducción de la función espermática tras la administración de dosis altas de tacrolimus por vía subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanca blanda
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera blanca de abejas
Parafina dura

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tubo sin abrir: 3 años.
Tras la primera apertura: 90 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado de aluminio con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, con tapón de rosca de polipropileno de color blanco.

Tamaños de envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Ctra. Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017

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