FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tacgalen 0,3 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de Tacgalen 0,3 mg/g pomada contiene 0,3 mg de tacrólimus como tacrólimus monohidrato (0,3 mg/g).

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

Tacgalen 0,3 mg/g pomada está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad.

Tratamiento de brotes

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

Niños (2 años de edad y mayores)
Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Tratamiento de mantenimiento

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2 Posología y forma de administración

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

Tacrólimus se presenta en dos concentraciones, tacrólimus 0,3 mg/g y tacrólimus 1 mg/g pomada.

Posología

Tratamiento de brotes

Tacrólimus 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 tacrólimus debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con tacrólimus 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 tacrólimus 1 mg/g dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con tacrólimus 1 mg/g dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Tacgalen 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
Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de tacrólimus 0,3 mg/g pomada.
Se debe iniciar el tratamiento aplicándolo dos veces al día durante un máximo de tres semanas.
Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión (ver sección 4.4).

Tacrólimus 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)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los pacientes adultos deben utilizar tacrólimus 1 mg/g pomada.
Tacrólimus 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 tacrólimus.

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
Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de tacrólimus 0,3 mg/g pomada.
Tacrólimuspomada 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 tacrólimus.
En niños, la revisión de su situación al cabo de 12 meses de tratamiento, debe incluir la suspensión del tratamiento para evaluar la necesidad de continuar con esta posología y valorar la evolución de la enfermedad.

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

Forma de administración

Tacrólimus pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Tacrólimus pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Tacrólimus pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido 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

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa tacrólimus pomada (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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Tacrólimus pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas. El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrólimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso 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. Tacrólimus no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

Población pediátrica
Se debe proceder con especial cautela al aplicar tacrólimus 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 Tacgalen 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 tacrólimus en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2). No se ha establecido el efecto del tratamiento con tacrólimus pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1).

Tacgalen 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 a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrólimus no se han encontrado 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 Tacgalen pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrólimus 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 linfoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8 %). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. La linfoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de tacrólimus pomada. Se debe vigilar a los pacientes que sufren linfoadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de tacrólimus pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con tacrólimus pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con tacrólimus está asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección 4.8). En

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de tacrólimus 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 con la pomada de tacrólimus.

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.

El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de 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.

<u>Población pediátrica</u>

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Tacrólimus 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 tacrólimus 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 o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes.

A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 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 ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100, <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación. Prurito en la zona de aplicación.	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación.		Edema en la zona de aplicación.
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 mg/g en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4 mg/g en niños y 6,3 mg/g en adultos).

Población pediátrica
La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas 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: Otras preparaciones dermatológicas, Agentes para la dermatitis, excluyendo corticosteroides, 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-α y IFN-γ.
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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 en más de 18.500 pacientes tratados con pomada 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 % 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 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 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 en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrólimus al 1 mg/g (N=487)
Tasa de mejora de ≥ 60 % en mEASI (Variable principal de valoración)§§	50,8 %	71,6 %
Mejoría ≥ 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 simplex, 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 0,3 mg/g, pomada de tacrólimus al 1 mg/g o pomada de acetato de hidrocortisona al 1 mg/g durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrólimus al 0,3 mg/g y al 1 mg/g es significativamente más efectiva (p<0,001 para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1 % (Tabla 2).

Tabla 2: Eficacia en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1 % (N=185)	Tacrólimus al 0,3 mg/g (N=189)	Tacrólimus al 1 mg/g (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Mejoría ≥ 90 mg/g 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 0,3 mg/g 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 en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1 % Dos veces al día (N=207)	Tacrólimus al 0,3 mg/g Una vez al día (N=207)	Tacrólimus al 0,3 mg/g Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable principal de valoración)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Mejoría ≥ 90 mg/g 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 tacrólimus 0,3 mg/g 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

con pomada de tacrólimus al 0,3 mg/g 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 (≥ 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 (≥ 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] ≤ 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 1 mg/g; niños 0,3 mg/g) 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 ≤ 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 tacróolimus 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)

	Adultos, ≥ 16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrólimus 1 mg/g Dos veces a la semana (N=80)	Vehículo Dos veces a la semana (N=73)	Tacrólimus 0,3 mg/g Dos veces a la semana (N=78)	Vehículo Dos veces a la semana (N=75)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Mediana del nº de DEs que precisan una intervención sustancial por tiempo al riesgo (mg/g de pacientes sin DE que precisan de una intervención sustancial)	1,0 (48,8 %)	5,3 mg/g (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 (mg/g 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 1 mg/g (adultos) y 0,3 mg/g (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 Tacgalen 0,3 mg/g 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) ≥ 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.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (0,3 - 1 mg/g), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrólimus (0,3 mg/g), 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 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 de 1 mg/g, 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 tacrólimus 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 en 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 espermática después de la administración por vía subcutánea de dosis elevadas de tacrólimus.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años
Después de la primera apertura, utilizar en un plazo de 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de alta densidad (HDPE), provisto de un precinto de aluminio y equipados con un tapón de rosca de polipropileno blanco.

Tamaños del envase:
1 tubo de 10 g o30 g.
Envase múltiple de 2 tubos, cada uno de 30 g..

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Galenicum Derma, S.L.U.
Ctra. N-1, km 36
28750 San Agustín del Guadalix (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.713

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026

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/)