

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tacgalen 1 mg/ml emulsión cutánea

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de emulsión cutánea contiene 1 mg de tacrolimus (como monohidrato de tacrolimus).

Excipiente con efecto conocido

200 mg de 1,2-Pentanodiol /ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión cutánea

Líquido amarillento claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tacgalen está indicado en adultos para el tratamiento a corto plazo de la psoriasis leve a moderada del cuero cabelludo (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tacgalen debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis.

Posología

Las áreas afectadas del cuero cabelludo deben tratarse con tacrolimus durante 8 semanas, dos veces al día (mañana y noche) con un intervalo de 12 horas entre las dos dosis (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas mayores. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha demostrado la necesidad de ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tacgalen en niños y adolescentes de hasta 18 años con psoriasis del cuero cabelludo.

Forma de administración

Este medicamento se aplica como una capa delgada en las áreas afectadas del cuero cabelludo.

El frasco debe agitarse antes de su uso.

La emulsión se aplica directamente con el gotero y, después, se extiende con la yema del dedo o, si es necesario, se aplica en la yema del dedo y, a continuación, se extiende sobre las áreas afectadas del cuero cabelludo. Debe evitarse el contacto con la cara. No se debe aplicar bajo oclusión porque esta forma de

administración no se ha estudiado en pacientes (ver sección 4.4). Los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar y se debe evitar el uso de luz ultravioleta (UV) de un solárium o el tratamiento con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA) durante el uso de este medicamento (ver sección 5.3). Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre los métodos de protección solar adecuados, como reducir al mínimo el tiempo de exposición al sol, utilizar un producto de protección solar y cubrirse la piel con ropa adecuada. Tacrolimus no debe aplicarse a lesiones que se consideren potencialmente malignas o premalignas. El médico debe revisar la aparición de cualquier cambio nuevo diferente de las lesiones psoriásicas previas en el área tratada.

No se recomienda el uso de la emulsión cutánea de tacrolimus en pacientes con un defecto de la barrera cutánea, como el síndrome de Netherton, la ictiosis lamelar, la eritrodermia generalizada o la enfermedad de injerto cutáneo contra huésped. Estas afecciones cutáneas pueden aumentar la absorción sistémica del tacrolimus. Tras la comercialización, se han notificado casos de aumento de la concentración de tacrolimus en sangre en estas afecciones. Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas ni en pacientes que estén recibiendo un tratamiento que cause inmunosupresión.

Tacgalen contiene el principio activo tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina. En los pacientes trasplantados, la exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa tras la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y neoplasias cutáneas malignas. No se ha encontrado que los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo tratados con Tacgalen tengan niveles sistémicos significativos de tacrolimus y se desconoce el papel de la inmunosupresión local. Según los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia con otras formulaciones tópicas de tacrolimus, no se ha confirmado la relación entre el tratamiento con tacrolimus y la aparición de neoplasias malignas, pero no se pueden extraer conclusiones definitivas. Se recomienda utilizar la emulsión cutánea de tacrolimus con la frecuencia más baja durante el menor tiempo necesario, según lo determine la evaluación del estado clínico por parte del médico (ver sección 4.2).

Limitaciones de los datos clínicos en la psoriasis

No hay datos clínicos sobre el tratamiento con este medicamento más allá de las 8 semanas.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre:

- durabilidad de la remisión/respuesta,
- recaída y rebote tras el final del tratamiento de 8 semanas,
- eficacia de los ciclos de tratamiento repetidos.

En los ensayos clínicos con otras formulaciones tópicas de tacrolimus se notificó con poca frecuencia (0.8%) linfadenopatía. La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, vías respiratorias, dientes) y se resolvieron con el tratamiento antibiótico adecuado. La linfadenopatía presente al inicio del tratamiento debe investigarse y mantenerse en revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar la etiología de la linfadenopatía. En ausencia de una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Tacgalen. Los pacientes que desarrollen linfadenopatía durante el tratamiento deben ser monitoreados para garantizar que la linfadenopatía se resuelva.

Los pacientes con psoriasis están predispuestos a las infecciones cutáneas superficiales. No se ha evaluado la eficacia y la seguridad del tacrolimus en el tratamiento de la psoriasis clínicamente infectada. Antes de

iniciar el tratamiento con este medicamento se deben eliminar las infecciones clínicas en los sitios de tratamiento. El tratamiento con tacrolimus se asocia a un aumento del riesgo de foliculitis e infecciones herpéticas (dermatitis por herpes simple [eccema herpético], herpes simple [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección 4.8). En presencia de estas infecciones, se debe evaluar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios asociados con el uso de este medicamento.

Los emolientes no deben aplicarse en la misma área durante las 2 horas siguientes a la aplicación de tacrolimus. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No hay experiencia con el uso concomitante de esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores.

Se debe tener cuidado de evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas. Si se aplica accidentalmente en estas áreas, la emulsión cutánea debe limpiarse a fondo y enjuagarse intensamente con agua.

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

Como con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación. Límpiense las manos con una toalla de papel antes de lavarse las manos. La toalla de papel debe desecharse con los residuos restantes.

El tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado y, aunque las concentraciones en sangre son insignificantes tras el tratamiento tópico, la emulsión cutánea debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Advertencias sobre excipientes

Tacgalen contiene 1,2-Pentanodiol como excipiente, que puede causar irritación ocular si la emulsión cutánea entra accidentalmente en contacto con los ojos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas tópicas con la emulsión cutánea de tacrolimus.

El tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no existe la posibilidad de que se produzcan interacciones percutáneas que puedan afectar al metabolismo del tacrolimus.

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 hepático (CYP3A). La exposición sistémica por la aplicación tópica de la emulsión cutánea de tacrolimus es baja (< 1.0 ng/ml) y es poco probable que se vea afectado por el uso concomitante de sustancias conocidas como inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones y la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) en pacientes con enfermedad generalizada y/o eritrodérmica debe realizarse con precaución.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de la emulsión cutánea de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Este medicamento no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del tacrolimus en la fertilidad humana.

En estudios en animales con administración sistémica de tacrolimus, se observó un efecto negativo en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La relevancia para los seres humanos es insignificante debido a la baja exposición sistémica derivada de la aplicación de la emulsión cutánea de tacrolimus.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En estudios clínicos con formulaciones de tacrolimus, la tasa de pacientes con efectos adversos de irritación de la piel fue del 50%. En el estudio clínico con Tacgalen, aproximadamente el 20% de los pacientes experimentaron algún tipo de reacción adversa de irritación cutánea en el lugar de la aplicación. La sensación de ardor y el prurito fueron frecuentes, por lo general de intensidad leve a moderada, y tendieron a desaparecer una o dos semanas después de iniciar el tratamiento. El eritema fue una reacción adversa frecuente de irritación de la piel. También se observó con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en el sitio de aplicación. La intolerancia al alcohol (enrojecimiento facial o irritación de la piel después del consumo de una bebida alcohólica) era frecuente.

En el estudio de Tacgalen, se observaron además 2 casos de alopecia difusa.

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

Las reacciones adversas que se sospecha están relacionadas con el tratamiento se enumeran a continuación por sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de la gravedad.

Clase de sistema y órgano	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Infección cutánea local independientemente de la etiología específica, que incluye, entre otras, eccema herpético, foliculitis, herpes simple, infección por el virus del herpes, erupción variceliforme de Kaposi*		Infección por herpes oftálmico*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Intolerancia al alcohol (enrojecimiento facial o irritación de la piel después del consumo de una bebida alcohólica)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de		

Clase de sistema y órgano	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
		ardor)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, alopecia difusa	Acné*	Rosácea*, lentigo*
Trastornos generales y de condiciones del sitio de administración	Ardor en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación	Calor en el lugar de aplicación, eritema en el lugar de aplicación, dolor en el lugar de aplicación, irritación en el lugar de aplicación, parestesia en el lugar de aplicación erupción en el lugar de aplicación		Edema en el sitio de aplicación*
Investigaciones				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

*La reacción adversa se notificó durante la experiencia post comercialización

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

La sobredosis tras la administración tópica es poco probable y se limita a una alteración grave de la barrera cutánea o a la aplicación con oclusión. Si se excede significativamente la dosis recomendada, la emulsión debe eliminarse de la piel con papel absorbente. El papel absorbente debe desecharse con los residuos restantes.

Si se ingiere, las medidas generales de apoyo pueden ser apropiadas. Estos pueden incluir la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides
Código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El tacrolimus se une a un receptor intracelular específico, una inmunofilina denominada proteína de unión a la FK506 (FKBP), que inhibe la actividad de una fosfatasa (calcineurina) y, en última instancia, provoca una inhibición de la transcripción del gen de la interleucina-2 (IL-2), lo que resulta en la supresión de la respuesta de los linfocitos T.

Mediante su unión a la FKBP12, el tacrolimus inhibe las vías de transducción de señales dependientes del calcio en las células T, impidiendo así la transcripción y síntesis de diferentes interleucinas, como la IL-23

y la IL-17, y otras citocinas como el GM-CSF, el TNF- α y el IFN-gamma. La vía inflamatoria de la IL-23/IL-17 se evaluó como fundamental para la patogénesis de la psoriasis.

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

Las placas en la piel psoriásica representan una gran barrera para la penetración de los fármacos. Tacgalen es una microemulsión que utiliza un transportador hidrófilo del tacrolimus para mejorar la penetración de la piel a través del espeso estrato córneo de las placas psoriásicas para llegar a los linfocitos que residen en la dermis.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Tacgalen se evaluó en un estudio de fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos con psoriasis del cuero cabelludo de leve a grave (s-IGA 2-4). Los pacientes aplicaron una capa delgada de Tacgalen o un placebo en las áreas afectadas dos veces al día. Tras 8 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos que alcanzaron un s-IGA 0-1 fue del 28,6% (IC del 95%: [17,42, 39,73]) en el grupo de Tacgalen (N = 63) y del 12,7% (IC del 95%: [4,48, 20,92]) en el grupo de placebo (N = 63). La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento. El efecto adverso más frecuente fue el prurito.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Los datos de un estudio farmacocinético incluido en el estudio de fase III (ver sección 5.1) indican que hay poca o ninguna exposición sistémica al tacrolimus tras la aplicación tópica única o repetida de la emulsión cutánea de tacrolimus. Las concentraciones de tacrolimus fueron de <1 ng/ml para todas las muestras de sangre analizadas.

Las concentraciones mínimas objetivo para la inmunosupresión sistémica del tacrolimus oral son de 5 a 20 ng/ml en los pacientes trasplantados. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con la aplicación única o repetida de pomada de tacrolimus (0,03-0,1%) y los lactantes de 5 meses tratados con pomada de tacrolimus (0,03%) presentaron concentraciones sanguíneas de < 1,0 ng/ml. Cuando se observaron, las concentraciones en sangre superiores a 1,0 ng/ml fueron transitorias. La exposición sistémica aumenta con el aumento de las áreas de tratamiento. Sin embargo, tanto el grado como la velocidad de absorción tópica del tacrolimus disminuyen a medida que la piel se cura. Tanto en adultos como en niños con un promedio del 50% de la superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, el AUC) al tacrolimus por la pomada de tacrolimus es aproximadamente 30 veces menor que la observada con las dosis inmunosupresoras orales en pacientes con trasplante de riñón e hígado. No se conoce la concentración sanguínea más baja de tacrolimus en la que pueden observarse efectos sistémicos.

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

Distribución

Como la exposición sistémica es baja con la emulsión cutánea de tacrolimus, se considera que la alta unión del tacrolimus (>98,8%) a las proteínas plasmáticas no es clínicamente relevante.

Tras la aplicación tópica de la emulsión cutánea de tacrolimus, el tacrolimus se administra selectivamente a la piel con una difusión mínima en la circulación sistémica.

Biotransformación

No se detectó el metabolismo del tacrolimus en la piel humana. El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado a través del CYP3A4 y 3A5.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha demostrado que el tacrolimus tiene una tasa de eliminación baja. El aclaramiento corporal total promedio es de aproximadamente 2,25 l/h. El aclaramiento hepático del tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en sujetos con insuficiencia hepática grave o en sujetos que reciben tratamiento conjunto con fármacos que son potentes inhibidores del CYP3A4 y 3A5.

Tras la aplicación tópica repetida de la pomada de tacrolimus, se estimó que la vida media del tacrolimus era de 75 horas para los adultos y 65 horas para los niños.

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas y tolerancia local

No se encontró ninguna indicación de un efecto activo vascular o irritante de la emulsión cutánea de tacrolimus en la membrana corioalantoidea de la prueba del huevo de gallina.

La administración tópica repetida de pomada de tacrolimus (otra formulación tópica de tacrolimus) o vehículo de pomada a ratas, conejos y microcerdos se asoció con cambios dérmicos leves, como eritema, edema y pápulas. El tratamiento tópico a largo plazo de ratas con tacrolimus produjo toxicidad sistémica, incluidas alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Los cambios se debieron a la alta exposición sistémica de los roedores como resultado de la alta absorción transdérmica del tacrolimus. El único cambio sistémico observado en los microcerdos a altas concentraciones de pomada (3%) fue un aumento de peso corporal ligeramente inferior en las hembras. Se ha demostrado que los conejos son especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrolimus, observándose efectos cardiotóxicos reversibles.

Mutagenicidad

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* no indicaron un potencial genotóxico del tacrolimus.

Carcinogenicidad

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

En un estudio de carcinogenicidad dérmica de 24 meses realizado en ratones con una pomada al 0,1%, no se observaron tumores cutáneos. En el mismo estudio, se detectó un aumento de la incidencia de linfoma asociado a una alta exposición sistémica.

En un estudio de fotocarcinogenicidad, ratones albinos sin pelo fueron tratados de forma crónica con pomada de tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con pomada de tacrolimus mostraron una reducción estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta el desarrollo del tumor cutáneo (carcinoma de células escamosas) y un aumento del número de tumores. Este efecto se produjo en las concentraciones más altas del 0,3% y el 1%. Actualmente se desconoce su relevancia para los seres humanos. No está claro si el efecto del tacrolimus se debe a la inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede descartar por completo el riesgo para los seres humanos, ya que se desconoce la posibilidad de inmunosupresión local con el uso prolongado de tacrolimus tópico.

Toxicidad para la reproducción

Se observó toxicidad embrionaria y fetal en ratas y conejos, pero solo a dosis que causaron una toxicidad significativa en las madres. Se observó una reducción de la función espermática en ratas macho a dosis subcutáneas altas de tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80
Macrogol lauril éter
Miristato de isopropilo
1,2-Pentanodiol
Agua purificada
Ácido tartárico (E 334)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la primera apertura: hasta 5 semanas, si se conserva por debajo de 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para conocer las condiciones de conservación después de abrir el medicamento por primera vez, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad (PEBD) equipado con un gotero de PEBD y cerrado con un tapón de rosca de polietileno de alta densidad.

Tamaños de envases: 30 ml y 60 ml de emulsión cutánea

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Galenicum Derma, S.L.

Crta. N-1, Km 36
28750 San Agustín del Guadalix (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89231
[

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

Enero 2024
[]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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/>)