

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Takrozem 1 mg/g pomada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por 1 g de pomada:

Tacrólimus monohidrato.....1,022 mg

Correspondiente a tacrólimus.....1,0 mg

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

Takrozem está indicado 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 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 o más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrólimus pomada 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 Takrozem debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Tacrólimus se presenta en dos dosis, tacrólimus 0.3 mg/g y tacrólimus 1 mg/g pomada.

##### Posología

##### Tratamiento de brotes

Takrozem 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 Takrozem debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Takrozem pomada 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 Takrozem 1 mg/g dos veces al día y continuarse hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Takrozem 1 mg/g dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de tacrólimus 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 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*

En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar tacrólimus 0,3 mg/g pomada.

Takrozem pomada 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 tacrólimus pomada 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 (16 años de edad y mayores) deben utilizar Takrozem 1 mg/g pomada. Takrozem pomada 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 Takrozem.

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 (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 se debe utilizar tacrólimus 0,3 mg/g pomada.

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

#### Forma de administración

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

Se recomienda a los pacientes no bañarse, ducharse o nadar inmediatamente después de aplicar la pomada; el agua puede eliminar el medicamento.

### **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**

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solarium, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Takrozem (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. Takrozem pomada no debe ser aplicado 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 empleo de tacrólimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, 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 tacrólimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrólimus en sangre en estas enfermedades. Takrozem 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 Takrozem 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, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Takrozem 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 Takrozem en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Takrozem contiene tacrólimus 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 seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina.

No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrólimus que presenten niveles significativos de tacrólimus 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 tacrólimus pomada y la aparición de tumores malignos.

Se recomienda utilizar tacrólimus pomada 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 (ver sección 4.2).

La linfadenopatía 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. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. tacrólimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Takrozem y que desarrollan una linfadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Takrozem.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de tacrólimus pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Takrozem pomada, se deben eliminar 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 Takrozem puede estar asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales 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 se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Takrozem.

No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y en las 2 horas siguientes a la aplicación de Takrozem 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.

Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de tacrólimus pomada 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.

Tacrólimus 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 la pomada (ver sección 5.2).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción entre la pomada de tacrólimus y otros medicamentos administrados por vía tópica.

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

Tacrólimus que se absorbe y pasa al organismo 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 tacrólimus 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 eritrodérmica y/o diseminada.

#### Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado 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 (ver sección 5.1).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

Takrozem pomada 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 tacrólimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrólimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con tacrólimus pomada.

#### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. 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 a moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. El eritema fue una reacción adversa frecuente de irritación cutánea. 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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000,$ $< 1/100$	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: 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 <sup>s</sup>	Acné*	Rosácea* Léntigo*
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 Hipersensibilidad en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*

Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)
-------------------------------	--	--	--	--

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

§ Reacción adversa notificada durante el ensayo clínico de fase III de Takrozem 1 mg/g pomada.

### 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 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).

### 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**

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 de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos 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 tacrólimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.

Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrólimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo cual impide la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citocinas como GM-CSF, TNF- $\alpha$  y IFN- $\gamma$ .

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

En animales, la pomada de tacrólimus ha suprimido las reacciones inflamatorias en modelos experimentales y espontáneos de dermatitis semejantes a la dermatitis atópica humana. La pomada de tacrólimus 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 pomada de tacrólimus 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 tacrólimus no afecta a la síntesis de colágeno en seres humanos.

### Eficacia clínica y seguridad

Se valoró la eficacia y seguridad de tacrólimus pomada en más de 18.500 pacientes tratados con pomadas, de la molécula original de tacrólimus en estudios clínicos Fase I a III. Se presentan en este documento los datos de los seis principales estudios.

En un estudio de 6 meses, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se administró pomada de tacrólimus 1 mg/g dos veces al día a adultos con dermatitis atópica 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 primaria fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como la proporción 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 tacrólimus 1 mg/g fue significativamente superior que en el 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 original 0,1% en comparación con corticoesteroides tópicos en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrólimus al 0,1% (N=487)
Tasa de mejora de $\geq 60\%$ en mEASI (Variable primaria)§§	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, la infección por herpes simple, intolerancia al alcohol (rubor facial o sensibilidad en la piel después de la toma de alcohol), hormigueo en la piel, hiperestesia, acné y dermatitis micótica se produjeron con más frecuencia en el grupo de tratamiento con tacrólimus. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o 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 moderada a grave recibieron tratamiento con dos aplicaciones al día de pomada de tacrólimus al 0,03%, pomada de tacrólimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable primaria fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrólimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más efectiva ( $p < 0,001$  para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% (Tabla 2).

Tabla 2 - Eficacia de las pomadas originales en comparación con acetato de hidrocortisona al 1% pomada en la semana 3

	Acetato de	Tacrólimus	Tacrólimus
--	------------	------------	------------



	hidrocortisona al 1% (N=185)	0,03% (N=189)	0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable primaria)§	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 tacrólimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrólimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio clínico.

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

Tabla 3 – Eficacia de las pomadas originales en comparación con acetato de hidrocortisona al 1% pomada en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% Dos veces al día (N=207)	Tacrólimus al 0,03% Una vez al día (N=207)	Tacrólimus al 0,03% Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable primaria)§	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 primaria 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 tacrólimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día comparado con la pomada de acetato de hidrocortisona dos veces al día ( $p < 0,001$  para ambas). El tratamiento dos veces al día con pomada de tacrólimus al 0,03% fue más efectivo que la administración una vez al día (Tabla 3). La incidencia de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrólimus que en el grupo de hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el cuarto estudio, aproximadamente 800 pacientes ( $\geq$  2 años de edad) recibieron pomada de tacrólimus 1 mg/g 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 pruebas de

pérdida de eficacia durante todo el estudio clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tuvo tendencia a disminuir a medida que el estudio progresaba en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas seudogripales (resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos o de duración más reducida.

Se evaluó la eficacia y seguridad de tacrólimus pomada en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica leve a grave en 524 pacientes en dos ensayos clínicos multicéntricos fase III de diseño similar, uno en pacientes adultos ( $\geq 16$  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 tacrólimus pomada dos veces al día hasta que su mejoría alcanzó una puntuación predefinida (Evaluación Global del Investigador [IGA]  $\leq 2$  es decir, desaparición, casi desaparición ó 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 tacrólimus pomada (adultos 0,1%; niños 0,03%) ó vehículo, una vez al día dos veces a la semana los lunes y jueves. Si se produce una exacerbación de la enfermedad, se tratará a los pacientes con tacrólimus pomada en abierto dos veces al día durante un máximo de 6 semanas hasta que el índice IGA vuelva a ser  $\leq 2$ .

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 (por ej. enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó de más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios mostraron un beneficio significativo con el tratamiento con tacrólimus dos veces a la semana con respecto a las variables primaria y secundarias clave durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica leve a grave. En un subanálisis del grupo de población de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). En estos estudios no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran descrito con anterioridad.

Tabla 4 - Eficacia (subpoblación moderada a grave) de las pomadas originales en comparación con vehículo

	Adultos, $\geq 16$ años		Niños, 2-15 años	
	Tacrolimus 0,1% Dos veces a la semana (N=80)	Vehículo Dos veces a la semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Dos veces a la semana (N=78)	Vehículo Dos veces a la semana (N=75)
Mediana del nº de DEs que precisan una intervención sustancial por tiempo al riesgo (% de pacientes sin DE que precisan de 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 precisa intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días
Mediana del número de DEs ajustados por tiempo al 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 tacrólimus pomada 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 tacrólimus 0,03% pomada (n=121) dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo 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 reexposición con una vacuna conjugado con proteína frente a la *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)  $\geq 8$  en la visita de la semana 5. El análisis de la tasa de respuesta en la semana 5 mostró una equivalencia entre los grupos de tratamiento (hidrocortisona 98,3%, pomada de tacrólimus 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 sobre eficacia clínica y seguridad de Takrozem 1 mg/g pomada*

Se llevó a cabo un ensayo de equivalencia terapéutica, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con tres grupos paralelos y multicéntrico, en el que participaron 650 pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave. La duración máxima del tratamiento fue de 6 semanas. Se aleatorizó un total de 650 pacientes a recibir, en una proporción de 2:2:1, respectivamente, Takrozem 1 mg/g pomada, el innovador tacrólimus 0,1 % pomada o placebo [vehículo (la base de la pomada)]. Los pacientes recibieron tratamiento con el producto asignado en el estudio (en la proporción de 2:2:1) 2 veces al día durante 6 semanas. Los grupos de tratamiento se asignaron mediante un programa de aleatorización. Los pacientes acudieron a la clínica en 9 ocasiones para someterse a una evaluación comparativa de la seguridad y eficacia.

La evaluación de todas las variables primarias y secundarias se realizó con los pacientes incluidos en las poblaciones por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT). De los 650 pacientes, 547 se consideraron adecuados para el análisis PP y 630, para el análisis ITT. La variable primaria se definió como la media de la variación porcentual respecto al momento basal (% CFB) en la puntuación total del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) en las poblaciones PP e ITT.

Tabla 5 Puntuación media de EASI para la población PP:

Parámetro	Takrozem 1 mg/g pomada (N=220)	Tacrólimus molécula original 0,1 % pomada (N=224)	Placebo (N=103)
Media (DS) de la puntuación total del EASI a nivel basal	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Media (DS) de la puntuación total del EASI al final del tratamiento (semana 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Cambio absoluto desde nivel basal hasta el final de tratamiento en la puntuación total del EASI	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabla 6 Puntuación media de EASI para la población ITT:

Parámetro	Takrozem 1 mg/g pomada (N=253)	Tacrólimus molécula original 0,1 % pomada (N=251)	Placebo (N=126)
Media (DS) de la puntuación total del EASI a nivel basal	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)

Media (DS) de la puntuación total del EASI al final del tratamiento (semana 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Cambio absoluto desde nivel basal hasta el final de tratamiento en la puntuación total del EASI	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabla 7: Eficacia de Takrozem 1 mg/g pomada frente a Tacrólimus molécula original 0.1% pomada en la semana 6

Parámetros	Takrozem 1 mg/g pomada frente a Tacrólimus molécula original 0,1 % pomada, 2 veces al día
Media del % CFB en la puntuación total del EASI para la población PP	- 2,23 % (IC del 95 %: - 8,60 % a 4,13 %) (N = 547)
Media del % CFB en la puntuación total del EASI para la población ITT	- 3,52 % (IC del 95 %: - 11,01 % a 3,97 %) (N = 630)

El IC del 95 % para la diferencia en la media de la variación porcentual de la puntuación total del EASI respecto al momento basal frente Tacrólimus molécula original para la población PP se encuentra dentro del límite preespecificado (-15,00 % a 15,00 %) para la equivalencia terapéutica.

Tabla 8: Eficacia de Takrozem 1 mg/g pomada y Tacrólimus molécula original 0.1% pomada en comparación con placebo en la semana 6

Parámetros	Takrozem 1 mg/g pomada 2 veces al día	Tacrólimus molécula original 0,1 % pomada 2 veces al día
Media del % CFB en la puntuación total del EASI para la población PP comparado con placebo	28,46 % (IC del 97,5 %: 19,62 % a 37,30 %) (N = 547)	30,70 % (IC del 97,5 %: 21,88 % a 39,51 %) (N = 547)
Media del % CFB en la puntuación total del EASI para la población ITT comparado con placebo	35,26 % (IC del 97,5 %: 25,12 % a 45,41 %) (N = 630)	38,78 % (IC del 97,5 %: 28,62 % a 48,95 %) (N = 630)

El límite inferior del IC del 97,5 % para la diferencia en la media de la variación porcentual del cambio en la puntuación total del EASI respecto al momento basal para Takrozem 1 mg/g pomada frente a placebo y Tacrólimus molécula original 0,1 % pomada frente a placebo es superior a 0 para la población PP, lo que demuestra la superioridad de Takrozem 1 mg/g pomada y el innovador 0,1 % pomada, comparados con placebo.

La incidencia y el tipo de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron similares en los 2 grupos de tratamiento con pomada de tacrólimus. Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron dolor en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación, sensación de quemazón en la piel, hipersensibilidad en la zona de aplicación, irritación cutánea, pápulas en la zona de aplicación, calor en la zona de aplicación y dermatitis atópica. No se observaron cambios clínicos relevantes en los parámetros analíticos ni en las constantes vitales en ninguno de los grupos de tratamiento a lo largo del estudio.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

Datos de seres humanos sanos indican que la exposición general a tacrólimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrólimus.

La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrólimus oral es de 5-20 ng/ml en pacientes sometidos a trasplante. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con aplicación única o múltiple de pomada de tacrólimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrólimus (0,03%), presentaron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando las concentraciones sanguíneas excedieron de 1,0 ng/ml, fueron pasajeras. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento. Sin embargo, a medida que la piel se cura, disminuye la extensión y el grado de absorción tópica de tacrólimus. 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 tacrólimus a partir de tacrólimus pomada es aproximadamente 30 veces menor a la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. No se conoce la mínima concentración sanguínea de tacrólimus a la que se pueden observar efectos sistémicos. No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrólimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrólimus.

### Distribución

Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrólimus, se considera que la íntima unión de tacrólimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.

Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrólimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

### Biotransformación

No se ha detectado metabolismo de tacrólimus en la piel humana. Tacrólimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

### Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrólimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrólimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.

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

### *Población pediátrica*

La farmacocinética de tacrólimus después de su 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 de dosis múltiples y tolerancia local

La administración tópica múltiple de pomada de tacrólimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y microcerdos produjo ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas.

El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrólimus indujo toxicidad general, a saber, alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones obedecieron a la intensa exposición general de los roedores, resultante de la gran absorción transdérmica de tacrólimus. La única alteración general observada en microcerdos tratados con grandes concentraciones de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras.

Se comprobó que los conejos eran especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrólimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

### Mutagénesis

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

### Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrólimus.

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

En un estudio de fotocarcinogénesis se trataron crónicamente ratones lampiños albinos con pomada de tacrólimus 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. Este efecto se produjo en las concentraciones más altas del 0,3% y el 1%. Actualmente se desconoce la relevancia en humanos. No está claro si el efecto de tacrólimus se debe a inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede excluir completamente el riesgo en humanos ya que se desconoce el potencial de inmunosupresión local con el uso a largo plazo de pomada de tacrólimus.

### Toxicidad para la reproducción

Se ha observado toxicidad embrio/fetal en ratas y conejos, pero solo con dosis que provocaron una toxicidad importante en las madres. En ratas macho se observó una reducción de la función espermiática después de la administración por vía subcutánea de dosis elevadas de tacrólimus.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Parafina, blanda blanca

Parafina, líquida

Carbonato de propileno

Cera de abejas blanca

Parafina dura

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Tubo sin abrir: 2 años

Tras la apertura del tubo: 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 interior de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco.

Tamaño del 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**

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.

C/ Ramón Trias Fargas, 7-11

08005 Barcelona - España

Teléfono: 93 483 30 00

Fax: 93 483 30 59

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

82701

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

Abril 2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2022