

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

FOLLETO DE INFORMACIÓN ~~PARA EL~~ AL PROFESIONAL**PROALID[®]****Tacrolimus****Ungüento 0,03% y 0,1%****Vía Tópica****FÓRMULA:**Proalid[®] ungüento 0,03%

Cada gramo contiene:

Tacrolimus (como monohidrato) 0,30 mg

~~Excipientes: c.s.: Vaselina líquida, Vaselina sólida, Carbonato de propileno, Cera Blanca.~~**Excipientes c.s.: Parafina líquida, parafina amarilla suave, carbonato de propileno y cera blanca de abejas.**Proalid[®] ungüento 0,1%

Cada gramo contiene:

Tacrolimus (como monohidrato) 1,00 mg

~~Excipientes: c.s.: Vaselina líquida, Vaselina sólida, Carbonato de propileno, Cera Blanca.~~**Excipientes c.s.: Parafina líquida, parafina amarilla suave, carbonato de propileno y cera blanca de abejas.****INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

~~Indicado en~~ **Tacrolimús ungüento 0.03% para** niños mayores de 2 años y adultos **y Tacrolimús ungüento 0.1% para adultos, está indicado** para el tratamiento a corto plazo (agudo) y a largo plazo intermitente en los síntomas y signos de la dermatitis atópica leve, moderada y grave en los pacientes no inmunocomprometidos que no responda a los tratamientos convencionales.

Código ATC: D11AH01

Grupo terapéutico: Agentes para la dermatitis, excluyendo corticosteroides

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética: Tacrolimus ungüento 0.1% se absorbe posterior a su aplicación. Tacrolimus es metabolizado a nivel hepático por el citocromo P-450 3A4 isoenzima vía monodesmetilación, hidroxilación, dedemetilación o una combinación de los caminos de hidroxilación y monodesmetilación, con la mayoría de los metabolitos excretados en bilis. Aproximadamente 99% del tacrolimus circulante se une a la albúmina y al a-ácido glicoproteína.

Las concentraciones pico de tacrolimus circulantes oscilaron desde valores de detección de 0 hasta 20 ng/ml después de una o múltiples dosis del ungüento 0.1%; Tacrolimus no se acumula sistémicamente por aplicación tópica intermitente durante periodos superiores a un año.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del tacrolimus tópico. Comparando con los datos históricos de tacrolimus intravenoso, la biodisponibilidad de tacrolimus ungüento 0.01% reportada, en pacientes con dermatitis atópica, es inferior a 0.5 %. En adultos portadores de dermatitis atópica cuya superficie corporal afectada en promedio correspondió a 53%, la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

exposición del tacrolimus (por ejemplo, área bajo la curva [ABC]) fue aproximadamente 30 veces inferior a la observada en pacientes con trasplante renal y/o hepático, que recibieron tacrolimus vía oral. Se desconoce cuál es el nivel más bajo de tacrolimus tóxico circulante en sangre, con el cual se pueden observar efectos sistémicos.

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica asociada a una alteración inmunitaria. Se caracteriza por un exantema pruriginoso, una xerodermia y otra gama de lesiones que varían según la gravedad de la enfermedad: exantema y eritema en las lesiones agudas y engrosamiento cutáneo y liquenificación en las crónicas. Son frecuentes las sobreinfecciones virales, bacterianas o micóticas y en ocasiones son complicaciones graves.

La DA puede asociarse a otras enfermedades alérgicas como la rinitis, el asma y la conjuntivitis.

La valoración de la actividad de esta enfermedad es complicada por la morfología variable de las lesiones, lesiones con margen muy pobre y lesiones concurrentes de severidad variable. Además, la piel no involucrada no es completamente normal pero es variablemente seca y puede mostrar histológicamente espongiosis. Existe una falta de estandarización en las medidas de las valoraciones de estas características clínicas para determinar la severidad de la enfermedad.

Los esteroides tópicos y los emolientes son el tratamiento habitual de las lesiones agudas de la DA. El uso reiterado de los corticoides tópicos conlleva el riesgo de presentar efectos secundarios locales, como la atrofia cutánea, las estrías y efectos sistémicos. Tacrolimus tópico es el primero de los inmunomoduladores tópicos no esteroideos utilizado como tratamiento de la DA. Su mecanismo de acción se basa en la unión de una proteína citoplásmica, FKBP12. El complejo resultante (FK506) bloquea la actividad de la calcineurina, lo que evita que se active el factor nuclear de activación de los linfocitos T (NFAT).

Esta actividad inhibitoria suprime la transcripción de diferentes genes encargados de la síntesis de numerosas citocinas, como IL-2, por lo que aunque exista una señal de activación de una célula dendrítica, el linfocito T no se activa. Tacrolimus inhibe también la producción de IL-3, IL-4, IL-5, factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (INFg), citocinas importantes en la patogenia de la DA. Actúa sobre los síntomas de la DA por medio de sus efectos sobre las células presentadoras de antígeno epidérmicas, los eosinófilos, los mastocitos, los basófilos y los queratinocitos.

No existe actualmente una alternativa segura para la aplicación tópica de corticosteroides para el control de los episodios agudos de la dermatitis atópica. Aunque los corticosteroides tópicos son generalmente bien tolerados, comúnmente causan atrofia de la piel y con menos frecuencia causan hipopigmentación, infecciones secundarias y acné. La ciclosporina tópica ha sido investigada como un tratamiento alternativo de la dermatitis atópica y otras dermatosis, pero estos estudios han tenido poco éxito debido a la poca penetración del medicamento.

Tacrolimus (FK 506) es un inmunosupresor primario efectivo y bien tolerado usado en el trasplante de órganos. Aunque su mecanismo de acción es similar a la ciclosporina, su peso molecular es menor y su potencia para inhibir la activación de células T es de 10 a 100 veces mayor. Más aún aplicado tópicamente tacrolimus parece penetrar la piel lo suficiente para conseguir un efecto inmunosupresor local. Además inhibe la dermatitis alérgica por contacto inducida experimentalmente y estudios preliminares han sugerido que el medicamento es efectivo en el tratamiento de la dermatitis atópica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

CONTRAINDICACIONES

PROALID® Ungüento está contraindicado en:

- Pacientes con una historia de hipersensibilidad al tacrolimus o a cualquiera de los componentes de la formulación o moléculas afines.
- Pacientes con el Síndrome de Netherton, enfermedad hereditaria rara de la piel que se caracteriza por la presencia de una ictiosis generalmente del tipo linear circunfleja (cornificación en la capa superior de la piel), un eczema verdadero o dermatitis atópica y una tricorrexis o alteración del tallo del pelo.

PRECAUCIONES GENERALES

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de tacrolimus ungüento en el tratamiento de la dermatitis atópica con infecciones clínicas subyacentes, por lo cual, antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus ungüento deberán eliminarse las infecciones clínicas presentes en las áreas a tratar.

En los pacientes con dermatitis atópica existe una predisposición a las infecciones superficiales de la piel incluso el eccema herpético (erupción variceliforme de Kaposi); el tratamiento con tacrolimus ungüento puede asociarse con un incremento en el riesgo de presentar la infección viral con varicela zóster (viruela del pollo o herpes zóster), infección viral con herpes simple o eccema herpético. En presencia de las infecciones mencionadas, deben evaluarse los riesgos y beneficios asociados con el uso de tacrolimus ungüento.

El uso con tacrolimus ungüento puede causar síntomas locales como ardor en la piel (sensación de quemazón, pinchazos, dolor) o prurito. Los síntomas localizados son más frecuentes durante los primeros días de aplicación de tacrolimus ungüento y normalmente mejoran con la remisión de las lesiones ecematosas de la dermatitis atópica. Con tacrolimus ungüento 0.1%, 90% de los episodios de ardor en la piel duraron entre 2 minutos y 3 horas (15 minutos de duración media). Noventa por ciento de los episodios de prurito tuvieron una duración de 3 minutos a 10 horas.

No se ha comprobado la eficacia de tacrolimus en pacientes con eritrodermia generalizada (condición clínica también llamada dermatitis exfoliativa, caracterizada por una descamación extendida y que generalmente provoca prurito, piel enrojecida y caída del cabello), por lo que debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Los pacientes trasplantados que reciben una terapia inmunosupresora, como Tacrolimus sistémico, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Se debe considerar discontinuar el tratamiento de Tacrolimus tópico en caso de desarrollar una linfadenopatía sin una etiología clara o en presencia de una mononucleosis infecciosa aguda. Se debe evitar el contacto de este medicamento con los ojos y las mucosas. No se recomienda el uso de apósitos oclusivos en las zonas tratadas con Tacrolimus tópico.

Este medicamento, al ser aplicado en forma tópica, produce inmunosupresión cutánea intensa, lo cual es la razón de su eficacia terapéutica, pero puede también favorecer el desarrollo de tumores cutáneos; se han comunicado a nivel internacional algunos casos de tumores en pacientes que estaban recibiendo este medicamento u otro similar, fundamentalmente en adultos, pero también en algunos niños, siendo tumores cutáneos y linfomas los más notificados. Por lo anterior, el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

tratamiento con este medicamento debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la dermatitis atópica.

Precauciones específicas: En un comunicado emitido por la FDA en marzo del presente año se informó a los profesionales de la salud y pacientes acerca del riesgo potencial oncogénico de tacrolimus tópico tanto en niños y adultos. Esta información fue obtenida de los estudios realizados en animales de experimentación. Hasta el momento sólo existen reportes de casos aislados en humanos que han empleado tanto tacrolimus tópico como moléculas análogas. Se establece que para poder determinar de forma certera la participación de ésta molécula en el desarrollo de cáncer se requerirán realizar estudios en humanos.

Las recomendaciones de prescripción y uso emitidas por éste mismo organismo para personal del área de salud, pacientes y cuidadores son las siguientes:

1. Utilización de tacrolimus tópico sólo como agentes de segunda línea, durante periodos cortos e intermitentes para el tratamiento de dermatitis atópica y sólo en pacientes con falla terapéutica a tratamientos convencionales o con alguna contraindicación para los medicamentos utilizados de primera línea (esteroides, emolientes, antihistamínicos, etcétera).
2. El uso de tacrolimus tópico a cualquier concentración está contraindicado en niños menores de 2 años de edad; ya que hasta el momento se desconoce el impacto que tiene tacrolimus tópico en el desarrollo del sistema inmunológico de niños.
3. Su uso deberá limitarse a periodos cortos y no de forma continua, ya que la seguridad terapéutica de tacrolimus tópico a largo plazo se desconoce.
4. Se deberán utilizar cantidades mínimas de tacrolimus tópico para el control de los síntomas relacionados a la DA, ya que estudios realizados en animales han demostrado que el desarrollo de cáncer se incrementa al incrementarse la cantidad de producto empleado (riesgo dosis-dependiente).

Información para pacientes: Los pacientes deberán lavarse las manos después de la aplicación de PROALID® Ungüento. Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar y a las lámparas de sol, las camas solares, y los tratamientos con luz UVA o UVB. Si un paciente debe salir al aire libre después de aplicarse tacrolimus ungüento, es conveniente que use ropa suelta que proteja la zona tratada de la luz solar. Además, el paciente deberá consultarle a su médico acerca de algún otro tipo de protección solar que pueda utilizar.

Los pacientes deben consultar a su médico antes de:

- a) Tomar algún medicamento nuevo mientras se encuentren bajo tratamiento tópico con PROALID® Ungüento.
- b) Aplicar de forma paralela algún otro producto y/o medicamento tópico sobre la piel.
- c) Los pacientes deberán utilizar este medicamento exclusivamente para la afección que ha sido prescrita. Además deberán informar sobre cualquier signo de reacciones adversas al médico tratante.
- d) Antes de la aplicación de PROALID® Ungüento y posterior a un baño o una ducha, el paciente deberá asegurarse de que la piel se encuentra completamente seca.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se ha observado que la administración oral de Tacrolimus ha causado efectos adversos fetales en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

animales. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados ni bien controlados de tacrolimus administrado en forma tópica en mujeres embarazadas. La experiencia con tacrolimus ungüento cuando es utilizado por mujeres embarazadas, es muy limitada para permitir una valoración acerca de la seguridad de su uso durante el embarazo, por lo que el Tacrolimus tópico debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Lactancia: Si bien la absorción sistémica del tacrolimus después de las aplicaciones tópicas es mínima en relación con su aplicación sistémica, es sabido que el tacrolimus se secreta en la leche materna. Debido a que puede producir serias reacciones adversas en lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia o discontinuar la aplicación de tacrolimus ungüento durante este periodo, decisión que se debe tomar teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

No se observaron efectos fototóxicos ni fotoalergénicos en estudios clínicos.

Efectos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor o igual a 1 % en cualquiera de los estudios clínicos incluyen: alopecia, ALAT o ASAT aumentada, reacción anafiláctica, angina pectoral, angioedema, anorexia, ansiedad, arritmia, artralgia, artritis, bilirrubinemia, dolor de pecho, celulitis, accidentes cerebrovasculares, cheilitis, fiebre intermitente, constipación, aumento de creatinina, deshidratación, depresión, mareo, disnea, dolor de oídos, equimosis, edema, epistaxis, exacerbación de la zona no tratada, trastornos de la vista, dolor de ojos, furunculosis, gastritis, hernia, hiperglucemia, hipertensión, hipoglucemia, hipoxia, faringitis, leucocitosis, leucopenia, anomalías en la función hepática, problemas de pulmón, malestar, migrañas, dolor de cuello, neuritis, palpitaciones, parestesia, trastornos vasculares periféricos, fotosensibilidad, complicaciones de rutina y procedimentales, decoloración de la piel, transpiración, cambios en el sabor, problemas en los dientes, embarazos no deseados, moniliasis vaginal, vasodilatación y vértigo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales sobre las interacciones de tacrolimus ungüento dérmico con otras drogas tópicas.

En función de su reducida absorción, las interacciones de tacrolimus con la administración sistémica de drogas son improbables pero no descartables. No obstante, en pacientes con eritrodermia generalizada es posible que el uso simultáneo de Tacrolimus tópico con medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (CYP3A4) pueda inhibir el metabolismo del Tacrolimus, con lo cual aumentaría su concentración plasmática y su toxicidad.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 conocidos en pacientes con un cuadro generalizado y/o con lesiones eritrodermicas, deberá ser evaluada cuidadosamente. Algunos ejemplos de estas drogas son la eritromicina, el itraconazol, el ketoconazol, el fluconazol, los bloqueadores del canal del calcio y la cimetidina.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROALID UNGÜENTO 0,03%

No existen evidencias de alteración en resultados de pruebas de laboratorio.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

A pesar de que hasta el momento no se ha documentado ninguna evidencia de genotoxicidad de tacrolimus tópico así como tampoco su interacción directa con el DNA, posee un importante potencial para intervenir en los diferentes mecanismos inmunológicos de tolerancia local y periférica así como en mecanismos de señalización intracelular involucrados en el ciclo celular.

Se ha observado una relación dosis-dependiente para el desarrollo de linfoma en animales. En humanos, 19 casos postmarketing a tacrolimus tópico reportaron el desarrollo de 9 linfomas, 10 casos de tumores cutáneos 7 de los cuales se desarrollaron en el sitio de aplicación, dentro de los cuales se incluyeron: carcinoma epidermoide, sarcoma cutáneo, melanoma maligno y otros tipos de neoplasias cutáneas malignas. El promedio en días posteriores a la aplicación de tacrolimus tópico y el desarrollo de dichas neoplasias malignas cutáneas fue de 150 días con rangos entre 21 y 790 días.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tópica (cutánea). Sólo para uso externo.

Se recomienda lavar las manos antes y después de cada aplicación. Si las manos necesitan tratamiento no se deben lavar después de aplicar el ungüento. Antes de aplicar el ungüento, se debe limpiar y secar a fondo la zona de piel a tratar.

Aplique una delgada capa de tacrolimus ungüento sobre la piel afectada, dos veces al día con 12 horas de separación entre cada administración, dando un ligero masaje sobre la zona de aplicación hasta que el producto haya penetrado por completo. El tratamiento deberá continuarse durante una semana más, después de desaparecidos los signos y síntomas de dermatitis atópica.

Dosis habitual en adultos:

Aplicar dos veces al día y continuar el tratamiento hasta una semana después de que los síntomas hayan cesado. Se pueden utilizar concentraciones de 0.03% o 0.1% de tacrolimus ungüento, de acuerdo a la condición clínica del paciente

Dosis pediátrica habitual:

Niños de 2 a 15 años de edad: Aplicar dos veces al día y continuar el tratamiento hasta una semana después de que los síntomas hayan cesado. Sólo se puede utilizar la concentración de 0.03% de tacrolimus ungüento.

Niños menores de 2 años: Este medicamento no está indicado para este tipo de pacientes.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL PROALID®

Ungüento, no es para uso oral. Su ingestión puede provocar reacciones adversas relacionadas con la administración sistémica de tacrolimus. En caso de sobredosis o ingestión accidental, deberá ser necesario acudir al servicio de urgencias del hospital más cercano.

PRESENTACIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROALID UNGÜENTO 0,03%

Caja con tubo X g de ungüento.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de ~~25~~30°C

Mantener fuera del alcance de los niños.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Fabricado por Panalab S.A. Argentina.

Importado por PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.,

Distribuido por Leterago Chile S.p.A.,

Para Pharma Investi de Chile S.A.