ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab en 1 ml de solución (150 mg/ml).

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

Tralokinumab se produce en células murinas de mieloma mediante la tecnología de ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido, con pH 5,5 y osmolaridad aproximada de 280 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adtralza está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis recomendada de tralokinumab para pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es una dosis inicial de 600 mg administrados mediante:
- cuatro inyecciones de 150 mg por jeringas precargadas
  o
- dos inyecciones de 300 mg por plumas precargadas

La dosis inicial es seguida por una inyección de 300 mg administrados cada dos semanas mediante:
- dos inyecciones de 150 mg administrados por jeringas precargadas

o

- una inyección de 300 mg administrados por una pluma precargada

A criterio del médico prescriptor, puede considerarse una pauta cada cuatro semanas en pacientes que consigan aclaramiento total o casi total de la piel después de 16 semanas de tratamiento. La probabilidad de mantener un aclaramiento total o casi total de la piel puede ser inferior con la pauta cada cuatro semanas (ver sección 5.1).

Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado cada dos semanas después de 16 semanas.

Tralokinumab se puede utilizar con o sin corticoides tópicos. El uso de corticoides tópicos, cuando sea apropiado, podría proporcionar un efecto adicional a la eficacia general de tralokinumab (ver sección 5.1). Pueden utilizarse inhibidores tópicos de la calcineurina, pero deben reservarse para zonas problemáticas únicamente, como el rostro, el cuello, las zonas intertriginosas y la zona genital.

Dosis olvidada

Si se ha olvidado una dosis, ésta deberá administrarse lo antes posible. Posteriormente, se deberá seguir la dosificación según la pauta establecida.

Poblaciones especiales

Edad avanzada
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Los datos disponibles en pacientes >75 años son limitados.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son muy limitados (ver sección 5.2).

Elevado peso corporal
No se considera apropiado reducir la dosis a cada cuatro semanas en aquellos pacientes con un elevado peso corporal (> 100 kg), que hayan alcanzado un aclaramiento total o casi total de la piel tras 16 semanas de tratamiento (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tralokinumab en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía subcutánea.

La jeringa precargada o la pluma precargada no se debe agitar. Tras extraer las jeringas precargadas o pluma precargada de la nevera, se debe esperar para que alcancen la temperatura ambiente:

- 30 minutos antes de inyectar la jeringa precargada
- 45 minutos antes de inyectar la pluma precargada.

Tralokinumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en los 5 cm alrededor del ombligo. Si alguna otra persona administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Para la dosis inicial de 600 mg, deben administrarse cuatro jeringas precargadas de 150 mg o dos plumas precargadas de 300 mg consecutivamente en distintas zonas de inyección en la misma zona del cuerpo.

Se recomienda rotar la zona de inyección con cada dosis. Tralokinumab no se debe inyectar en piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar tralokinumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la administración de tralokinumab antes de su uso. Al final del prospecto se incluyen las instrucciones detalladas de uso.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe interrumpir de inmediato la administración de tralokinumab e iniciar un tratamiento adecuado.

Conjuntivitis

Los pacientes tratados con tralokinumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar, se deben someter a un examen oftalmológico (ver sección 4.8).

Infección helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas previas se excluyeron de la participación en los ensayos clínicos. Se desconoce si tralokinumab afecta a la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas por inhibición de la señalización de IL-13.

Los pacientes con infecciones helmínticas previas deben ser tratados antes de comenzar el tratamiento con tralokinumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tralokinumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con tralokinumab hasta que se resuelva la infección.

Vacunas

No se deben administrar de forma concomitante vacunas elaboradas con microorganismos vivos y vivos atenuados y tralokinumab, ya que no se ha establecido su seguridad ni su eficacia clínica. Se han evaluado las respuestas inmunes a las vacunas sin microorganismos vivos del tétanos y el meningococo (ver sección 4.5). Se recomienda que los pacientes hayan recibido todas las vacunas necesarias con microorganismos vivos y vivos atenuados de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con tralokinumab.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 150 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia del uso concomitante de tralokinumab con la administración de vacunas con microorganismos vivos y de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

Las respuestas inmunes a las vacunas sin microorganismos vivos se evaluaron en un ensayo en el que los pacientes adultos con dermatitis atópica recibieron el tratamiento con tralokinumab con una dosis inicial de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg) seguido de 300 mg cada dos semanas (o cada semana alterna) mediante inyección subcutánea. Tras 12 semanas de administración de tralokinumab, se administró a los pacientes una vacuna combinada contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap), así como una vacuna contra el meningococo, y se evaluaron las respuestas inmunes 4 semanas después. La producción de anticuerpos tras la administración de la vacuna contra el tétanos (Tdap) y de la vacuna contra el meningococo fue similar en los pacientes tratados con tralokinumab y en los pacientes tratados con placebo. No se produjeron interacciones adversas entre las vacunas sin microorganismos vivos y tralokinumab durante el ensayo. Por lo tanto, los pacientes que reciben tralokinumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

Para obtener más información sobre las vacunas con microorganismos vivos o sobre las vacunas con microorganismos vivos atenuados, ver sección 4.4.

Interacciones con el citocromo P450

No se espera que tralokinumab sea metabolizado por enzimas hepáticas ni sea eliminado por vía renal. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre tralokinumab y los inhibidores, inductores o sustratos de enzimas metabolizadoras, y no es necesario un ajuste de dosis.

Se evaluaron los efectos de tralokinumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP, la cafeína (CYP1A2), la warfarina (CYP2C9), el metoprolol (CYP2D6), el omeprazol (CYP2C19) y el midazolam (CYP3A), en pacientes con dermatitis atópica tras su administración repetida. No se observaron efectos sobre la cafeína y la warfarina. Se observaron pequeños cambios numéricos, que no fueron clínicamente significativos, para la C_{max} del omeprazol, el AUC del metoprolol y el AUC y la C_{max} del midazolam (la mayor diferencia fue para la C_{max} del midazolam con una disminución del 22%). Por lo tanto, no se espera un impacto clínicamente relevante de tralokinumab en la farmacocinética de los medicamentos concomitantes metabolizados por las enzimas del CYP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de tralokinumab en mujeres embarazadas.
Los ensayos en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tralokinumab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tralokinumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tralokinumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los ensayos realizados en animales no indicaron efectos en los órganos genitales masculinos y femeninos ni en el recuento, movilidad y morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior (23,4 %; principalmente notificadas como resfriado común), reacciones en la zona de inyección (7,2 %), conjuntivitis (5,4 %) y conjuntivitis alérgica (2,0 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos figuran en la Tabla 1 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, mediante las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000). Las reacciones adversas se enumeran en orden de gravedad decreciente para cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se basa en el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas en el conjunto de los 5 ensayos con tralokinumab en dermatitis atópica.

Tabla 1: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Eosinofilia
Trastornos oculares	Frecuentes Poco frecuentes	Conjuntivitis alérgica Queratitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección

La seguridad a largo plazo de tralokinumab se evaluó en 2 ensayos en monoterapia hasta 52 semanas, y en un ensayo en combinación con corticoides tópicos hasta 32 semanas. La seguridad a largo plazo de tralokinumab es evaluada además en un ensayo abierto de extensión (ECZTEND) de hasta 5 años de tratamiento en adultos y adolescentes con DA (dermatitis atópica) de moderada a grave recibiendo 300 mg de tralokinumab cada dos semanas (c2s). Los datos de seguridad provisionales hasta 39 meses fueron generalmente consistentes con el perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el conjunto de los 5 ensayos en adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Conjuntivitis y acontecimientos relacionados
La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron tralokinumab (5,4 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,9 %) durante el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas en el conjunto de los 5 ensayos. La conjuntivitis se

notificó con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica grave comparado con pacientes con dermatitis atópica moderada en el grupo tratado con tralokinumab (6,0 vs 3,3 %; en el periodo inicial del tratamiento) y en el grupo tratado con placebo (2,2 vs 0,8 %; en el periodo inicial del tratamiento). La mayoría de los pacientes se recuperaron o estaban recuperándose durante el periodo del tratamiento.
La frecuencia de conjuntivitis en los datos de seguridad provisionales del ensayo abierto de extensión a largo plazo (ECZTEND) fue de 3,37 acontecimientos/100 paciente-años exposición, comparado con 22,0 acontecimientos/100 paciente-años exposición en las 16 semanas iniciales del periodo del tratamiento.

Se notificó queratitis en el 0,5 % de los pacientes tratados con tralokinumab durante el periodo inicial del tratamiento. De estos, la mitad se clasificó como queratoconjuntivitis, ninguna fue grave sino que tuvieron una gravedad leve o moderada, y ninguna conllevó la interrupción del tratamiento.
La frecuencia de queratitis en los datos de seguridad provisionales del ensayo abierto de extensión a largo plazo (ECZTEND) fue de 0,15 acontecimientos/100 paciente-años exposición, comparado con 1,7 acontecimientos/100 paciente-años exposición en las 16 semanas iniciales del periodo del tratamiento.

Eosinofilia
Se notificaron reacciones adversas de eosinofilia en el 1,3 % de los pacientes tratados con tralokinumab y el 0,3 % de los pacientes tratados con placebo durante el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas en el conjunto de los 5 ensayos. Los pacientes tratados con tralokinumab presentaron un incremento inicial medio mayor con respecto al momento basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se detectó eosinofilia (≥ 5 000 células/µl) en el 1,2 % de los pacientes tratados con tralokinumab y en el 0,3 % de los pacientes tratados con placebo en el periodo inicial del tratamiento. Sin embargo, el aumento en los pacientes tratados con tralokinumab fue pasajero, y el recuento medio de eosinófilos volvió a la situación inicial durante el tratamiento continuado. El perfil de seguridad de los pacientes con eosinofilia fue comparable al perfil de seguridad de todos los pacientes.

Eccema herpético
Se notificó eccema herpético en el 0,3% de los pacientes tratados con tralokinumab y en el 1,5 % de los pacientes en el grupo de placebo, en el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas en el conjunto de los 5 ensayos sobre dermatitis atópica. La frecuencia de eccema herpético en las 16 semanas iniciales del periodo del tratamiento fue de 1,2 acontecimientos/100 paciente-años exposición. La frecuencia de eczema herpético en los datos de seguridad provisionales del ensayo abierto de extensión a largo plazo (ECZTEND) fue de 0,60 acontecimientos/100 paciente-años exposición.

Inmunogenicidad
Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad con tralokinumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron a la exposición, la seguridad o eficacia de tralokinumab.

En los ensayos ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3, y en el ensayo de respuesta a la vacuna, la incidencia de AAF hasta las 16 semanas fue del 1,4 % en los pacientes tratados con tralokinumab y del 1,3 % en los pacientes tratados con placebo; se observaron anticuerpos neutralizantes en el 0,1 % de los pacientes tratados con tralokinumab y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo.
La incidencia de AAF en pacientes que recibieron tralokinumab hasta 52 semanas fue del 4,6 %; un 0,9 % presentó AAF persistentes y un 1,0 % desarrolló anticuerpos neutralizantes.

Reacciones en el lugar de inyección
Las reacciones en el lugar de inyección (incluido dolor y enrojecimiento) ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tralokinumab (7,2 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3,0 %) durante el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas en el

conjunto de los 5 ensayos. En todos los periodos del tratamiento de los 5 ensayos en dermatitis atópica, la gran mayoría (99 %) de las reacciones en la zona de inyección fueron de gravedad leve o moderada, y unos pocos pacientes (< 1 %) interrumpieron el tratamiento con tralokinumab. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección notificadas fueron de corta duración y aproximadamente el 76 % de los acontecimientos se resolvieron en un periodo de 1 a 5 días.
La frecuencia de reacciones en el lugar de inyección en los datos de seguridad provisionales del ensayo abierto de extensión a largo plazo (ECZTEND) fue de 5,8 acontecimientos/100 paciente-años exposición, comparado con 51,5 acontecimientos/100 paciente-años exposición en las 16 semanas iniciales del periodo del tratamiento.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad de tralokinumab en pacientes de 12 a 17 años de edad (adolescentes) con dermatitis atópica de moderada a grave en un ensayo en monoterapia de 289 adolescentes (ECZTRA 6) y en un ensayo abierto de extensión a largo plazo (ECZTEND) que incluyó 127 adolescentes transferidos de ECZTRA 6. El perfil de seguridad de tralokinumab en estos pacientes seguidos a lo largo del periodo de tratamiento inicial de 16 semanas y del periodo de tratamiento a largo plazo de 52 semanas (ECZTRA 6), así como en los datos de seguridad provisionales del ensayo abierto de extensión a largo plazo hasta 21 meses (ECZTEND), fue similar al perfil de seguridad de ensayos en adultos. Sin embargo, se observó una menor frecuencia de pacientes con conjuntivitis con tralokinumab en adolescentes (1,0 %) que en adultos (5,4 %), y, a diferencia de en adultos, la frecuencia de conjuntivitis alérgica fue similar para tralokinumab y para placebo en pacientes adolescentes.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de tralokinumab. En ensayos clínicos con tralokinumab, se comprobó que dosis únicas de hasta 30 mg/kg por vía intravenosa y múltiples dosis de 600 mg por vía subcutánea cada 2 semanas durante 12 semanas fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH07.

Mecanismo de acción

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 completamente humano que se une específicamente a la interleucina 13 (IL-13), una citocina de tipo 2, e inhibe su interacción con los receptores de la IL-13. Tralokinumab neutraliza la actividad biológica de la IL-13 bloqueando su interacción con el receptor IL-13Rα1/IL-4Rα. La IL-13 es el principal impulsor en las enfermedades inflamatorias tipo 2 como la dermatitis atópica. La inhibición de la vía de señalización de la IL-13 a través de tralokinumab disminuye gran parte de los mediadores de la inflamación de tipo 2.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, el tratamiento con tralokinumab se asoció a reducciones en los niveles de los biomarcadores tipo 2 tanto en la piel con lesiones (CCL17, CCL18 y CCL26) como en sangre (CCL17, la periostina y la IgE). En la piel con lesiones, el tratamiento con tralokinumab dio lugar a reducciones en el grosor epidérmico y un aumento en la expresión de un marcador de la integridad de la barrera cutánea (loricrina). Los pacientes tratados con tralokinumab obtuvieron una reducción de más de 10 veces en los niveles de colonización por *Staphylococcus aureus*. El tratamiento con tralokinumab también dio lugar a un cambio del perfil lípido del estrato córneo, que pasó de ser una piel lesionada a una piel no lesionada, lo cual indica una mejora de la integridad de la barrera cutánea.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de tralokinumab en monoterapia y en combinación con corticoides tópicos (CST) se evaluó en tres ensayos pivotales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 y ECZTRA 3) en 1 976 pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con dermatitis atópica de moderada a grave definida por una puntuación de 3 o 4 (moderada o grave) según la escala de evaluación global del investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA), una puntuación de ≥ 16 en el momento basal según el índice de gravedad y área del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) y una afectación mínima del área de superficie corporal (*Body Surface Area*, BSA) ≥ 10 %. Los pacientes incluidos en los tres ensayos habían presentado previamente una respuesta insuficiente a medicamentos tópicos.

En los tres ensayos, los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de 600 mg de tralokinumab (cuatro inyecciones de 150 mg) el día 1, seguida de 300 mg cada dos semanas (c2s) hasta la semana 16 o 2) el placebo correspondiente. En el ensayo ECZTRA 3, los pacientes recibieron tralokinumab en combinación con corticoides tópicos en las lesiones activas según era necesario. Tralokinumab se administró mediante inyección subcutánea (SC) en todos los ensayos.

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta en los ensayos ECZTRA 1 y ECZTRA 2 los pacientes que respondieron en el periodo inicial del tratamiento de 16 semanas con tralokinumab (es decir, alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o EASI 75) se aleatorizaron a 1) tralokinumab 300 mg c2s o 2) tralokinumab 300 mg c4s (alternando tralokinumab 300 mg y placebo c2s) o 3) placebo c2s hasta la semana 52. Las variables primarias para evaluar el mantenimiento de la respuesta fueron la obtención de respuesta de IGA 0 o 1 y EASI 75 en la semana 52. Los pacientes que respondieron en el periodo inicial del tratamiento de 16 semanas con placebo continuaron en el grupo de placebo. Los pacientes que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o un EASI 75 en la semana 16 y los pacientes que no mantuvieron esta respuesta durante el periodo de mantenimiento fueron transferidos al grupo abierto de tralokinumab 300 mg c2s con uso opcional de corticoides tópicos. Ambos ensayos tuvieron una duración total de tratamiento de 52 semanas.

En el ensayo ECZTRA 3, los pacientes que respondieron en el periodo inicial del tratamiento de 16 semanas con tralokinumab + CST (es decir, alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o EASI 75) se aleatorizaron a 1) tralokinumab 300 mg c2s + CST o 2) tralokinumab 300 mg c4s + CST (alternando tralokinumab 300 mg y placebo c2s) hasta la semana 32. Las variables primarias para evaluar el mantenimiento de respuesta fueron la obtención de respuesta IGA 0 o 1 y EASI 75 en la semana 32. Los pacientes que respondieron al periodo inicial del tratamiento de 16 semanas con placebo + CST continuaron en el grupo de placebo + CST. Los pacientes que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o un EASI 75, en la semana 16 continuaron el tratamiento con tralokinumab 300 mg c2s + CST, independientemente de su tratamiento inicial. El ensayo tuvo una duración total de tratamiento de 32 semanas.

ECZTRA 1 incluyó 802 pacientes (199 en el grupo de placebo y 603 en el grupo de tralokinumab 300 mg c2s).

ECZTRA 2 incluyó 794 pacientes (201 en el grupo de placebo y 593 en el grupo de tralokinumab 300 mg c2s).

ECZTRA 3 incluyó 380 pacientes (127 en el grupo de placebo + CST y 253 en el grupo de tralokinumab 300 mg c2s + CST).

Variables
En los tres ensayos pivotales, las variables primarias fueron la proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") y una reducción de al menos el 75 % del EASI (EASI 75) desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias incluyeron la disminución del picor definido por una mejora de al menos 4 puntos del prurito más intenso diario medido por la Escala de Valoración Numérica (*Worst Daily Pruritus Numerical Rating Scale*, NRS), una disminución en la Escala de Puntuación de la Dermatitis Atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD), y un cambio en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales fueron la disminución de al menos el 50 % y el 90 % en EASI (EASI 50 y EASI 90, respectivamente) y la disminución del prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) (promedio semanal) desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron el cambio desde el momento basal hasta la semana 16 en la Medición del Eccema Orientada al Paciente (*Patient-Oriented Eczema Measure*, POEM), con una mejora de al menos 4 puntos en la POEM y en la NRS del Sueño relacionado con Eccema (*Eczema-related Sleep*, NRS).

Características basales
En todos los grupos de tratamiento de los ensayos de tralokinumab en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), la edad media de los pacientes fue de 37,8 años, donde el 5,0 % de los pacientes tenían 65 años o más; el peso medio fue de 76,0 kg; el 40,7 % eran mujeres; el 66,5 % eran de raza blanca, el 22,9 % eran asiáticos, y el 7,5 % eran de raza negra. En estos ensayos, el 49,9 % de los pacientes tenían una puntuación IGA inicial de 3 (dermatitis atópica moderada); el 49,7 % de los pacientes tenían un IGA inicial de 4 (dermatitis atópica grave). El 42,5 % de los pacientes habían recibido medicamentos inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato) anteriormente. La puntuación media de EASI basal fue de 32,3 puntos; la media basal del prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) fue de 7,8; la media del DLQI basal fue de 17,3; la puntuación media de SCORAD basal fue de 70,4; la media de la POEM inicial fue de 22,8; y la media de los componentes físicos y mentales basales en el cuestionario corto de salud de 36 ítems (SF-36) fueron 43,4 y 44,3, respectivamente.

En todos los grupos de tratamiento del ensayo en combinación con corticoides tópicos (ECZTRA 3), la edad media fue de 39,1 años, el 6,3 % de los pacientes tenían 65 años o más; el peso medio fue de 79,4 kg; el 45,0 % eran mujeres; el 75,8 % eran de raza blanca, el 10,8 % eran asiáticos, y el 9,2 % eran de raza negra. En este ensayo, el 53,2 % de los pacientes tenían una puntuación IGA en el momento basal de 3; el 46,3 % de los pacientes tenían un IGA basal de 4; y el 39,2 % de los pacientes habían recibido medicamentos inmunosupresores sistémicos anteriormente. La puntuación media de EASI en el momento basal fue de 29,4; la media basal del prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) fue de 7,7; la media del DLQI medio basal fue de 17,5; la puntuación media de SCORAD basal fue de 67,6; la media de la POEM basal fue de 22,3.

Respuesta clínica

Ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) – Periodo inicial del tratamiento, 0-16 semanas

En ECZTRA 1 y ECZTRA 2, desde el momento basal hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados y tratados con tralokinumab alcanzaron respuesta IGA de 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos del prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) en comparación con el grupo placebo (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia de tralokinumab monoterapia en la semana 16 de ECZTRA 1 y ECZTRA 2 (FAS)

Monoterapia				
	ECZTRA 1		**ECZTRA 2**	
	Semana 16		**Semana 16**	
	Placebo	**Tralokinumab 300 mg c2s**	**Placebo**	**Tralokinumab 300 mg c2s**
Número de pacientes aleatorizados y tratados (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 o 1, % de pacientes que responden al tratamiento[a,b)]	7,1	15,8[#]	10,9	22,2[§]
EASI 50, % de pacientes que responden al tratamiento[a)]	21,3	41,6[§,e)]	20,4	49,9[§,e)]
EASI 75, % de pacientes que responden al tratamiento[a)]	12,7	25,0[§]	11,4	33,2[§]
SCORAD, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE)[c)]	-17,2 (±1,98)	-24,9[§] (±1,23)	-13,8 (±2,00)	-26,9[§] (±1,06)
NRS del prurito (mejora ≥ 4 puntos, % de pacientes que responden al tratamiento)[a,d)]	10,3 (20/194)	20,0[#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0[§] (144/575)
DLQI, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE)[c)]	-5,7 (±0,63)	-7,5[#] (±0,41)	-5,2 (±0,68)	-8,6[§] (±0,36)

LS = mínimos cuadrados (del inglés "*Least Squares*"); SE = error estándar (del inglés "*Standard Error*");
FAS = conjunto completo de análisis (del inglés "*Full Analysis Set*"; incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados)
A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes no respondedores.
b) Un paciente respondedor se definió como un paciente con una puntuación IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel", en una escala IGA de 0 a 4).
c) Los datos tras el inicio del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento se consideraron como datos no disponibles. Se utilizó la imputación múltiple para los datos no disponibles del grupo placebo.
d) El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial ≥4.
e) No ajustado para multiplicidad.

*p < 0,05, [#]p < 0,01, [§]p < 0,001

En ambos ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), tralokinumab redujo el picor ya en la semana 1 en comparación con el placebo, según el cambio porcentual desde el inicio en el prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS). La reducción del picor se observó en paralelo a la mejora de los signos y síntomas objetivos de la dermatitis atópica y de la calidad de vida.

En estos dos ensayos, menos pacientes aleatorizados a Adtralza 300 mg c2s necesitaron un tratamiento de rescate (corticoides tópicos, corticoides sistémicos, inmunodepresores no esteroideos) en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo (29,3 % frente al 45,3 %, respectivamente, en ambos ensayos). El uso de tratamiento de rescate fue mayor si los pacientes tenían dermatitis atópica grave al inicio (39,3 % si recibían tratamiento con tralokinumab 300 mg c2s frente al 56,7 % en el grupo de placebo).

Ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) – Periodo de mantenimiento, semanas 16-52

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, 185 pacientes del ensayo ECZTRA 1 y 227 pacientes del ensayo ECZTRA 2 tratados con tralokinumab 300 mg c2s durante 16 semanas que obtuvieron respuesta IGA 0 o 1 o EASI 75 en la semana 16 se aleatorizaron a un tratamiento adicional de 36 semanas de 1) 300 mg tralokinumab cada dos semanas (c2s) o 2) tralokinumab 300 mg y placebo alternos c2s (tralokinumab c4s) o 3) placebo c2s, durante un tratamiento acumulativo de 52 semanas a lo largo del ensayo. El porcentaje de pacientes respondedores (IGA 0/1 o EASI 75) en la semana 52 en el grupo de monoterapia fueron del 56,2 % y el 50 % con tralokinumab 300 mg c2s y tralokinumab 300 mg c4s entre los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica en la semana 16, respectivamente.

Tabla 3: Resultados de eficacia (IGA 0 o 1 o EASI 75) en la semana 52 de los pacientes que respondieron a tralokinumab 300 mg c2s en la semana 16

	ECZTRA 1			**ECZTRA 2**		
	Semanas 16-52[e)]			**Semanas 16-52[e)]**		
Evaluación en la semana 52	**Tralokinumab 300 mg c2s**	**Tralokinumab 300 mg c4s**	**Placebo**	**Tralokinumab 300 mg c2s**	**Tralokinumab 300 mg c4s**	**Placebo**
IGA 0/1[a)] % de pacientes que responden al tratamiento [f)]	51,3[d)] (20/39)	38,9[d)] (14/36)	47,4 (9/19)	59,3[c)] (32/54)	44,9[d)] (22/49)	25,0 (7/28)
EASI 75[a)] % de pacientes que responden al tratamiento [g)]	59,6[d)] (28/47)	49,1[d)] (28/57)	33,3 (10/30)	55,8[b)] (43/77)	51,4[c)] (38/74)	21,4 (9/42)

A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes respondedores a la semana 16.
b) $p < 0,001$ en comparación con el grupo de placebo
c) $p < 0,05$ en comparación con el grupo de placebo
d) $p > 0,05$ en comparación con el grupo de placebo
e) Todos los pacientes se trataron inicialmente con tralokinumab 300 mg c2s entre la semana 0 y la semana 16.
f) La respuesta IGA 0/1 en la semana 52 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron un IGA 0/1 en la semana 16.
g) La respuesta EASI 75 en la semana 52 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron un EASI 75 en la semana 16.

De los pacientes aleatorizados a tralokinumab, que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16 y se transfirieron a tratamiento abierto con tralokinumab 300 mg c2s + CST opcionales, el 20,8 % en ECZTRA 1 y el 19,3 % en ECZTRA 2 alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 en la semana 52, y un 46,1 % en ECZTRA 1 y un 39,3 % en ECZTRA 2 alcanzaron respuesta EASI 75 en la semana 52. La respuesta clínica se vio impulsada principalmente por el tratamiento continuado con tralokinumab y no tanto por el uso opcional de corticoides tópicos.

Ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3) – Periodo inicial del tratamiento, 0-16 semanas

Desde el momento basal hasta la semana 16, en el ensayo ECZTRA 3, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados y tratados con tralokinumab 300 mg c2s + CST alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos en el prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) en comparación con los pacientes que recibieron placebo + CST (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia de tralokinumab en combinación con CST en la semana 16 de ECZTRA 3 (FAS)

Terapia combinada con CST		
	ECZTRA 3	
	Semana 16	
	Placebo + CST	**Tralokinumab 300 mg c2s + CST**
Número de pacientes aleatorizados y tratados (FAS)	126	252
IGA 0 o 1, % de pacientes que responden al tratamiento[a, b)]	26,2	38,9[*]
EASI 50, % de pacientes que responden al tratamiento[a)]	57,9	79,4[§,e)]
EASI 75, % de pacientes que responden al tratamiento[a)]	35,7	56,0[§]
SCORAD, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE) [c)]	-26,7 (±1,83)	-37,5[§] (±1,27)
NRS del prurito (mejora ≥ 4 puntos, % de pacientes que responden al tratamiento)[a, d)]	34,1 (43/126)	45,4[*] (113/249)
DLQI, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE)[c)]	-8,8 (±0,57)	-11,6[§] (±0,40)

LS = mínimos cuadrados (del inglés "*Least Squares*"); SE = error estándar (del inglés "*Standard Error*");
FAS = conjunto completo de análisis (del inglés "*Full Analysis Set*"; incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados)
A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate. Los CST suministrados no se consideraron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes no respondedores.
b) Un paciente con respuesta se define como un paciente que alcanzó una puntuación IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel" en una escala IGA de 0 a 4).
c) Los datos tras el inicio del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento se consideraron como datos no disponibles. Se utilizó la imputación múltiple para los datos no disponibles del grupo placebo.
d) El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial ≥ 4.
e) No ajustado para multiplicidad.

*p < 0,05, [#]p < 0,01, [§]p < 0,001.

En ECZTRA 3, los pacientes que recibieron tralokinumab 300 mg c2s desde la semana 0 hasta la semana 16 utilizaron el 50 % menos de los corticoides tópicos suministrados en comparación con los pacientes que recibieron placebo durante el mismo periodo.

En el ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3), tralokinumab + CST redujo el picor ya en la semana 2 en comparación con placebo + CST, según el cambio porcentual desde el inicio en el prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS). La reducción del picor se observó en paralelo a la mejora de los signos y síntomas objetivos de la dermatitis atópica y de la calidad de vida.

Ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3) – Periodo de mantenimiento, semanas 16-32

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, los pacientes tratados con tralokinumab 300 mg + CST durante 16 semanas en el ensayo ECZTRA 3 y que alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16 se aleatorizaron a un tratamiento adicional de 16 semanas de 1) tralokinumab 300 mg cada dos semanas (c2s) + CST o 2) tralokinumab 300 mg + CST y placebo cada dos semanas (tralokinumab c4s) alternos durante un periodo de tratamiento acumulativo de 32 semanas a lo largo del ensayo. Se observó una elevada tasa de mantenimiento de la eficacia clínica en la semana 32 en los grupos tratados con tralokinumab 300 mg c2s + CST y tralokinumab 300 mg c4s + CST que habían alcanzado respuesta clínica en la semana 16 (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 32 de los pacientes que presentaron respuesta clínica a tralokinumab 300 mg + CST c2s en la semana 16

	Tralokinumab 300 mg c2s + CST	**Tralokinumab 300 mg c4s + CST**
IGA 0/1 en la semana 32[a)] % de pacientes que responden al tratamiento[b)]	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI 75 en la semana 32[a)] % de pacientes que responden al tratamiento[c)]	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento. El porcentaje se calculó según el número de pacientes respondedores en la semana 16.
b) La respuesta IGA 0/1 en la semana 32 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron IGA 0/1 en la semana 16.
c) La respuesta EASI 75 en la semana 32 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron un EASI 75 en la semana 16.

Entre todos los pacientes que alcanzaron IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16, la mejora media porcentual en la puntuación del EASI desde el momento basal fue del 93,5 % en la semana 32 en el grupo de mantenimiento con tralokinumab 300 mg c2s + CST y del 91,5 % en la semana 32 para los pacientes con tralokinumab 300 mg c4s + CST.

De los pacientes asignados aleatoriamente a tralokinumab 300 mg c2s + CST que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16, el 30,5 % alcanzaron IGA 0/1 y el 55,8 % alcanzaron un EASI 75 en la semana 32 al tratarse de manera continua con tralokinumab 300 mg c2s + CST durante 16 semanas adicionales.

La mejora continuada entre los pacientes que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16 se produjo junto con la mejora del prurito más intenso diario según NRS (*Worst Daily Pruritus* NRS) y de índices objetivos de dermatitis atópica, incluido el SCORAD.

Tabla 6: Resultados de la eficacia de tralokinumab en combinación con CST en las semanas 16 y 32 de ECZTRA 3 en pacientes inicialmente tratados con tralokinumab c2s + CST

	Semanas 16-32[d)]					
	Pacientes que responden en la semana 16[e)]				**Pacientes que no responden en la semana 16**	
Pacientes aleatorizados	**c2s + CST**		**c4s + CST**		**c2s + CST**	
	n = 69		**n = 69**		**n = 95**	
Número de semana	**S16**	**S32**	**S16**	**S32**	**S16**	**S32**
EASI 50, % de pacientes que responden[a)]	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI 90, % de pacientes que responden[a)]	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, cambio en la media del % de los LS desde el momento basal (SE)[b)]	-90,5 (2,7)	-93,2 (2,3)	-89,3 (2,7)	-91,5 (2,3)	-46,9 (2,4)	-73,5 (2,0)
NRS del prurito (mejora ≥ 4 puntos, % de pacientes que responden)[a, c)]	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS = mínimos cuadrados (del inglés "*Least Squares*"); SE = error estándar (del inglés "*Standard Error*")
A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en el análisis.
b) Se han excluido del análisis los datos tras la iniciación del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento.
c) El porcentaje se calcula según el número de pacientes con un valor inicial ≥ 4.
d) Todos los pacientes se trataron inicialmente con tralokinumab 300 mg c2s + CST de la semana 0 a la semana 16. Posteriormente se les trató con tralokinumab 300 mg c2s + CST o c4s + CST.
e) Los pacientes respondedores en la semana 16 se identifican como los pacientes que alcanzaron IGA 0/1 y/o un EASI 75 a semana 16.

Resultados percibidos por los pacientes

En ambos ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) y en el ensayo en combinación con CST (ECZTRA-3), tralokinumab mejoró los síntomas reportados por los pacientes con dermatitis atópica en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo, medido por la POEM, y el impacto de la dermatitis atópica en la calidad del sueño, medido por la NRS del Sueño relacionado con Eccema (*Eczema-related Sleep*, NRS). Una mayor proporción de pacientes a los que se les administró tralokinumab presentaron reducciones clínicamente significativas en la POEM (definida como una mejora de al menos 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 16 en comparación con el grupo de placebo.

Eficacia clínica y seguridad en adolescentes

La eficacia y la seguridad de tralokinumab en monoterapia en pacientes adolescentes se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ECZTRA 6) en 289 pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave definida por una puntuación de ≥3 según la escala de evaluación global del investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA) en la evaluación global de las lesiones de dermatitis atópica en una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación de ≥16 en el momento basal según el índice de gravedad y área del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) y una afectación mínima del área de superficie corporal (*Body Surface Area*, BSA) ≥10 %. Los pacientes incluidos en este ensayo habían presentado previamente una respuesta insuficiente a tratamientos tópicos.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 600 mg de tralokinumab o 300 mg el día 1 seguido de 300 mg c2s o 150 mg c2s, respectivamente, hasta la semana 16. Para evaluar el mantenimiento de la respuesta hasta la semana 52, los pacientes que respondieron (es decir, alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o EASI 75) en el tratamiento inicial de 16 semanas con tralokinumab 150 mg c2s o 300 mg c2s, sin el uso de tratamiento de rescate, se volvieron a aleatorizar a c2s o c4s (se volvió a aleatorizar a los sujetos tratados inicialmente con tralokinumab 300 mg 1:1 a tralokinumab 300 mg c2s o tralokinumab 300 mg c4s; se volvió a aleatorizar a los sujetos tratados inicialmente con tralokinumab 150 mg 1:1 a tralokinumab 150 mg c2s o tralokinumab 150 mg c4s). Los pacientes que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o EASI 75 en la semana 16 y los pacientes que no mantuvieron la respuesta durante el periodo de tratamiento de mantenimiento y aquellos que usaron tratamiento de rescate durante el periodo inicial fueron transferidos al grupo abierto de tralokinumab 300 mg c2s con uso opcional de corticoides tópicos. Los pacientes aleatorizados a placebo en el periodo inicial de tratamiento que lograron una respuesta clínica en la semana 16 continuaron recibiendo placebo c2s en el periodo de tratamiento de mantenimiento.

En este ensayo, la edad media de los pacientes fue de 14,6 años; el peso medio fue de 61,5 kg; el 48,4 % eran mujeres; el 56,7 % eran de raza blanca, el 24,6 % eran asiáticos, y el 11,1 % eran de raza negra. En el momento basal, el 53,3 % de los pacientes tenían una puntuación IGA inicial de 3 (dermatitis atópica moderada), el 46,7 % de los pacientes tenían un IGA inicial de 4 (dermatitis atópica grave), la afectación mínima del BSA fue del 51,1 % y el 21,1 % de los pacientes habían recibido medicamentos inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato) anteriormente. Además, la puntuación media de EASI basal fue de 31,7; la puntuación basal del prurito más intenso en adolescentes según NRS (*Worst Pruritus*, NRS) fue de 7,6; la puntuación media de SCORAD basal fue de 67,8; la puntuación media de la POEM inicial fue de 20,4 y la media del índice de calidad de vida en dermatología para niños (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) basal fue de 13,2. En general, el 84,4 % de los pacientes presentaban al menos una afección alérgica comórbida; el 68,2 % teníarinitis alérgica, el 50,9 % asma y el 57,1 % alergias alimentarias. Las variables principales fueron la proporción de pacientes con respuesta IGA 0 o 1 en la semana 16 (“aclaramiento total de la piel" o “aclaramiento casi total de la piel”) y la proporción de pacientes con EASI 75 (mejora de al menos el 75 % en EASI desde el momento basal) en la semana 16. Las variables secundarias incluían la reducción en el picor, según la medición de la proporción de pacientes con una mejora de ≥4 puntos en el prurito más intenso en adolescentes según NRS (*Worst Pruritus*, NRS) desde el momento basal, el cambio total en SCORAD desde el momento basal hasta la semana 16 y el cambio total en el CDLQI desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron la proporción de pacientes con EASI 50 y EASI 90. Otras variables incluyeron la proporción de pacientes con una mejora de ≥6 puntos en el CDLQI y la POEM en la semana 16.

Respuesta clínica

Los resultados de la eficacia en la semana 16 en los pacientes adolescentes se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia de tralokinumab monoterapia en los pacientes adolescentes en la semana 16 (FAS)

ECZTRA 6			
	Placebo	**Tralokinumab 150 mg c2s**	**Tralokinumab 300 mg c2s**
Número de pacientes aleatorizados y tratados (FAS)	94	98	97
IGA 0 o 1, % de pacientes que responden al tratamiento[a, b]	4,3	21,4[§]	17,5[#]
EASI 50, % de pacientes que responden al tratamiento[a]	13,8	45,9[e]	51,5[e]
EASI 75, % de pacientes que responden al tratamiento[a]	6,4	28,6[§]	27,8[§]
SCORAD, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE)[c]	-9,7 (±3,3)	-23,5[§] (±2,7)	-26,0[§] (±2,5)
NRS del prurito (mejora ≥4 puntos, % de pacientes que responden al tratamiento)[a, d]	3,3 (3/90)	23,2[§] (22/95)	25,0[§] (24/96)
CDLQI, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE)[c]	-3,8 (±0,9)	-5,5 (±0,7)	-6,2[#] (±0,7)

LS = mínimos cuadrados (del inglés "Least Squares"); SE = error estándar (del inglés "Standard Error");
FAS = conjunto completo de análisis (del inglés "Full Analysis Set"; incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados
A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.
a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate desde la semana 2 a la 16 o con datos no disponibles se consideraron pacientes no respondedores.
b) Un paciente respondedor se definió como un paciente con una puntuación IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel" en una escala IGA de 0 a 4).
c) Los datos tras el inicio del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento se consideraron como datos no disponibles. Se utilizó la imputación múltiple para los datos no disponibles del grupo placebo.
d) El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial ≥4.
e) No ajustado para multiplicidad.
*p <0,05, #p <0,01, §p <0,001

Una proporción mayor de pacientes alcanzaron EASI 90 en la semana 16 en el grupo de tralokinumab 150 mg (19,4 %) y en el grupo de tralokinumab 300 mg (17,5 %) en comparación con el grupo de placebo (4,3 %).

Se observaron mejoras mayores en los síntomas notificados por los pacientes y repercusión en la calidad de vida (p. ej., sueño) en la semana 16 en los grupos de tralokinumab 150 mg y tralokinumab 300 mg en comparación con placebo, según la medición de la proporción de pacientes con una mejora de ≥6 puntos en la POEM y la proporción de pacientes con una mejora de ≥6 puntos en el CDLQI.

En consonancia con los resultados de monoterapia en adultos, los datos de la eficacia en adolescentes indican que el beneficio clínico que se alcanzó en la semana 16 se mantiene en la semana 52.

De los pacientes aleatorizados a tralokinumab que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, o un EASI 75 en la semana 16 o utilizaron tratamiento de rescate durante el periodo inicial y se transfirieron al grupo

abierto de tralokinumab 300 mg c2s + CST opcionales, el 33,3 % alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 en la semana 52 y un 57,8 % alcanzaron respuesta EASI 75 en la semana 52. La respuesta clínica se vio impulsada principalmente por el tratamiento continuado con tralokinumab y no tanto por el uso opcional de corticoides tópicos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tralokinumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una dosis subcutánea (SC) de tralokinumab, la mediana de tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima en suero ($t_{máx}$) fueron 5-8 días. La biodisponibilidad absoluta de tralokinumab tras la dosificación SC se estimó en un 76 % según un ensayo farmacocinético de la población En el ensayo de fase 1 (10 pacientes por grupo), se estimó que la biodisponibilidad fue del 62 % para la dosis de 150 mg y de 60 % para la dosis de 300 mg.

Las concentraciones en estado estacionario se consiguieron para la semana 16 tras una dosis inicial de 600 mg y 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos (ECZTRA 1, ECZTRA 2 y ECZTRA 3), la concentración mínima en equilibro dinámico de la ±DE media osciló entre 98,0 ± 41,1 µg/ml y 101,4 ± 42,7 µg/ml para una dosis de 300 mg administrada cada dos semanas.

Distribución

Se estimó un volumen de distribución de tralokinumab de aproximadamente 4,2 l por análisis FC de la población.

Biotransformación

No se realizaron ensayos sobre metabolismo específicos porque tralokinumab es una proteína. Se prevé que tralokinumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

Tralokinumab se elimina mediante una vía proteolítica no saturable. La semivida es de 22 días, que es coherente con la estimación típica de anticuerpos monoclonales de tipo IgG4 humanos dirigidos a las citocinas solubles. En el análisis FC de la población de ECZTRA 1, ECZTRA 2 y ECZTRA 3 se estimó que la eliminación fue 0,149 l/día. En ensayos de fase 1 con dosis intravenosa, la eliminación estimada fue entre 0,179 y 0,211 l/día.

Linealidad/No linealidad

La exposición a tralokinumab aumenta proporcionalmente con la dosis de tralokinumab de 150-600 mg.

Poblaciones especiales

Sexo
No se ha encontrado que el sexo esté asociado a ningún efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica a tralokinumab según el análisis FC de la población.

Edad
No se ha encontrado que la edad esté asociada a ningún efecto clínicamente pertinente en la exposición sistémica a tralokinumab según el análisis FC de la población. Se incluyeron a 109 pacientes de más de 65 años de edad en el análisis.

Raza
No se ha encontrado que la raza esté asociada a ningún efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica a tralokinumab según el análisis FC de la población.

Insuficiencia hepática
No se prevé que tralokinumab, como anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de tralokinumab. No se ha encontrado que la insuficiencia hepática leve afecte a la FC de tralokinumab determinada según el análisis FC de la población. Los datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática moderado o grave son muy limitados.

Insuficiencia renal
No se prevé que tralokinumab, como anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación renal significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tralokinumab. En el análisis FC de la población, no se encontró que la insuficiencia renal leve o moderada tenga una influencia clínicamente significativa en la exposición sistémica a tralokinumab. Los datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados.

Elevado peso corporal
La exposición de tralokinumab (AUC) fue menor en pacientes con elevado peso corporal (ver sección 4.2).

Tabla 8: Área bajo la curva (*Area under the curve*, AUC) por peso

Peso (kg)	**75**	**100**	**120**	**140**
AUC (µg*día/ml)	1 532	1 192	1 017	889
Ratio AUC 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

AUC calculado en estado estacionario para el intervalo de dosificación de 300 mg c2s para un paciente de un peso determinado, basado en la relación entre el Aclaramiento y el peso. Aclaramiento = 0,149 × (P/75)^0,873. AUC = F × Aclaramiento de Dosis, donde F = 0,761.

Población pediátrica
Aún no se han estudiado la farmacocinética de tralokinumab en pacientes pediátricos menores de 12 años. Para adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica, la media de la concentración mínima en equilibrio dinámico ±DE (en la semana 16) fue 112,8 ± 39,2 mcg/ml para una dosis de 300 mg administrada cada dos semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los ensayos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de tralokinumab. No obstante, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con tralokinumab. La evaluación de los datos disponibles relacionados con los datos de toxicología en animales y la inhibición de la IL-13 con tralokinumab no indican un aumento de potencial carcinogénico de tralokinumab.

Los ensayos de desarrollo mejorado pre y posnatales con tralokinumab en macacos no revelaron efectos adversos en las madres ni en sus crías hasta los 6 meses después del parto/nacimiento.

No se observaron alteraciones de la fertilidad, los órganos reproductores, el ciclo menstrual ni espermiograma en los monos sexualmente maduros que recibieron tratamiento subcutáneo con tralokinumab hasta 350 mg/animal (hembras) o 600 mg/animal (machos) (exposición AUC hasta 15 veces mayor que en pacientes humanos que recibieron tralokinumab 300 mg cada 2 semanas).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato (E262)
Ácido acético (E260)
Cloruro de sodio
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de ensayos de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Si es necesario, las jeringas precargadas pueden conservarse a temperatura ambiente de hasta 25 °C en el envase original durante un máximo de 14 días, dentro de su periodo de validez, sin refrigerarse de nuevo durante este periodo. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si es necesario extraer el envase de la nevera de manera permanente, se deberá registrar la fecha de extracción en el envase. Después de sacarlo de la nevera, Adtralza se debe utilizar en los 14 días siguientes o bien desecharse.

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada

Si es necesario, las plumas precargadas pueden conservarse a temperatura ambiente de hasta 30 °C en el envase original durante un máximo de 14 días, dentro de su periodo de validez, sin refrigerarse de nuevo durante este periodo. No conservar a temperatura superior a 30 °C. Si es necesario extraer el envase de la nevera de manera permanente, se deberá registrar la fecha de extracción en el envase. Después de sacarlo de la nevera, Adtralza se debe utilizar en los 14 días siguientes o bien desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

1 ml de solución en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconado tipo 1 con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 1/2", cubierta por un capuchón protector elastomérico. La jeringa precargada cuenta con una amplia ala de sujeción y un protector de la aguja.

Tamaño del envase:
- 2 jeringas precargadas
- Envase múltiple que contiene 4 (2 envases de 2) jeringas precargadas

- Envase múltiple que contiene 12 (6 envases de 2) jeringas precargadas

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada

2 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente siliconado tipo 1 en una pluma precargada, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 1/2".

Tamaño del envase:
- 2 plumas precargadas
- Envase múltiple que contiene 6 (3 envases de 2) plumas precargadas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe ser de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles, no se debe utilizar. La jeringa precargada o la pluma precargada no se debe utilizar si está dañada o se ha caído sobre una superficie dura.

Tras extraer la jeringa precargada o la pluma precargada de la nevera, se debe esperar para que alcance la temperatura ambiente:
- 30 minutos antes de inyectar la jeringa precargada
- 45 minutos antes de inyectar la pluma precargada

Adtralza contiene una solución inyectable estéril. Deseche el producto no utilizado que quede en la jeringa precargada o en la pluma precargada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/001
EU/1/21/1554/002
EU/1/21/1554/003
EU/1/21/1554/004
EU/1/21/1554/005

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

Fecha de la primera autorización: 17 junio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703
EE. UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

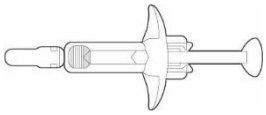
Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab en 1 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 × 

2 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

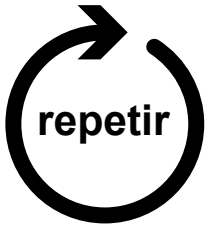
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
Para un solo uso
No agitar.
Abrir aquí

Información que debe imprimirse en el interior de la tapa de la caja:

Lea todas las instrucciones de uso antes de inyectar Adtralza



Espere 30 minutos
Antes de poner la inyección, espere 30 minutos para que las jeringas precargadas alcancen la temperatura ambiente.



A continuación, utilice el número de jeringas que le han prescrito
Inyecte una jeringa después de la otra.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/001 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO EL RECUADRO AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

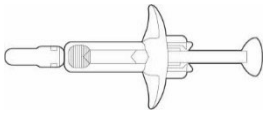
Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab en 1 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

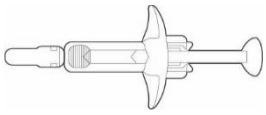
Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 × 

Envase múltiple: 4 (2 envases de 2) jeringas precargadas

12 × 

Envase múltiple: 12 (6 envases de 2) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
De un solo uso
No agitar.
Abrir aquí Solo en envase múltiple que contiene 4 (2 envases de 2) jeringas precargadas.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/002 Envase múltiple que contiene 4 (2 × 2) jeringas precargadas
EU/1/21/1554/003 Envase múltiple que contiene 12 (6 × 2) jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN RECUADRO AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

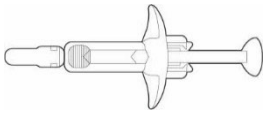
Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab en 1 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 × 

2 jeringas precargadas
Los componentes de un envase múltiple, no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

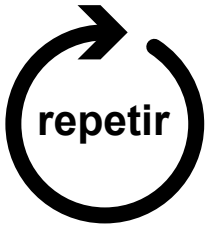
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
De un solo uso
No agitar.
Abrir aquí

Información que debe imprimirse en el interior de la tapa de la caja:

Lea todas las instrucciones de uso antes de inyectar Adtralza



Espere 30 minutos
Antes de poner la inyección, espere 30 minutos para que las jeringas precargadas alcancen la temperatura ambiente.



A continuación, utilice el número de jeringas que le han prescrito
Inyecte una jeringa después de la otra.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/002 Envase múltiple que contiene 4 (2 × 2) jeringas precargadas
EU/1/21/1554/003 Envase múltiple que contiene 12 (6 × 2) jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Adtralza 150 mg inyectable
tralokinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 × 

2 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
Para un solo uso
No agitar.
Abrir aquí

Información que debe imprimirse en el interior de la tapa de la caja:

Lea todas las instrucciones de uso
antes de inyectar Adtralza



Espere 45 minutos
Antes de poner la inyección, espere 45 minutos para que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/004 2 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO EL RECUADRO AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

6 × 

Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
De un solo uso
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/005 Envase múltiple que contiene 6 (3 × 2) plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN RECUADRO AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada
tralokinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 × 

2 plumas precargadas
Los componentes de un envase múltiple, no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
De un solo uso
No agitar.
Abrir aquí

Información que debe imprimirse en el interior de la tapa de la caja:

Lea todas las instrucciones de uso
antes de inyectar Adtralza



Espere 45 minutos
Antes de poner la inyección, espere 45 minutos para que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1554/005 Envase múltiple que contiene 6 (3 × 2) plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adtralza 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Adtralza 300 mg inyectable
tralokinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
tralokinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adtralza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adtralza
3. Cómo usar Adtralza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Adtralza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Adtralza y para qué se utiliza

Adtralza contiene el principio activo tralokinumab.

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que bloquea la acción de una proteína llamada IL-13. La IL-13 juega un papel clave en la aparición de los síntomas de la dermatitis atópica.

Adtralza se utiliza para tratar a pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Adtralza se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos para el eccema atópico que se aplican en la piel.

El uso de Adtralza para tratar la dermatitis atópica puede mejorar su eccema y reducir el picor y el dolor de la piel asociados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adtralza

No use Adtralza
- si es alérgico al tralokinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cree que podría ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Adtralza.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Adtralza.

Reacciones alérgicas
En muy raras ocasiones, los medicamentos pueden causar reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y reacciones alérgicas graves llamadas anafilácticas. Mientras use Adtralza debe observar signos de estas reacciones (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, boca y lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a la presión arterial baja), habones, picor y erupción cutánea). Deje de utilizar Adtralza y avise a su médico o busque ayuda médica de inmediato si nota cualquier signo de reacción alérgica. Dichos signos se indican al principio de la sección 4.

Infección parasitaria en los intestinos
Adtralza puede reducir su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Cualquier infección parasitaria, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Adtralza. Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación, lo que podrían ser signos de infección parasitaria. Si vive en una región donde estas infecciones son comunes o si viaja a esa región, consulte con su médico.

Problemas oculares
Consulte con su médico si tiene problemas oculares nuevos o que empeoren, incluidos dolor ocular o cambios en la visión.

Niños
Aún se desconocen la seguridad y los beneficios de Adtralza en niños menores de 12 años de edad, de modo que no administre este medicamento a esta población.

Otros medicamentos y Adtralza
Informe a su médico o farmacéutico
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- Si se le ha administrado recientemente o se le va a administrar alguna vacuna.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o usted tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de Adtralza en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar su uso durante el embarazo a menos que el médico le aconseje utilizarlo.

Si procede, usted y su médico deberán decidir si dará el pecho o utilizará Adtralza. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que Adtralza reduzca su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Adtralza contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 150 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Adtralza

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab.

Cantidad de Adtralza que debe administrarse y duración del tratamiento
- Su médico decidirá la cantidad de Adtralza que necesita y la duración del tratamiento.

- La primera dosis recomendada es de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg), seguida de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg) administradas cada 2 semanas. Según cómo responda al tratamiento, el médico decidirá si usted se puede administrar una dosis cada 4 semanas.

Adtralza se administra por una inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted pueden decidir si se puede inyectar Adtralza usted mismo.

Inyéctese Adtralza solo después de que su médico o enfermero le hayan enseñado a hacerlo correctamente. El cuidador también podrá inyectarle Adtralza tras haber recibido la formación adecuada.

No agite la jeringa.

Lea atentamente las "Instrucciones de uso" antes de inyectarse Adtralza.

Si usa más Adtralza del que debe
Si usa más medicamento del que debe o si se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Adtralza
Si ha olvidado inyectarse una dosis en el momento oportuno, inyéctese Adtralza lo antes posible. Posteriormente, la siguiente dosis se deberá inyectar según la pauta establecida.

Si interrumpe el tratamiento con Adtralza
No interrumpa el tratamiento con Adtralza sin consultar primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Adtralza puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad) como las reacciones anafilácticas; los signos pueden incluir:
- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, boca y lengua
- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- habones
- picor
- erupción cutánea

Deje de usar Adtralza y contacte a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- infecciones del tracto respiratorio superior (es decir, resfriado común y garganta irritada)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- enrojecimiento y picor de los ojos
- infección de los ojos
- reacciones en la zona de inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)
- inflamación de los ojos que puede causar dolor ocular o disminución de la visión

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Adtralza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Si es necesario, Adtralza puede conservarse a temperatura ambiente de hasta 25 °C en el envase original durante un plazo máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Deseche Adtralza si no lo utiliza en un plazo máximo de 14 días de conservación a temperatura ambiente.

Si necesita sacar el envase de la nevera de manera permanente, escriba la fecha en que lo saca en el envase y utilice Adtralza en un plazo de 14 días. Adtralza no deberá refrigerarse de nuevo durante este periodo.

No utilice este medicamento si observa que está turbio, decolorado o contiene partículas.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adtralza
- El principio activo es tralokinumab.
- Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab en 1 ml de solución inyectable.
- Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Adtralza y contenido del envase
Adtralza es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido, suministrada en una jeringa precargada de vidrio con una protección de la aguja.

Adtralza está disponible en envases unitarios que contienen 2 jeringas precargadas o en envases múltiples que contienen 4 (2 envases de 2) o 12 (6 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Italia
LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Las instrucciones de uso con información sobre cómo inyectar Adtralza están disponibles en la otra cara de este prospecto.

Instrucciones de uso:
Adtralza
tralokinumab
Solución inyectable en jeringa precargada

Lea estas instrucciones antes de empezar a usar las jeringas precargadas de Adtralza y cada vez que adquiera un nuevo envase, ya que es posible que incluyan información nueva. También puede consultar con su profesional sanitario sobre su enfermedad o su tratamiento.

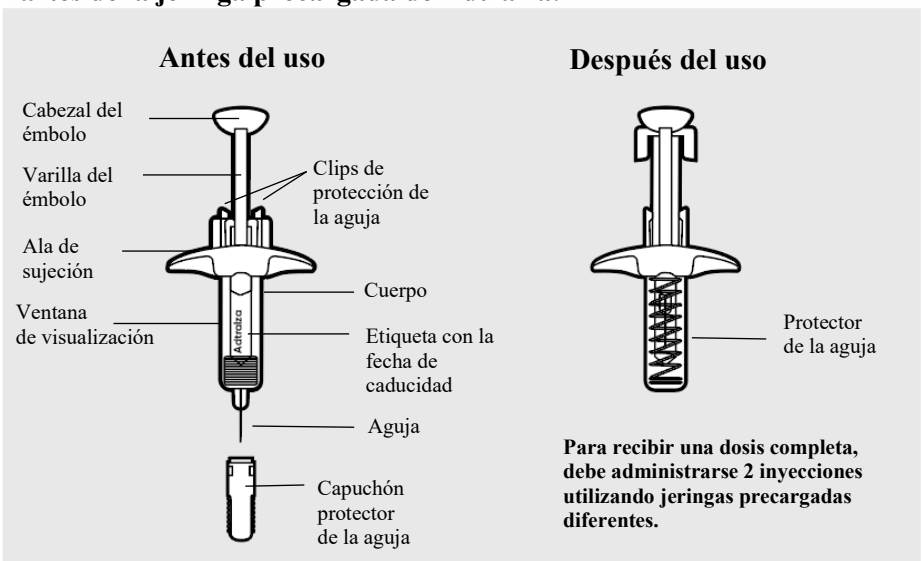
Conserve estas instrucciones de uso para poder consultarlas de nuevo si lo necesita.

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de tralokinumab.
Las jeringas precargadas de Adtralza son de un solo uso.

INFORMACIÓN IMPORTANTE
Información importante que necesita saber antes de inyectar Adtralza

- Antes de inyectarse Adtralza por primera vez, su profesional sanitario le mostrará cómo preparar e inyectar Adtralza utilizando las jeringas precargadas.
- **No** se inyecte Adtralza hasta que se le haya mostrado cómo inyectárselo correctamente.
- Hable con su profesional sanitario si tiene alguna pregunta sobre cómo inyectar Adtralza correctamente.
- **Para recibir la dosis completa, debe administrarse 2 inyecciones de Adtralza (1 conjunto de inyecciones). Se recomienda que utilice una zona de inyección diferente para cada nuevo conjunto de inyecciones.**
- Las jeringas precargadas de Adtralza tienen un protector de la aguja que cubrirá automáticamente la aguja al finalizar la inyección.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección.
- **No** comparta ni reutilice las jeringas precargadas de Adtralza.

Partes de la jeringa precargada de Adtralza:

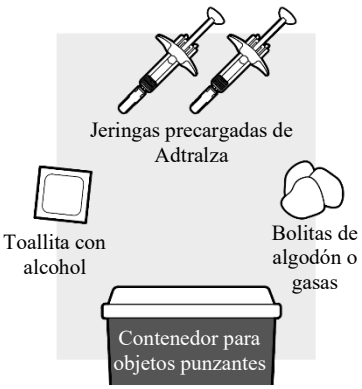


Conservación de Adtralza

- **Mantenga Adtralza y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.**
- Conserve las jeringas precargadas de Adtralza en nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las jeringas precargadas de Adtralza en el envase original para protegerlas de la luz hasta que esté listo para su uso.
- **No** congele las jeringas precargadas de Adtralza. **No** las utilice si se han congelado.
- Adtralza puede conservarse en el envase original a temperatura ambiente de hasta 25 °C durante un plazo máximo de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de manera permanente,

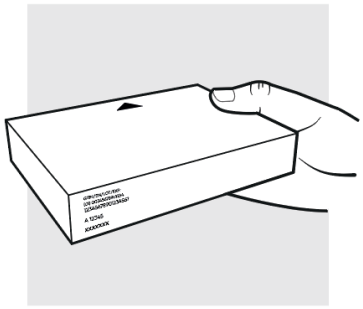
escriba la fecha en que lo saca en el envase y utilice Adtralza en un plazo de 14 días. Deseche las jeringas si han estado fuera de la nevera durante más de 14 días.

Paso 1: Preparación de la inyección de Adtralza



1a: Reúna todos los materiales necesarios para la inyección
Para cada dosis de Adtralza, necesitará:

- Una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada, como una mesa
- Envase de Adtralza con 2 jeringas precargadas de Adtralza
- Una toallita con alcohol (no incluida en el envase)
- Gasas o bolitas de algodón limpias (no incluidas en el envase)
- Un contenedor para objetos punzantes para la eliminación de agujas (no incluido en el envase).



1b: Saque de la nevera el envase con la jeringa precargada de Adtralza

- **Consulte la fecha de caducidad (EXP) que figura en el envase. No** utilice la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.
- Compruebe que el precinto del envase de Adtralza esté intacto. **No** utilice las jeringas precargadas de Adtralza si el precinto del envase está roto.

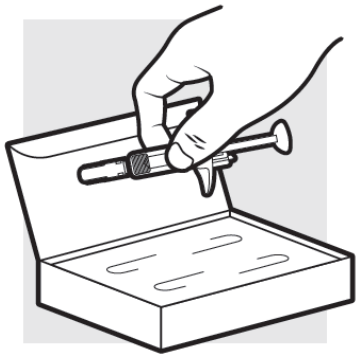
No utilice las jeringas precargadas de Adtralza que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 14 días.



Tiempo de espera

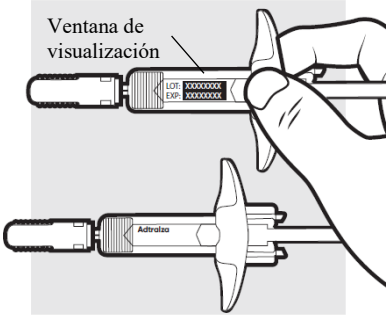
1c: Deje que las jeringas precargadas de Adtralza alcancen la temperatura ambiente
Deje el envase de Adtralza sobre una superficie plana y espere 30 minutos antes de inyectarse Adtralza, para dejar que las jeringas precargadas alcancen la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Esto ayudará a que la inyección de Adtralza sea más cómoda.

- **No** caliente las jeringas precargadas de ninguna manera.
- **No** agite las jeringas.
- **No** quite el capuchón de la aguja de las jeringas precargadas hasta que llegue al paso 3 y usted esté preparado para la inyección.
- **No** vuelva a guardar las jeringas en la nevera una vez que alcancen la temperatura ambiente.



1d: Extraiga las jeringas precargadas de Adtralza del envase
Extraiga las **2** jeringas precargadas de Adtralza del envase de una en una cogiéndolas por el medio del cuerpo (no la varilla del émbolo).

- **No** toque los clips de protección de la aguja para evitar que se active el protector de la aguja demasiado pronto.
- **No** quite el capuchón de la aguja de las jeringas precargadas hasta que llegue al paso 3 y usted esté preparado para la inyección.



1e: Compruebe las 2 jeringas precargadas de Adtralza

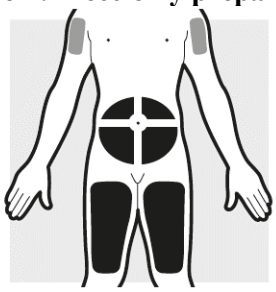
- Asegúrese de que las etiquetas indican el nombre correcto del medicamento, Adtralza.
- Consulte la fecha de caducidad en las jeringas.
- Observe el medicamento a través de las ventanas de visualización. El medicamento debe ser de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido.
- No utilice las jeringas precargadas de Adtralza si:

- la fecha de caducidad en las jeringas ya ha pasado
- el medicamento se ve turbio, decolorado o contiene partículas
- las jeringas precargardas parecen dañadas o han sufrido alguna caída

Si no puede utilizar las jeringas, deséchelas en un contenedor para objetos punzantes y utilice jeringas nuevas.

- Es posible que observe pequeñas burbujas de aire en el líquido. Es normal; no tiene que hacer nada al respecto.

Paso 2: Elección y preparación de la zona de inyección

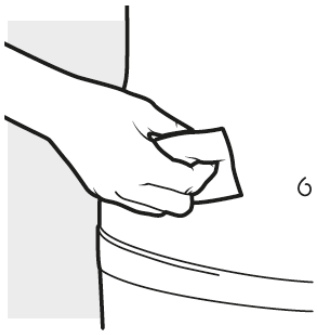


Inyección administrada solo por el cuidador

Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

2a: Elija la zona en la que se administrarán las inyecciones

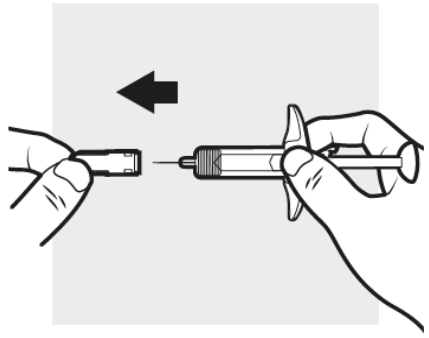
- Puede hacerlo en:
  - la zona del vientre (abdomen)
  - el muslo
  - la parte superior del brazo, solo cuando el cuidador le administre las inyecciones.
- **No** inyecte el medicamento en piel sensible, con hematomas, escamosa, con cicatrices, endurecida o con eccema.
- **No** administre la inyección a menos de 5 cm alrededor del ombligo.



2b: Lávese las manos y prepare la piel

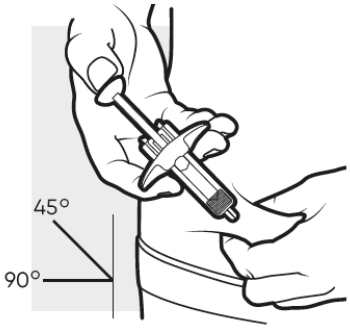
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona elegida para las 2 inyecciones con una toallita con alcohol, realizando un movimiento circular.
  - Deje que la zona se seque por completo.
  - **No** sople encima ni toque la zona limpia antes de la inyección.

Paso 3: Inyección de Adtralza

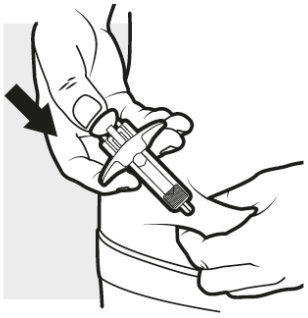


3a: Quite el capuchón de la aguja de Adtralza
Sujete el cuerpo de la jeringa precargada de Adtralza con una mano, y con la otra, tire hacia fuera del capuchón de la aguja y tírelo en un contenedor para objetos punzantes.

- **No trate de volver a tapar las jeringas precargadas de Adtralza.**
- **No** sostenga la varilla del émbolo o el cabezal del émbolo mientras retira el capuchón de la aguja.
- Puede que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.
- **No** toque la aguja ni deje que entre en contacto con ninguna superficie.



3b: Inserte la aguja
Con una mano pellizque suavemente y sostenga un pliegue de piel previamente limpia. Con la otra mano, introduzca la aguja completamente en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.



3c: Inyecte el medicamento
Empuje firmemente el cabezal del émbolo con el pulgar. Se habrá inyectado todo el medicamento cuando ya no pueda empujar más el émbolo.



3d: Suelte y retire la aguja
Levante el pulgar del cabezal del émbolo. La aguja retrocederá automáticamente dentro del cuerpo de la jeringa y quedará dentro del cuerpo de la jeringa.

- Coloque una bolita de algodón o una gasa seca sobre la zona de inyección durante unos pocos segundos. No frote la zona de inyección. Si fuera necesario, cubra la zona de inyección con un pequeño apósito.
- Puede que haya una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Es normal.

Deseche la jeringa precargada de Adtralza utilizada en un contenedor para objetos punzantes. **Ver el paso 5 "Eliminación de Adtralza".**

Paso 4: Inyección de la segunda jeringa



Para recibir la dosis prescrita completa, deberá administrarse una segunda inyección. Tome la segunda jeringa precargada de Adtralza y repita los pasos 3 y 5.

Nota
Asegúrese de administrar la **segunda inyección** en la misma zona del cuerpo, pero a una distancia mínima de 3 cm con respecto a la primera.

Paso 5: Eliminación de Adtralza



- Deseche las jeringas precargadas de Adtralza utilizadas en un contenedor para objetos punzantes justo después de su uso.
  - **No** tire las jeringas precargadas de Adtralza junto a los residuos domésticos.

- Si no tiene ningún contenedor para objetos punzantes, puede hacer uno casero que:
  - esté hecho de plástico resistente;

    - pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a objetos punzantes, para que no asomen elementos afilados,
    - se encuentre en posición recta y estable durante su uso,
    - sea antifugas y
    - esté correctamente etiquetado para advertir de los desperdicios peligrosos que contiene el envase.
- Cuando el envase resistente a objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las directrices de su localidad para la eliminación inmediata de los contenedores para objetos punzantes.
- **No** recicle el envase resistente a los pinchazos.

Prospecto: información para el paciente

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada
tralokinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adtralza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adtralza
3. Cómo usar Adtralza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Adtralza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Adtralza y para qué se utiliza

Adtralza contiene el principio activo tralokinumab.

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que bloquea la acción de una proteína llamada IL-13. La IL-13 juega un papel clave en la aparición de los síntomas de la dermatitis atópica.

Adtralza se utiliza para tratar a pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Adtralza se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos para el eccema atópico que se aplican en la piel.

El uso de Adtralza para tratar la dermatitis atópica puede mejorar su eccema y reducir el picor y el dolor de la piel asociados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adtralza

No use Adtralza
- si es alérgico al tralokinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cree que podría ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Adtralza.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Adtralza.

Reacciones alérgicas
En muy raras ocasiones, los medicamentos pueden causar reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y reacciones alérgicas graves llamadas anafilácticas. Mientras use Adtralza debe observar signos de estas reacciones (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, boca y lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a la presión arterial baja), habones, picor y erupción cutánea). Deje de utilizar Adtralza y avise a su médico o busque ayuda médica de inmediato si nota cualquier signo de reacción alérgica. Dichos signos se indican al principio de la sección 4.

Infección parasitaria en los intestinos
Adtralza puede reducir su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Cualquier infección parasitaria, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Adtralza. Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación, lo que podrían ser signos de infección parasitaria. Si vive en una región donde estas infecciones son comunes o si viaja a esa región, consulte con su médico.

Problemas oculares
Consulte con su médico si tiene problemas oculares nuevos o que empeoren, incluidos dolor ocular o cambios en la visión.

Niños
Aún se desconocen la seguridad y los beneficios de Adtralza en niños menores de 12 años de edad, de modo que no administre este medicamento a esta población.

Otros medicamentos y Adtralza
Informe a su médico o farmacéutico
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- Si se le ha administrado recientemente o se le va a administrar alguna vacuna.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o usted tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de Adtralza en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar su uso durante el embarazo a menos que el médico le aconseje utilizarlo.

Si procede, usted y su médico deberán decidir si dará el pecho o utilizará Adtralza. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que Adtralza reduzca su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Adtralza contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Adtralza

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab.

Cantidad de Adtralza que debe administrarse y duración del tratamiento
- Su médico decidirá la cantidad de Adtralza que necesita y la duración del tratamiento.

- La primera dosis recomendada es de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg (una inyección de 300 mg) administradas cada 2 semanas. Según cómo responda al tratamiento, el médico decidirá si usted se puede administrar una dosis cada 4 semanas.

Adtralza se administra por una inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted pueden decidir si se puede inyectar Adtralza usted mismo.

Inyéctese Adtralza solo después de que su médico o enfermero le hayan enseñado a hacerlo correctamente. Un cuidador también podrá inyectarle Adtralza tras haber recibido la formación adecuada.

No agite la pluma.

Lea atentamente las "Instrucciones de uso" antes de inyectarse Adtralza.

Si usa más Adtralza del que debe
Si usa más medicamento del que debe o si se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Adtralza
Si ha olvidado inyectarse una dosis en el momento oportuno, inyéctese Adtralza lo antes posible. Posteriormente, la siguiente dosis se deberá inyectar según la pauta establecida.

Si interrumpe el tratamiento con Adtralza
No interrumpa el tratamiento con Adtralza sin consultar primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Adtralza puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad) como las reacciones anafilácticas; los signos pueden incluir:
- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, boca y lengua
- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- habones
- picor
- erupción cutánea

Deje de usar Adtralza y contacte a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- infecciones del tracto respiratorio superior (es decir, resfriado común y garganta irritada)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- enrojecimiento y picor de los ojos
- infección de los ojos
- reacciones en la zona de inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)
- inflamación de los ojos que puede causar dolor ocular o disminución de la visión

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Adtralza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Si es necesario, Adtralza puede conservarse a temperatura ambiente de hasta 30 °C en el envase original durante un plazo máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 30 °C. Deseche Adtralza si no lo utiliza en un plazo máximo de 14 días de conservación a temperatura ambiente.

Si necesita sacar el envase de la nevera de manera permanente, escriba la fecha en que lo saca en el envase y utilice Adtralza en un plazo de 14 días. Adtralza no deberá refrigerarse de nuevo durante este periodo.

No utilice este medicamento si observa que está turbio, decolorado o contiene partículas.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adtralza
- El principio activo es tralokinumab.
- Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab en 2 ml de solución inyectable.
- Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (E260), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Adtralza y contenido del envase
Adtralza es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido, suministrada en una pluma precargada.

Adtralza está disponible en envases unitarios que contienen 2 plumas precargadas o en envases múltiples que contienen 6 (3 envases de 2) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Italia
LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Las instrucciones de uso con información sobre cómo inyectar Adtralza están disponibles en la otra cara de este prospecto.

Instrucciones de uso:

Adtralza 300 mg solución inyectable en pluma precargada
tralokinumab

Lea estas instrucciones antes de empezar a usar las plumas precargadas de Adtralza y cada vez que adquiera un nuevo envase, ya que es posible que incluyan información nueva. También puede consultar con su profesional sanitario sobre su enfermedad o su tratamiento.

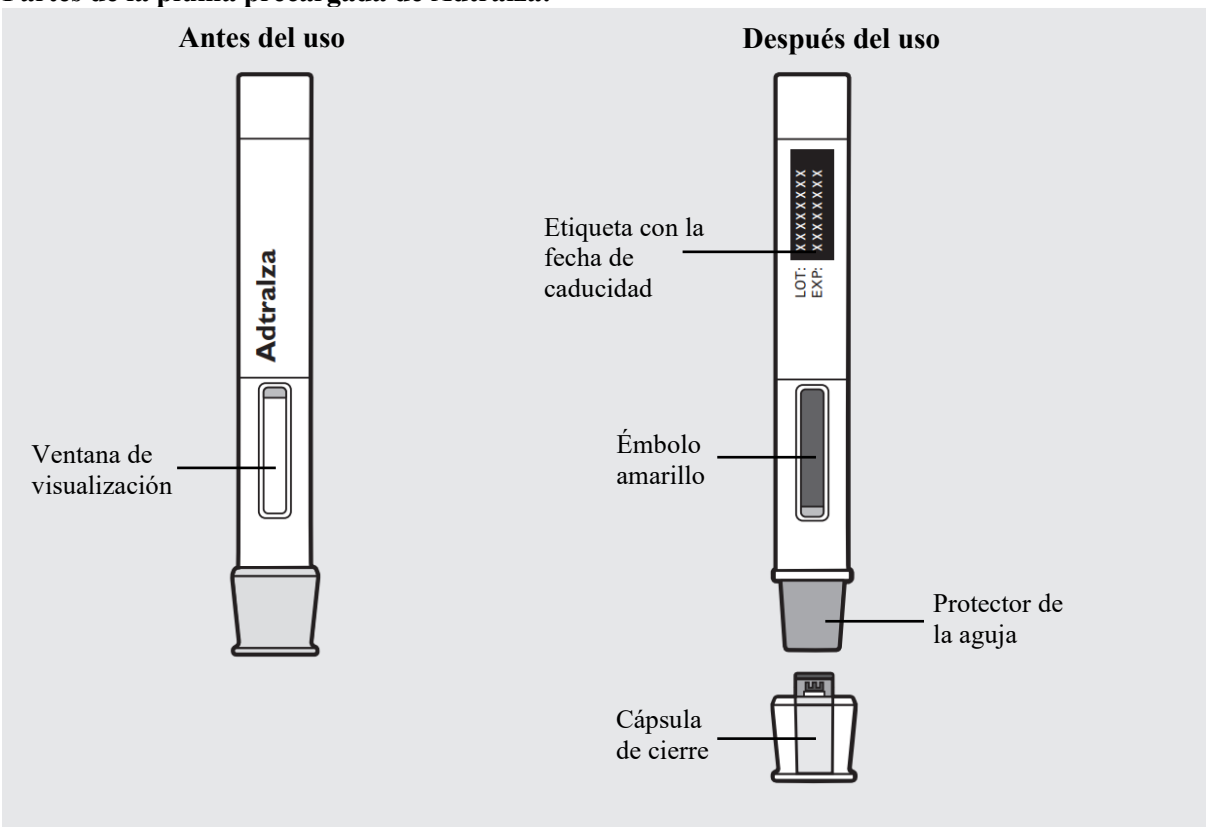
Conserve estas instrucciones de uso para poder consultarlas de nuevo si lo necesita.

Cada pluma precargada contiene 300 mg de tralokinumab.
Las plumas precargadas de Adtralza son de un solo uso.

INFORMACIÓN IMPORTANTE
Información importante que necesita saber antes de inyectar Adtralza

- Antes de inyectarse Adtralza por primera vez, su profesional sanitario le mostrará cómo preparar e inyectar Adtralza utilizando la pluma precargada.
- **No** se inyecte Adtralza hasta que se le haya mostrado cómo inyectárselo correctamente.
- Hable con su profesional sanitario si tiene alguna pregunta sobre cómo inyectar Adtralza correctamente.
- **Para recibir la dosis completa, debe administrarse 1 inyección de Adtralza.**
- **Se recomienda que utilice una zona de inyección diferente para cada nueva inyección.**
- La pluma precargada de Adtralza tiene un protector de la aguja que cubrirá automáticamente la aguja al finalizar la inyección.
- **No** retire la cápsula de cierre hasta justo antes de administrar la inyección.
- **No** comparta ni reutilice las plumas precargadas de Adtralza.

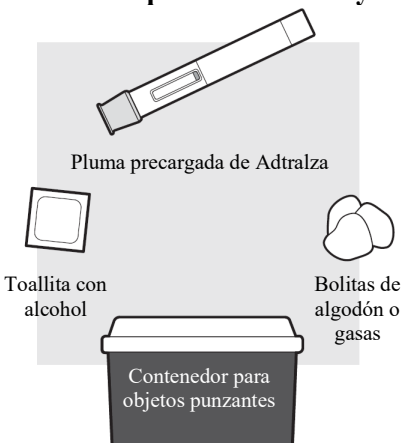
Partes de la pluma precargada de Adtralza:



Conservación de Adtralza

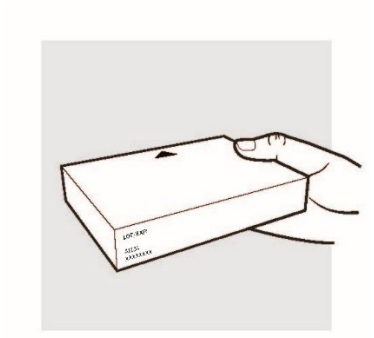
- **Mantenga Adtralza y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.**
- Conserve las plumas precargadas de Adtralza en nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las plumas precargadas de Adtralza en el envase original para protegerlas de la luz hasta que esté listo para su uso.
- **No** congele las plumas precargadas de Adtralza. **No** las utilice si se han congelado.
- Adtralza puede conservarse en el envase original a temperatura ambiente de hasta 30 °C durante un plazo máximo de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de manera permanente, escriba la fecha en que lo saca en el envase y utilice Adtralza en un plazo de 14 días. Deseche las plumas si han estado fuera de la nevera durante más de 14 días.

Paso 1: Preparación de la inyección de Adtralza



1a: Reúna todos los materiales necesarios para la inyección
Para cada dosis de Adtralza, necesitará:

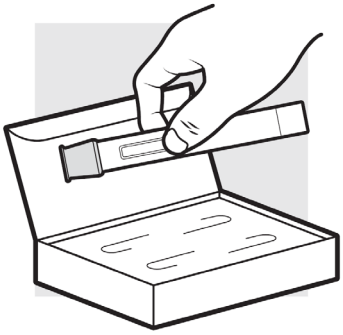
- Una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada, como una mesa
- 1 pluma precargada de Adtralza
- Una toallita con alcohol (no incluida en el envase)
- Gasas o bolitas de algodón limpias (no incluidas en el envase)
- Un contenedor para objetos punzantes para la eliminación de agujas (no incluido en el envase).



1b: Saque de la nevera el envase de Adtralza

- **Consulte la fecha de caducidad (EXP) que figura en el envase. No** utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.
- Cuando utilice la primera pluma precargada del envase, compruebe que el precinto del envase esté intacto. **No** utilice las plumas precargadas de Adtralza si el precinto del envase está roto.

No utilice las plumas precargadas de Adtralza que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 14 días.



1c: Extraiga la pluma precargada de Adtralza del envase
Extraiga **1** pluma precargada del envase. Cuando utilice la primera pluma precargada, vuelva a guardar en la nevera el envase con la pluma precargada restante.

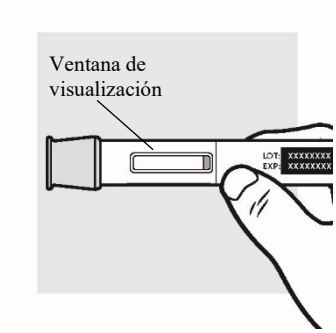
- **No** quite la cápsula de cierre de la pluma precargada hasta que llegue al paso 3 y usted esté preparado para la inyección.



Tiempo de espera

1d: Deje que la pluma precargada de Adtralza alcance la temperatura ambiente
Deje la pluma precargada sobre una superficie plana y espere al menos 45 minutos antes de inyectarse Adtralza, para dejar que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 30 °C). Esto ayudará a que la inyección de Adtralza sea más cómoda.

- **No** caliente la pluma precargada de ninguna manera.
- **No** agite la pluma precargada.
- **No** vuelva a guardar la pluma precargada en la nevera una vez que alcance la temperatura ambiente.



1e: Compruebe la pluma precargada de Adtralza

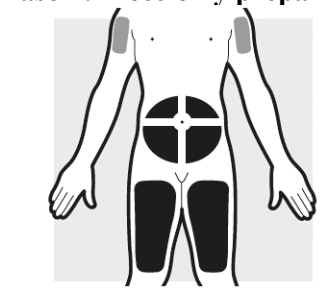
- Asegúrese de que la etiqueta indica el nombre correcto del medicamento, Adtralza.
- Consulte la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma precargada.
- Observe el medicamento a través de la ventana de visualización. El medicamento debe ser de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido.
- Es posible que observe pequeñas burbujas de aire en el líquido. Es normal; no tiene que hacer nada al respecto.

- No utilice la pluma precargada de Adtralza si:
  - la fecha de caducidad en la pluma precargada ya ha pasado

- el medicamento se ve turbio, decolorado o contiene partículas
- la pluma precargada parece dañada o ha sufrido alguna caída

Si no puede utilizar la pluma precargada, deséchela en un contenedor para objetos punzantes y utilice una pluma precargada nueva.

Paso 2: Elección y preparación de la zona de inyección

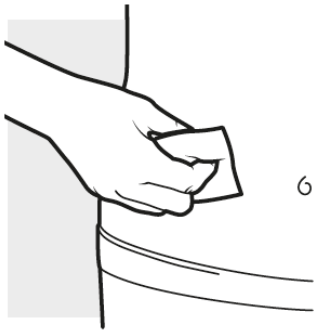


Inyección administrada solo por el cuidador

Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

2a: Elija la zona en la que se administrará la inyección

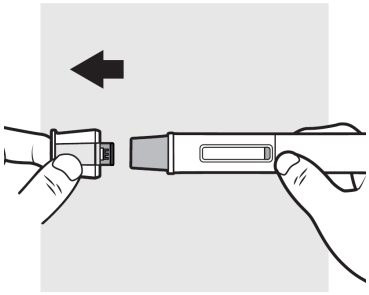
- Puede hacerlo en:
  - la zona del vientre (abdomen)
  - el muslo
  - la parte superior del brazo, solo cuando el cuidador le administre la inyección.
- **No** inyecte el medicamento en piel sensible, con hematomas, escamosa, con cicatrices, endurecida o con eccema.
- **No** administre la inyección a menos de 5 cm alrededor del ombligo.
- **Se recomienda que utilice una zona de inyección diferente para cada nueva inyección. No use la misma zona del cuerpo 2 veces seguidas.**



2b: Lávese las manos y prepare la piel

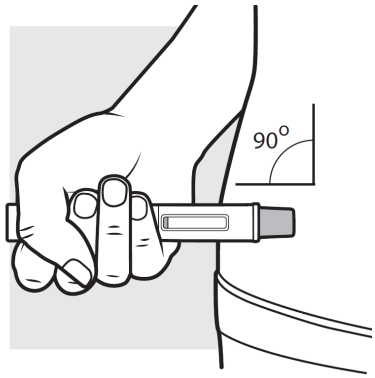
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona elegida con una toallita con alcohol, realizando un movimiento circular.
  - Deje que la zona se seque por completo.
  - **No** sople encima ni toque la zona limpia antes de la inyección.

Paso 3: Inyección de Adtralza



3a: Quite la cápsula de cierre de Adtralza
Sujete la pluma precargada con una mano, y con la otra, tire hacia fuera de la cápsula de cierre y tírela en un contenedor para objetos punzantes. En este momento, el protector de aguja queda expuesto para evitar que toque la aguja.

- **No trate de volver a tapar la pluma precargada.** Esto podría provocar que la inyección sucediera demasiado pronto o que la aguja se dañase.
- **No** intente tocar o presionar el protector de la aguja con el dedo. Esto podría provocar lesión por pinchazo de aguja.

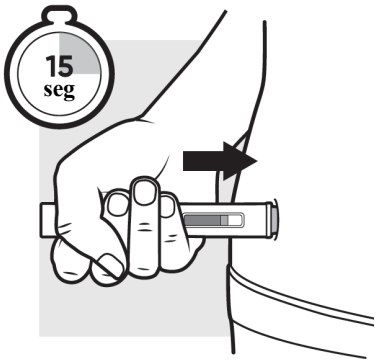


3b: Coloque la pluma precargada de Adtralza en la zona de inyección para poder ver la ventana de visualización
Puede pellizcar suavemente la piel previamente limpia o administrar la inyección sin pellizcar la piel. Siga las instrucciones para profesionales sanitarios sobre cómo administrar la inyección,

- Coloque el protector de la aguja de la pluma precargada a ras de piel (ángulo de 90 grados) en la zona de inyección que ha limpiado previamente. Asegúrese de poder ver la ventana de visualización.

- **No** cambie la posición de la pluma precargada después de que haya empezado la inyección.

Si la pluma precargada se extrae demasiado pronto, puede que vea salir una cantidad de medicamento de la pluma precargada. Si esto sucede, puede que no haya recibido la dosis completa. Llame a su médico, farmacéutico o enfermero.

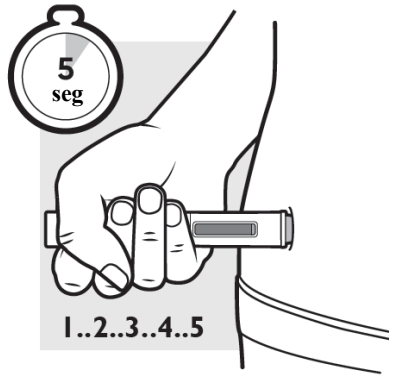


3c: Presione en la pluma precargada de Adtralza y mantenga la presión
Presione la pluma precargada con firmeza y manténgala en su lugar. Escuchará un **"clic"** que le avisa que la inyección ya ha comenzado y el émbolo amarillo empezará a moverse.

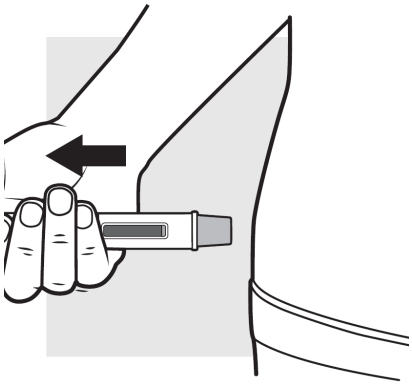
El émbolo amarillo se desplazará hasta la parte inferior de la ventana de visualización al inyectar el medicamento.
Inyectar la dosis completa puede llevar hasta 15 segundos.

Escuchará un segundo **"clic"** cuando el émbolo amarillo llene la ventana de visualización.

Siga presionando.

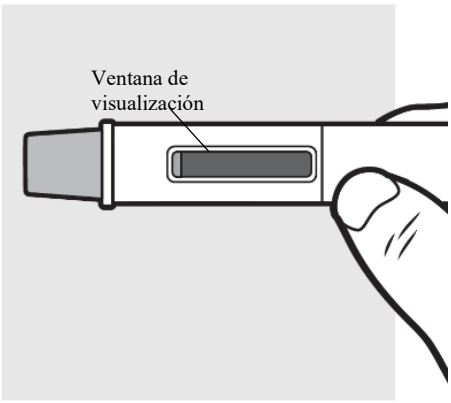


3d: Siga presionando unos 5 segundos más
Cuando haya escuchado el segundo "clic", siga presionando la pluma con firmeza en su piel durante 5 segundos para asegurarse de administrar la dosis completa.

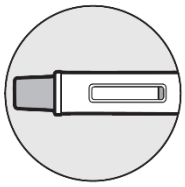


3e: Extraiga la pluma precargada de Adtralza
Retire la pluma precargada de la zona de inyección. El protector de aguja se deslizará y encajará en la aguja.

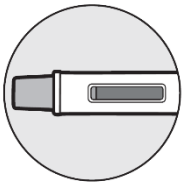
- Coloque una bolita de algodón o una gasa seca sobre la zona de inyección durante unos pocos segundos. **No** frote la zona de inyección.
- Puede que haya una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Es normal. Si fuera necesario, cubra la zona de inyección con un pequeño apósito.



Antes del uso:

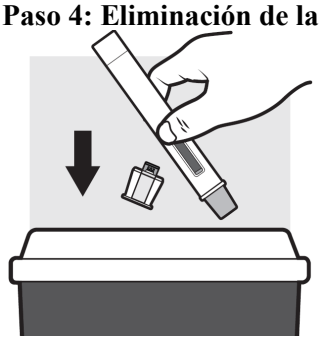


Después del uso:



3f: Compruebe la ventana de visualización
Compruebe la ventana de visualización para asegurarse de que se ha inyectado todo el líquido. Si el émbolo amarillo no cubre la ventana de visualización puede que no haya recibido la dosis completa. Si esto sucede o si tiene otras dudas, llame a su médico, farmacéutico o enfermero.

Paso 4: Eliminación de la pluma precargada de Adtralza



- Deseche la pluma precargada de Adtralza utilizada en un contenedor para objetos punzantes justo después de su uso.
  - **No** tire la pluma precargada de Adtralza junto a los residuos domésticos.

- Si no tiene ningún contenedor para objetos punzantes, puede hacer uno casero que:
  - esté hecho de plástico resistente;
  - pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a objetos punzantes, para que no asomen elementos afilados,
  - se encuentre en posición recta y estable durante su uso,
  - sea antifugas y
  - esté correctamente etiquetado para advertir de los desperdicios peligrosos que contiene el envase.
- Cuando el envase resistente a objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las directrices de su localidad para la eliminación inmediata de los contenedores para objetos punzantes.
- **No** recicle el envase resistente a los pinchazos.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enstilar 50 microgramos/g + 0,5 mg/g espuma cutánea.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

-

Composición cualitativa y cuantitativa

Un gramo de espuma cutánea contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) 50 microgramos/g de espuma cutánea.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Espuma cutánea.
Tras pulverizar, se forma una espuma blanca o blanquecina, de apariencia no expansiva que colapsa gradualmente después de la pulverización.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de brotes
Enstilar espuma debe aplicarse sobre el área afectada una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, se hará tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica.

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo
Los pacientes que han respondido al tratamiento de 4 semanas con Enstilar una vez al día son adecuados para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Enstilar debe aplicarse dos veces por semana durante dos días no consecutivos en las áreas previamente afectadas por la psoriasis vulgaris. Entre aplicación y aplicación deben pasar entre 2 y 3 días sin tratamiento con Enstilar.
Si aparecen signos de recaída, se debe reiniciar el tratamiento del brote, como se describe anteriormente.

Dosis máxima
La dosis máxima diaria del medicamento no debe exceder los 15 g, es decir, un envase de 60 g debe durar al menos 4 días de tratamiento. 15 g equivalen a la cantidad administrada desde el envase cuando el pulsador se presiona totalmente durante aproximadamente 1 minuto. Una aplicación de dos segundos libera

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aproximadamente 0,5 g. Como guía, 0,5 g de espuma deben cubrir un área de piel que corresponde aproximadamente a la superficie de la mano de un adulto.

Si además de Enstilar se emplean otros medicamentos tópicos que contienen calcipotriol, la dosis total de todos los productos conteniendo calcipotriol no debe exceder de 15 g al día.

El área total de superficie corporal tratada no debe ser superior a un 30 %.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal y hepática
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años de edad están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso cutáneo.

El envase debe agitarse durante unos segundos antes de usar. Enstilar debe aplicarse mediante pulverización manteniendo el envase a una distancia de al menos 3 cm de la piel. La espuma puede pulverizarse manteniendo el envase en cualquier posición excepto horizontalmente.
Enstilar debe pulverizarse directamente sobre cada área de piel afectada y masajearse suavemente.
Si se usa en el cuero cabelludo, Enstilar debe pulverizarse en la palma de la mano y luego aplicarse en las áreas afectadas del cuero cabelludo con la punta del dedo. En el prospecto se incluyen instrucciones para lavar el cabello.
Las manos deben lavarse después de usar el medicamento (a menos que Enstilar se utilice para tratar las manos) para evitar el contacto accidental con otras partes del cuerpo así como la absorción involuntaria de medicamento a través de las manos. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. No se recomienda ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación del medicamento.Deje que la espuma permanezca en el cuero cabelludo y/o la piel durante la noche o durante el día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enstilar está contraindicado en psoriasis eritrodérmica y pustular.

Debido al contenido en calcipotriol, Este medicamento está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido en corticosteroide, Enstilar está contraindicado en las siguientes situaciones si se producen en el área de tratamiento: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o la alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección 4.8).

Alteraciones visuales
Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre el metabolismo del calcio:
Debido al contenido de calcipotriol en Enstilar, puede producirse hipercalcemia. Los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando no se excede la dosis máxima diaria de Enstilar (15 g) (ver sección 4.2).

Reacciones adversas locales:
Dado que este medicamento contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas.

Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas así como la absorción involuntaria de medicamento a través de las manos.

Infecciones concomitantes de la piel:
Si las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Interrupción del tratamiento:
Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento.

Empleo a largo plazo:
El empleo de corticosteroides a largo plazo puede incrementar el riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver sección 4.8).

Situación no evaluada:
No hay experiencia con el empleo de este medicamento en psoriasis guttata.

Reacciones adversas a excipientes:
Enstilar puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Enstilar.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Cuando se administra por vía oral en animales, los estudios con calcipotriol no han mostrado efectos teratogénicos, aunque han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios con glucocorticoides realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 resultados de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Enstilar cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Lactancia

Betametasona se excreta en la leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante es muy bajo con dosis terapéuticas. No se dispone de información relativa a la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Enstilar a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique el medicamento en los pechos durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras (ver sección 5.3). No hay datos de fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de ensayos clínicos.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son reacciones en el lugar de aplicación.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Hipercalcemia*
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Hipopigmentación de la piel
Frecuencia no conocida	Cambios del color del pelo***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Efecto rebote Prurito en el lugar de aplicación Irritación en el lugar de aplicación Dolor en el lugar de aplicación****
Frecuencia no conocida	Eritema en el lugar de aplicación*****

* Se ha observado hipercalcemia leve.
** Ver sección 4.4.
*** Se ha notificado para productos que contienen calcipotriol y betametasona en combinación, un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.
**** Dolor en el lugar de aplicación incluye quemazón en el lugar de aplicación.
***** Basado en la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica
No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad de las poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 106 sujetos adolescentes fueron tratados en un ensayo clínico abierto. Ver sección 5.1 para más detalles sobre este ensayo.

Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol:
Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver sección 4.4).

Betametasona (como dipropionato):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertricosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas de la piel y durante tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

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

4.9. Sobredosis

El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, que se normaliza al interrumpir el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, constipación, debilidad muscular, confusión y coma.

El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede dar lugar a una supresión corticosuprarrenal, que habitualmente es reversible. El tratamiento sintomático puede estar indicado.

En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos. Otros antipsoriásicos para uso tópico, Calcipotriol, combinaciones. Código ATC: D05AX52.

Mecanismo de acción

Enstilar espuma combina los efectos farmacológicos del calcipotriol hidrato, un análogo sintético de la vitamina D3, y la betametasona dipropionato, un corticosteroide sintético.

En psoriasis, la vitamina D y sus análogos actúan principalmente inhibiendo la proliferación e induciendo la diferenciación de los queratinocitos. El mecanismo antiproliferativo subyacente de la vitamina D en los queratinocitos implica la inducción del factor de inhibición de crecimiento transformando el factor de crecimiento β, y de los inhibidores de la quinasa ciclina dependientes, con la subsiguiente disminución del crecimiento en la fase G1 del ciclo celular, además de una desactivación de los dos factores de proliferación, factor de respuesta de crecimiento temprano-1 y polo quinasa-2.

Además, la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador, inhibiendo la activación y la diferenciación de las células Th17/Th1 induciendo al mismo tiempo una respuesta Th2/Treg.

En psoriasis, los corticosteroides inhiben el sistema inmune, especialmente las quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, inhibiendo de este modo la activación de las células T. A nivel molecular, los corticosteroides actúan vía el receptor glucocorticoide intracelular y la función antiinflamatoria se debe a la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

trans-inhibición de los factores de transcripción proinflamatorios tales como el factor nuclear κB, proteína activadora 1 y el factor 3 regulador del interferón.

En combinación, el calcipotriol monohidrato y la betametasona dipropionato promueven un efecto antiinflamatorio y antiproliferativo superior a los de cada uno de los componentes por separado.

Efectos farmacodinámicos

Datos a corto plazo
En condiciones de uso máximas, se determinó la respuesta suprarrenal a la ACTH mediante la determinación de los niveles séricos de cortisol, en sujetos con psoriasis extensa en cuerpo y cuero cabelludo tratados durante 4 semanas. Ninguno de los 35 sujetos experimentó un descenso de los niveles de cortisol en suero a los 30 o 60 minutos de la estimulación con ACTH. Por lo tanto, parece que para Enstilar el riesgo de supresión corticosuprarrenal es bajo cuando se aplica en psoriasis vulgaris extensa durante 4 semanas. De forma similar, no hubo indicios de un metabolismo del calcio anómalo tras la aplicación de Enstilar en psoriasis vulgaris extensa durante 4 semanas.

Datos a largo plazo
Se evaluó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en sujetos adultos con psoriasis vulgaris de moderada a grave que afectaba al menos al 10% de la superficie corporal. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir Enstilar o vehículo en espuma dos veces por semana durante 52 semanas (tratamiento de mantenimiento a largo plazo). Los sujetos que experimentaron una recaída fueron tratados con Enstilar una vez al día durante 4 semanas, y luego continuaron el tratamiento aleatorio.

Los resultados del ensayo mostraron un riesgo bajo de supresión suprarrenal en sujetos con psoriasis extensa (ASC 10-30%) que usan Enstilar dos veces a la semana como se ha indicado hasta 52 semanas. No hubo ningún efecto clínicamente relevante en el metabolismo del calcio en este ensayo.

Eficacia clínica y seguridad

Datos a corto plazo
La eficacia del empleo de Enstilar una vez al día se ha estudiado en tres ensayos clínicos doble-ciego o ciego para el investigador, aleatorizados, de 4 semanas de duración, que incluyeron más de 1.100 sujetos con psoriasis en el cuerpo (también en el cuero cabelludo en el Ensayo Dos) de intensidad por lo menos leve de acuerdo con la Valoración Global del Médico de la gravedad de la enfermedad (PGA), afectando por lo menos al 2% del área de superfície corporal (ASC) y con un Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis modificado (m-PASI) de al menos de 2. La valoración global del médico se realiza utilizando una escala de 5 puntos (blanqueo, enfermedad muy leve, leve, moderada y grave) basado en el promedio de lesiones psoriásicas.

El criterio de respuesta primario fue sujetos con ‘éxito del tratamiento’ (‘blanqueo’ o ‘enfermedad muy leve’ para sujetos con enfermedad al menos moderada al inicio, o ‘blanqueo’ para sujetos con enfermedad leve al inicio) de acuerdo con la PGA en la Semana 4.

Características basales relacionadas con la enfermedad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Ensayo Uno (N=426)	Ensayo Dos (N=302)	Ensayo Tres (N=376)
Gravedad de la enfermedad al inicio (PGA):			
Leve	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Moderada	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Grave	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
ASC media (rango)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
m-PASI medio (rango)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Porcentaje de sujetos con 'éxito del tratamiento' de acuerdo con la PGA del cuerpo en la Semana 4

	Enstilar	Vehículo de la espuma	BDP en el vehículo de la espuma	Calcipotriol en el vehículo de la espuma	Daivobet Pomada	Vehículo de la pomada
Ensayo Uno	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Ensayo Dos	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Ensayo Tres	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Los resultados del criterio de respuesta primario 'éxito del tratamiento' (PGA) del cuerpo en la Semana 4 mostraron que Enstilar es de forma estadísticamente significativa más eficaz que todos los comparadores incluidos y se observaron respuestas en todas las categorías de gravedad de la enfermedad basal.

En el Ensayo Dos, se investigó el efecto de Enstilar sobre la psoriasis del cuero cabelludo como el porcentaje de sujetos con 'éxito del tratamiento' de acuerdo con la PGA del cuero cabelludo en la Semana 4.

Porcentaje de sujetos con 'éxito del tratamiento' de acuerdo con la PGA del cuero cabelludo en la Semana 4

	Enstilar	BDP en el vehículo de la espuma	Calcipotriol en el vehículo de la espuma
Ensayo Dos	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que calcipotriol y también se asoció con un porcentaje superior de éxito del tratamiento que BDP, pero está comparación no alcanzó significación estadística.

El efecto de Enstilar sobre el prurito y la pérdida de sueño relacionada con el prurito se investigó en el Ensayo Uno empleando una escala visual analógica (EVA) que iba desde 0 mm (no prurito/no pérdida de sueño en ningún momento) hasta 100 mm (el peor prurito que puedas imaginar/la peor pérdida de sueño posible). Un número de sujetos superior de forma estadísticamente significativa en el grupo de Enstilar, comparado con el vehículo, alcanzó una reducción del 70% del prurito y de la pérdida de sueño relacionada con el prurito desde el Día 3 y a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

El efecto de Enstilar sobre la calidad de vida se investigó en el Ensayo Uno empleando el cuestionario EQ-5D-5L genérico y el cuestionario DLQI específico en dermatología. Se demostró una mejora de la calidad de vida superior de forma estadísticamente significativa en favor de Enstilar, para DLQI desde la Semana 1 y a lo largo del periodo de tratamiento y para EQ-5D-5L en la Semana 4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Datos a largo plazo
La eficacia y seguridad del tratamiento con Enstilar se investigaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo (Ensayo Cuatro). Los sujetos fueron tratados una vez al día con Enstilar en abierto durante 4 semanas y los que respondieron fueron aleatorizados a recibir Enstilar (tratamiento de mantenimiento a largo plazo) o vehículo en espuma dos veces por semana hasta las 52 semanas. Los sujetos que experimentaron una recaída en cualquier brazo del ensayo fueron tratados una vez al día con Enstilar durante 4 semanas, y los que respondieron continuaron con el tratamiento al que habían sido aleatorizados.

Características basales relacionadas con la enfermedad (todos los sujetos aleatorizados)

	Ensayo Cuatro (N=545)
Gravedad de la enfermedad al inicio (PGA): • Leve • Moderada • Grave	 58 (10,6%) 447 (82,0%) 40 (7,3%)
ASC media (rango)	8,3 (1,0-38,0)
m-PASI medio (rango)	7,8 (2,0-28,0)

En los pacientes del grupo del tratamiento de mantenimiento a largo plazo con Enstilar se prolongó el tiempo hasta la primera recaída, aumentó la proporción de días en remisión durante el ensayo, y hubo menos recaídas que en el grupo de pacientes tratados con vehículo. La tabla adjunta abajo presenta el resumen de la eficacia observada durante este ensayo sobre las recaídas.

Resumen de eficacia del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 52 (Ensayo Cuatro)

	Datos observados en el ensayo		**Resultados del análisis estadístico (N = 521)***	
Variable	**Tratamiento de mantenimiento a largo plazo + tratamiento de recaídas (N=256)**	**Vehículo + tratamiento de recaídas (N=265)**	**Estimaciones [IC 95%]**	**p-valor**
Principal: Tiempo hasta la primera recaída	Mediana de tiempo hasta la primera recaída = 56 días	Mediana de tiempo hasta la primera recaída = 30 días	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reducción del 43% [31%; 53%])	<0,001
Secundaria: Proporción de días en remisión	Mediana de proporción de días = 69,3%	Mediana de proporción de días = 56,6%	DP=11% [8%;14%] (Aumento en 41 [29; 53] días)	<0,001
Secundaria: Número de recaídas	Mediana de número de recaídas = 2,0	Mediana de número de recaídas = 3,0	RR=0,54 [0,46; 0,63] (Reducción del 46% [37%; 54%])	<0,001

*El análisis estadístico comparó el tratamiento de mantenimiento a largo plazo + tratamiento de recaídas con el Vehículo + tratamiento de recaídas.
IC: Intervalo de confianza; DP: Diferencia en proporción de días por año; HR: Hazard-ratio; N: número de sujetos en el conjunto completo del análisis; RR: Rate-ratio

Población pediátrica

Se investigaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en un ensayo abierto, no controlado, de cuatro semanas, en 106 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo y el cuerpo. Los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes emplearon hasta 105 g de Enstilar a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta adrenal al estímulo con ACTH en un subgrupo de 33 pacientes con psoriasis en placas extensa, que afectaba al menos al 20% del cuero cabelludo y al 10% de la superficie corporal. Después de 4 semanas de tratamiento con Enstilar, 2 pacientes mostraron un nivel de cortisol ≤18 mcg/dL a los 30 minutos tras la estimulación con ACTH, pero tuvieron una respuesta normal a los 60 minutos. Un tercer paciente tuvo una respuesta mínima de cortisol a la prueba de estimulación con corticotropina (ACTH) al inicio del estudio, lo que supuso que los resultados no fueran concluyentes después del tratamiento. Ninguno de estos casos tuvo manifestaciones clínicas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la exposición sistémica, ambas sustancias activas – calcipotriol y betametasona dipropionato – se metabolizan de forma amplia y rápida.

Calcipotriol se excreta principalmente en heces (ratas y cerdos enanos) y betametasona dipropionato en orina (ratas y ratones). En ratas, los estudios de distribución tisular llevados a cabo con calciporiol y betametasona dipropionato marcados radiactivamente mostraron que el mayor nivel de radiactividad se encontraba en hígado y riñones.

El grado de absorción percutánea de ambas sustancias activas tras la aplicación tópica de Enstilar se determinó en el ensayo del eje HPA en sujetos con psoriasis vulgaris extensa (ver sección 5.1). Calcipotriol y betametasona dipropionato estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en la mayoría de las muestras de 35 pacientes tratados una vez al día durante 4 semanas para psoriasis extensa que abarcaba el cuerpo y el cuero cabelludo. Calcipotriol se cuantificó en algún momento de determinación en 1 sujeto, betametasona dipropionato en 5 sujetos y se detectaron metabolitos de calcipotriol y betametasona dipropionato en 3 y en 27 sujetos, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con corticosteroides llevados a cabo en animales han evidenciado toxicidad para la reproducción (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Los estudios de toxicidad para la reproducción con la administración oral a largo plazo de corticosteroides a ratas, evidenciaron una gestación prolongada y un parto difícil y prolongado. Además, se observó una reducción en la supervivencia de la camada, en el peso corporal y en la evolución del incremento del peso corporal. No se produjeron alteraciones de la fertilidad. Se desconoce la relevancia en humanos.

Calcipotriol ha mostrado toxicidad maternal y fetal en ratas y conejos cuando se administra por vía oral a dosis de 54 µg/kg/día y 12 µg/kg/día, respectivamente. Las anomalías fetales observadas concomitantemente con la toxicidad maternal incluyeron signos indicativos de inmadurez esquelética (osificación incompleta de los huesos púbicos y de las falanges de las extremidades anteriores, y fontanelas hipertrofiadas) y una incidencia incrementada de costillas supernumerarias.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de carcinogénesis dérmica con calcipotriol y betametasona dipropionato llevados a cabo en ratones y los estudios de carcinogénesis oral en ratas no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

En un estudio de tolerancia local llevado a cabo en cerdos enanos, Enstilar causó irritación de la piel de leve a moderada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parafina líquida
Polioxipropilén estearil éter
Todo-rac-α-tocoferol
Vaselina blanca
Butilhidroxitolueno (E321)
Butano
Dimetiléter

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

Precaución:
Aerosol extremadamente inflamable.
Envase a presión: Puede explotar si se calienta.
Proteger de la luz solar.
No exponer a temperaturas superiores a 50ºC.
No perforar ni quemar, incluso si está vacio.
No pulverizar sobre una llama directa u otra fuente de ignición.
Mantener alejado de chispas, llamas directas y otras fuentes de ignición.
No fumar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de aluminio con una laca interna de poliamida-imida, equipado con un pulsador y una válvula continua.

El envase contiene 60 g de espuma, sin considerar la cantidad correspondiente a los propelentes.

Tamaños de envase: 60 g y 2 x 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80896

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

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2022

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/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fucibet Lipid 20 mg/g + 1 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de crema contiene 20 mg de ácido fusídico y 1 mg de betametasona (como valerato).

Excipientes con efecto conocido
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
Alcohol cetoestearílico
Sorbato de potasio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.
Crema de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dermatitis atópica infectada.
Dermatitis, especialmente eccema alérgico y tóxico infectado por microorganismos sensibles al ácido fusídico.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales acerca del uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños: se debe aplicar una fina capa 2 o 3 veces al día durante un máximo de 14 días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se han observado riesgos específicos para los pacientes de edad avanzada derivados del uso de Fucibet Lipid. No es necesario tomar precauciones especiales ni ajustar la dosis.

Insuficiencia renal
No se han observado riesgos específicos para los pacientes con insuficiencia renal derivados del uso de Fucibet Lipid. No es necesario tomar precauciones especiales ni ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática
No se han observado riesgos específicos para los pacientes con insuficiencia hepática derivados del uso de Fucibet Lipid. No es necesario tomar precauciones especiales ni ajustar la dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido fusídico o a la betametasona (como valerato) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Por su contenido en corticosteroides, Fucibet está contraindicado en los siguientes casos:

Infecciones fúngicas sistémicas.

Infecciones primarias de la piel causadas por hongos, virus o bacterias, no tratadas o controladas mediante un tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

Manifestaciones cutáneas relacionadas con la tuberculosis, no tratadas o controladas mediante un tratamiento adecuado.

Dermatitis perioral, rosácea y acné vulgar.

Enfermedades de la piel en niños menores de un año, incluidas la dermatitis y la dermatitis del pañal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el tratamiento tópico continuo a largo plazo con Fucibet, especialmente en niños, ya que puede producirse una supresión suprarrenal incluso sin oclusión.

Dependiendo del lugar de aplicación, debe tenerse siempre en cuenta la posible absorción sistémica de la betametasona (como valerato) durante el tratamiento con Fucibet.

Por su contenido en corticosteroides, Fucibet debe utilizarse con precaución cerca de los ojos. Se debe evitar que Fucibet entre en contacto con los ojos (ver sección 4.8).

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Puede producirse una supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) tras la absorción sistémica de corticosteroides tópicos.

Fucibet debe utilizarse con precaución en niños, ya que los pacientes pediátricos pueden mostrar una mayor susceptibilidad que los pacientes adultos a la supresión del eje HPA inducida por los corticosteroides tópicos y al síndrome de Cushing . Debe evitarse la aplicación de grandes cantidades, la oclusión y el tratamiento prolongado (ver sección 4.8). Los pacientes pediátricos pueden presentar una mayor susceptibilidad a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a su mayor superficie cutánea en relación con la masa corporal.

Debido al contenido en betametasona (como valerato), el uso tópico prolongado de Fucibet puede causar atrofia cutánea.

Se ha notificado la aparición de resistencia bacteriana con el uso tópico de ácido fusídico. El uso prolongado y recurrente de ácido fusídico puede aumentar el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos. La limitación de la duración del tratamiento tópico con ácido fusídico y betametasona (como valerato) a no más de 14 días seguidos minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

De este modo también se evita el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticosteroide pueda enmascarar cualquier posible síntoma de infecciones provocadas por bacterias resistentes al antibiótico.

Dado que el contenido de corticosteroide tiene un efecto inmunosupresor, el uso de Fucibet puede estar asociado a un aumento de la susceptibilidad a la infección, al agravamiento de la infección existente y a la activación de la infección latente. Se recomienda cambiar al tratamiento sistémico si la infección no puede controlarse con el tratamiento tópico (ver sección 4.3).

Advertencias sobre excipientes
Fucibet Lipid crema contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E218 y E216), alcohol cetoestearílico y sorbato de potasio como excipientes. El parahidroxibenzoato de metilo y de propilo pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). El sorbato de potasio y el alcohol cetoestearílico pueden provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones con medicamentos de administración sistémica se consideran mínimas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Ácido fusídico:
No se prevén efectos cuándo se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica al ácido fusídico es insignificante.

Betametasona (como valerato):
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de betametasona (como valerato) tópico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Fucibet no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ácido fusídico y betametasona (como valerato).

Lactancia
No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica al ácido fusídico y betametasona (como valerato) aplicados tópicamente en un área limitada de la piel en madres en periodo de lactancia es insignificante.

Fucibet puede utilizarse durante la lactancia, pero se recomienda evitar su aplicación en las mamas.

Fertilidad
No existen estudios clínicos sobre la fertilidad con Fucibet.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis combinado de los datos procedentes de los estudios clínicos y de las notificaciones espontáneas.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia durante el tratamiento es el prurito.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas se enumeran siguiendo la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS) y las reacciones adversas individuales se enumeran comenzando por las más frecuentemente notificadas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Muy frecuentes ≥1/10
Frecuentes ≥1/100 a < 1/10
Poco frecuentes ≥1/1 000 a < 1/100
Raras ≥1/10 000 a <1/1 000
Muy raras <1/10 000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes: (≥1/1 000 a <1/100)	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes: (≥1/1 000 a <1/100)	Dermatitis de contacto Eccema (agravamiento de la condición) Sensación de quemazón en la piel Prurito Sequedad cutánea
Raras: (≥1/10 000 a <1/1 000)	Eritema Urticaria Erupción cutánea (incluyendo rash eritematoso y rash generalizado)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes: (≥1/1 000 a <1/100)	Dolor en el lugar de aplicación Irritación en el lugar de aplicación
Raras: (≥1/10 000 a <1/1 000)	Hinchazón en el lugar de aplicación Vesículas en el lugar de aplicación

*Ver también la sección 4.4.

Las reacciones adversas de clase sistémicas de los corticosteroides como la betametasona (como valerato) incluyen la supresión adrenal, especialmente durante la administración tópica prolongada (ver sección 4.4).

También puede producirse un aumento de la presión intraocular y glaucoma tras el uso tópico de corticosteroides cerca de los ojos, especialmente tras un uso prolongado y en pacientes con predisposición a desarrollar glaucoma (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas de clase dermatológicas de los corticosteroides potentes incluyen: atrofia, dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto y dermatitis acneiforme), dermatitis perioral, estrías cutáneas, telangiectasias, rosácea, eritema, hipertricosis, hiperhidrosis y despigmentación. También puede aparecer equimosis tras el uso prolongado de corticosteroides tópicos.

Los efectos de clase de los corticosteroides han sido notificados con poca frecuencia con este medicamento, tal y como se describe en la tabla de frecuencias anterior.

Población pediátrica
El perfil de seguridad observado es similar en niños y adultos (ver sección 4.4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

No se dispone de información relativa a los potenciales signos y síntomas debidos a una sobredosis para el ácido fusídico aplicado tópicamente. El síndrome de Cushing y la insuficiencia adrenocortical pueden desarrollarse tras la aplicación tópica de corticosteroides en grandes cantidades y durante más de tres semanas.

Es improbable que se produzcan consecuencias sistémicas causadas por una sobredosis de los principios activos tras una ingestión oral accidental. La cantidad de ácido fusídico en un tubo de Fucibet Lipid no supera la dosis diaria oral del tratamiento sistémico. Una sobredosis oral única de corticosteroides raramente supone un problema clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: corticosteroides (Grupo III) y antibióticos en combinación, destinados a uso externo, código ATC: D07CC01.

Fucibet Lipid es un preparado combinado que incluye el glucocorticoide betametasona (como valerato) y ácido fusídico con efecto antibacteriano.

Mecanismo de acción
La betametasona pertenece al grupo de los glucocorticoides fuertes (Grupo III) y ejerce su efecto suprimiendo las inmunorreacciones locales, incluyendo vasodilatación, inflamación y dolor.
El ácido fusídico actúa impidiendo la disociación del complejo factor de elongación G (FE-G)- ribosoma durante la síntesis de proteínas bacterianas. El FE-G queda atrapado y deja de funcionar, y la síntesis de proteínas se detiene, lo que finalmente conduce a la muerte de la célula bacteriana. El ácido fusídico tiene actividad bacteriostática a bajas concentraciones, pero actividad bactericida a altas concentraciones. El ácido fusídico es un antibiótico principalmente activo contra las bacterias Gram-positivas. El ácido fusídico es, en particular, muy activo contra *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* y las bacterias Coryne.
Los principios activos no interfieren a nivel de biodisponibilidad ni de actividad.

Resistencia
El mecanismo de resistencia implica principalmente mutaciones que conducen a alteraciones en la proteína FE-G o a una síntesis proteica alterada. Por otro lado, puede producirse una inactivación debida a las enzimas. Se han descrito 5 tipos de genes de resistencia: fusA, fusB, fusC, fusD y fusE. La resistencia puede tener un origen cromosómico o plasmídico.

Debido a la estructura molecular única y al modo de acción distinto del ácido fusídico, no se ha detectado una resistencia cruzada específica con otras clases de agentes antibacterianos.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad
No se pueden establecer puntos de corte de las pruebas de sensibilidad relevantes para el ácido fusídico administrado por vía cutánea y no existen puntos de corte clínicos. El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) ha establecido el punto de corte epidemiológico (ECOFF) para el ácido fusídico en relación con algunas de las especies sensibles. Véase la tabla siguiente. El ECOFF representa el punto de corte que separa la población de bacterias sensibles de las que han adquirido resistencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Organismos	ECOFF (mg/l) ≤
Staphylococcus aureus	0,5
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM)	0,5
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (SASM)	0,5
Staphylococcus epidermidis	0,5
Staphylococcus haemolyticus	0,5
Staphylococcus lugdunensis	0,5
Streptococcus agalactiae	32,0
Streptococcus pyogenes	16,0

Especies naturalmente resistentes
La mayoría de las bacterias gram-negativas (incluyendo *Haemophilus influenzae*; Enterobacteriaceae como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas* spp.) son inherentemente resistentes al ácido fusídico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la aplicación tópica, la absorción de la betametasona (como valerato) puede causar efectos sistémicos, especialmente cuando betametasona (como valerato) se aplica en áreas amplias de piel inflamada o en piel con una capa córnea defectuosa. La oclusión plástica de la zona tratada aumenta considerablemente la absorción. La cantidad absorbida se metaboliza en el hígado y se excreta con la orina.

El ácido fusídico tópico tiene capacidad de penetración en la piel, debido en gran medida a que la relación entre sus propiedades hidrofílicas y lipofílicas es óptima desde el punto de vista de su difusión entre las fases acuosa y lipídica de la epidermis. Por lo tanto, el ácido fusídico administrado por vía tópica da lugar a altas concentraciones en la piel.
La absorción sistémica del ácido fusídico es irrelevante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados con corticosteroides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (por ejemplo, hendidura del paladar, malformaciones esqueléticas y bajo peso al nacer).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Éter estearílico del macrogol- 21
Alcohol cetoestearílico
Vaselina blanca
Parafina líquida
Hipromelosa
Ácido cítrico monohidrato
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
Sorbato de potasio
Todo-rac-α-tocoferol
Agua purificada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tubo sin abrir:	2 años
Validez tras la primera apertura:	3 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con tapón de rosca de polietileno.
Tamaños de envase: 5 g, 15 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.

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

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/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución.
1 ml de solución contiene 140 mg de brodalumab.

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano que se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante la tecnología de ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kyntheum está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Kyntheum se debe utilizar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis.

Posología

La dosis recomendada es de 210 mg por inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg cada 2 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 12 a 16 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)
No se recomienda ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática
No se ha estudiado Kyntheum en estas poblaciones de pacientes. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kyntheum en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Kyntheum se administra mediante inyección por vía subcutánea. Cada jeringa precargada es de un solo uso. Kyntheum no debe inyectarse en zonas en las que la piel es hipersensible, está irritada, enrojecida, indurada, engrosada, escamosa o afectada por psoriasis. No agitar las jeringas precargadas.

Siempre que hayan recibido antes formación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectarse Kyntheum cuando el médico lo considere oportuno. Se debe indicar a los pacientes que se inyecten la cantidad total de Kyntheum de acuerdo con las instrucciones que figuran en el prospecto. Al final del prospecto se incluyen las instrucciones de uso detalladas.

4.3 Contraindicaciones

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

Enfermedad de Crohn activa.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Enfermedad intestinal inflamatoria (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa)

Se han notificado casos de aparición de enfermedades intestinales inflamatorias o exacerbaciones de estas con inhibidores de la IL-17. Por lo tanto, no se recomienda brodalumab en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (ver sección 4.8). Si un paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad intestinal inflamatoria o experimenta una exacerbación de una enfermedad intestinal inflamatoria preexistente, se debe suspender el tratamiento e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Conducta e ideación suicida

Se han notificado casos de conducta e ideación suicida, incluso de suicidio consumado, en pacientes tratados con brodalumab. La mayoría de los pacientes con conducta suicida tenían antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida. No se ha establecido la relación de causalidad entre el tratamiento con brodalumab y el aumento del riesgo de conducta e ideación suicida.

Conviene considerar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con brodalumab en los pacientes con antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida y en los pacientes que desarrollen dichos síntomas. Se debe informar a los pacientes, cuidadores y familias de la necesidad de estar atentos a la aparición o el empeoramiento de la depresión, ideación suicida, ansiedad e inestabilidad emocional y de que deben ponerse en contacto con su médico en tal caso. Si un paciente experimenta nuevos síntomas de depresión, o un empeoramiento de los síntomas, y/o se identifica conducta o ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

En el periodo poscomercialización se han notificado, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas. Si aparecen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con brodalumab e iniciar otro tratamiento alternativo.

Infecciones

Brodalumab puede aumentar el riesgo de infecciones.

En el periodo de 12 semanas de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con psoriasis, se observaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con brodalumab (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución cuando se valore el uso de brodalumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Es preciso informar a los pacientes de que deben acudir a su médico si experimentan signos o síntomas que indiquen infección. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que desarrollen una infección grave y no debe volverse a administrar brodalumab hasta que la infección se haya resuelto.

No debe administrarse brodalumab a los pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la administración de medicamentos antituberculosos antes del inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis latente.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan recibido todas las vacunas necesarias de acuerdo con el calendario de vacunación local antes de comenzar el tratamiento. No deben administrarse de forma concomitante vacunas elaboradas con microorganismos vivos y brodalumab (ver sección 4.5). No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos ni sobre el riesgo de infección o transmisión de infecciones tras la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con brodalumab.

Vacunación de niños pequeños
La vacunación de niños pequeños con vacunas elaboradas con microorganismos vivos después de la exposición a brodalumab durante el tercer trimestre de embarazo debe consultarse con un médico (ver también sección 4.6).

Terapia inmunosupresora concomitante

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de brodalumab en combinación con inmunosupresores, incluidos medicamentos biológicos o fototerapia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No deben administrarse de forma concomitante vacunas elaboradas con microorganismos vivos y brodalumab (ver sección 4.4).

La formación de las enzimas del CYP450 puede verse alterada por niveles elevados de ciertas citocinas (p. ej., IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) durante una inflamación crónica. Aunque no se ha indicado la función de la interleucina (IL)-17A y de la IL-17RA en la regulación de las enzimas del CYP450, el efecto de brodalumab en la actividad del CYP3A4/3A5 se evaluó en un estudio de interacción medicamento-medicamento-enfermedad.

En los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, una dosis única de 210 mg de brodalumab por vía subcutánea aumentó la exposición al midazolam, un sustrato del CYP3A4/3A5, en un 24 %. Vista la magnitud del cambio en la exposición al midazolam, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4/3A5 si se administran junto con brodalumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de brodalumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se sabe que la IgG2 humana atraviesa la barrera placentaria y brodalumab es una IgG2 humana, por lo tanto, cabe la posibilidad de que brodalumab se transmita de la madre al feto en desarrollo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Kyntheum durante el embarazo.

Puesto que se desconoce el metabolismo de brodalumab en los lactantes, se debe consultar con un médico la relación beneficio riesgo de la exposición de los lactantes a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos tras la exposición a Kyntheum durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Se desconoce si brodalumab se excreta en la leche materna. Brodalumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente al inicio de la producción de leche materna y a niveles bajos más adelante.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Kyntheum tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de brodalumab sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no indicaron efectos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos ni en el recuento, movilidad y morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron artralgia (4,6 %), cefalea (4,3 %), fatiga (2,6 %), diarrea (2,2 %) y dolor orofaríngeo (2,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización (Tabla 1) se recogen de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes

primero. Por otro lado, las categorías de frecuencia correspondientes a cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se recogen en orden decreciente de gravedad para cada categoría de frecuencia.

Tabla 1: Lista de reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Influenza Tiñas (incluidas tiña del pie, tiña versicolor y tiña crural)
	Poco frecuentes	Infecciones por cándida (incluidas infecciones orales, genitales y esofágicas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga Reacciones en la zona de inyección (incluidos eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia en la zona de inyección)

* de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad intestinal inflamatoria
Se han notificado casos de aparición de enfermedades intestinales inflamatorias o exacerbaciones (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) con inhibidores de la IL-17 (ver sección 4.4).

Infecciones
En el periodo de 12 semanas de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con psoriasis en placas, se observaron infecciones en el 28,2 % de los pacientes tratados con brodalumab frente al 23,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las infecciones fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infecciones del tracto urinario, bronquitis, influenza y sinusitis, que no implicaron la suspensión del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con brodalumab y en el 0,1 % de los pacientes tratados con placebo. Se observó un mayor índice de infecciones por hongos, sobre todo infecciones leves por cándida de piel y mucosas, en los pacientes tratados con brodalumab comparado con los pacientes que recibieron placebo, un 2,5 % frente a un 1,0 % respectivamente.

En la semana 52, el índice de infecciones por 100 paciente-años era de 134,7 para los pacientes tratados con brodalumab y de 124,1 para los pacientes tratados con ustekinumab. El índice de infecciones graves por 100 paciente-años era de 2,4 para los pacientes tratados con brodalumab y de 1,2 para los pacientes tratados con ustekinumab. En los ensayos clínicos, se observó un caso grave de meningitis criptocócica y un caso grave de infección por coccidioides (ver sección 4.4).

Neutropenia
En los ensayos clínicos de 12 semanas controlados con placebo, se notificó neutropenia en el 0,9 % de los pacientes tratados con brodalumab, frente al 0,5 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las neutropenias relacionadas con brodalumab fueron leves, transitorias y reversibles.

Se notificó neutropenia de grado 3 (<1,0 × 10^9/l a 0,5 × 10^9/l) en el 0,5 % de los pacientes tratados con brodalumab. No se notificaron casos en los pacientes que recibieron ustekinumab o placebo. No se notificó neutropenia de grado 4 (<0,5 × 10^9/l) en los pacientes tratados con brodalumab o placebo pero sí en el 0,2% de los pacientes que recibieron ustekinumab. Ninguna infección grave estuvo relacionada con la neutropenia.

Inmunogenicidad
Se desarrollaron anticuerpos frente a brodalumab en un 2,2 % (88/3935) de los pacientes tratados con brodalumab en ensayos clínicos de hasta 52 semanas en psoriasis (el 0,3 % de los pacientes tenía anticuerpos antibrodalumab al inicio). De estos pacientes, ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes.

No hubo signos de alteración del perfil farmacocinético, de la respuesta clínica o del perfil de seguridad relacionados con el desarrollo de anticuerpos antibrodalumab.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se administraron dosis de hasta 700 mg por vía intravenosa sin que se produjera toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda hacer un seguimiento del paciente, a fin de detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC12

Mecanismo de acción

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano de tipo IgG2 que se une con gran afinidad a la IL-17RA y bloquea la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (también conocida como IL-25), por lo que inhibe la inflamación y los síntomas clínicos asociados con la psoriasis. IL-17RA es una proteína que se expresa en la superficie celular y un componente necesario de los complejos receptores que utilizan numerosas citocinas de la familia de la IL-17. Se ha descrito que, con la psoriasis, aumentan los niveles de las citocinas de la familia de la IL-17. La IL-17A, la IL-17F y el heterodímero IL-17A/F presentan efectos pleiotrópicos, incluida la inducción de los mediadores proinflamatorios, como IL-6, GROα y G-CSF de las células epiteliales, las células endoteliales y los fibroblastos que promueven la inflamación de los tejidos. Se ha demostrado que IL-17C induce respuestas similares a las de IL-17A e IL-17F en los queratinocitos. Al bloquear IL-17RA se inhiben las respuestas inducidas por la citocina IL-17 dando como resultado la normalización de la inflamación de la piel.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de expresión génica de IL-17A, IL-17C e IL-17F están elevados en las placas de psoriasis. También están elevados en las placas de psoriasis los niveles de expresión de IL-12B e IL-23A, los genes de las dos subunidades de la IL-23, un activador anterior de la expresión de IL-17A e IL-17F. Se ha demostrado que el tratamiento con brodalumab en los pacientes con psoriasis reduce los niveles de la IL-17A y los marcadores de proliferación celular y grosor epidérmico en las biopsias de piel lesionada a niveles de biopsias de piel no lesionada hasta 12 semanas después del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de brodalumab se evaluaron en tres ensayos clínicos de fase III multinacionales, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en 4.373 pacientes adultos con psoriasis en placas (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3). Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 fueron también comparativos con un tratamiento activo (ustekinumab). Los tres ensayos incluyeron una fase de inducción controlada con placebo de 12 semanas, una fase con doble enmascaramiento de 52 semanas y una fase de extensión a largo plazo y abierta.

Los pacientes incluidos eran candidatos a tratamiento sistémico, como fototerapia y tratamientos sistémicos biológicos y no biológicos. Aproximadamente el 21 % de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica. Aproximadamente el 30 % de los pacientes había recibido un tratamiento biológico previo y el 13 % de los pacientes no había respondido al tratamiento biológico.

Los pacientes eran principalmente hombres (70 %), blancos (91 %) y con una edad media de 45 años (de 18 a 86 años); de estos, un 6,4 % tenía ≥ 65 años y un 0,3 % tenía > 75 años. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación inicial en el Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis (PASI) era de entre 9,4 y 72 (mediana: 17,4) y el área de superficie corporal (BSA) afectada al inicio era de entre 10 y 97 (mediana: 21). La puntuación inicial en la escala Evaluación estática Global realizada por el Médico (sPGA) era de entre “3 (moderada)” (58 %) y “5 (muy grave)” (5 %).

AMAGINE-1 se realizó en 661 pacientes. El ensayo incluyó una fase de inducción con doble enmascaramiento y control con placebo de 12 semanas seguida de una fase de retirada y retratamiento, con doble enmascaramiento, de hasta 52 semanas. Los pacientes aleatorizados a brodalumab recibieron 210 mg o 140 mg en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido brodalumab y habían alcanzado una puntuación satisfactoria (0 o 1) en la sPGA, para recibir placebo o continuar con brodalumab a su dosis de inducción. A partir de la semana 12, se administraron 210 mg de brodalumab cada dos semanas a los pacientes a los que se había administrado placebo desde el inicio, así como a quienes no se ajustaban a los criterios de la segunda aleatorización. Por otro lado, se ofreció la repetición del tratamiento a partir de la semana 16 a los pacientes con reaparición de la enfermedad y un tratamiento de rescate tras 12 semanas de retratamiento.

AMAGINE-2 y AMAGINE-3 fueron dos ensayos idénticos controlados con placebo y ustekinumab realizados en 1.831 y 1.881 pacientes respectivamente. Ambos incluyeron una fase de inducción con doble enmascaramiento controlada con placebo y ustekinumab de 12 semanas, seguida de una fase de mantenimiento con doble enmascaramiento de 52 semanas. En la fase de inducción, se aleatorizó a los pacientes para recibir 210 mg o 140 mg de brodalumab en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En las semanas 0, 4 y 16, los pacientes asignados a ustekinumab con un peso ≤ 100 kg recibieron 45 mg del medicamento, mientras que los pacientes con un peso > 100 kg recibieron 90 mg. A continuación, recibieron la misma dosis cada 12 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido brodalumab para recibir 210 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 4 semanas o 140 mg cada 8 semanas durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que habían recibido el placebo desde el inicio comenzaron a recibir 210 mg de brodalumab cada 2 semanas a partir de la semana 12. En la semana 12, los pacientes del grupo de ustekinumab siguieron recibiendo ustekinumab, pero comenzaron a recibir 210 mg de brodalumab cada 2 semanas a partir de la semana 52. A partir de la semana 16, se ofreció tratamiento

de rescate a los pacientes con una respuesta inadecuada única ≥ 3 en la sPGA o con una respuesta persistente de 2 en la sPGA durante al menos 4 semanas.

Tabla 2: Resumen de los principales resultados de eficacia

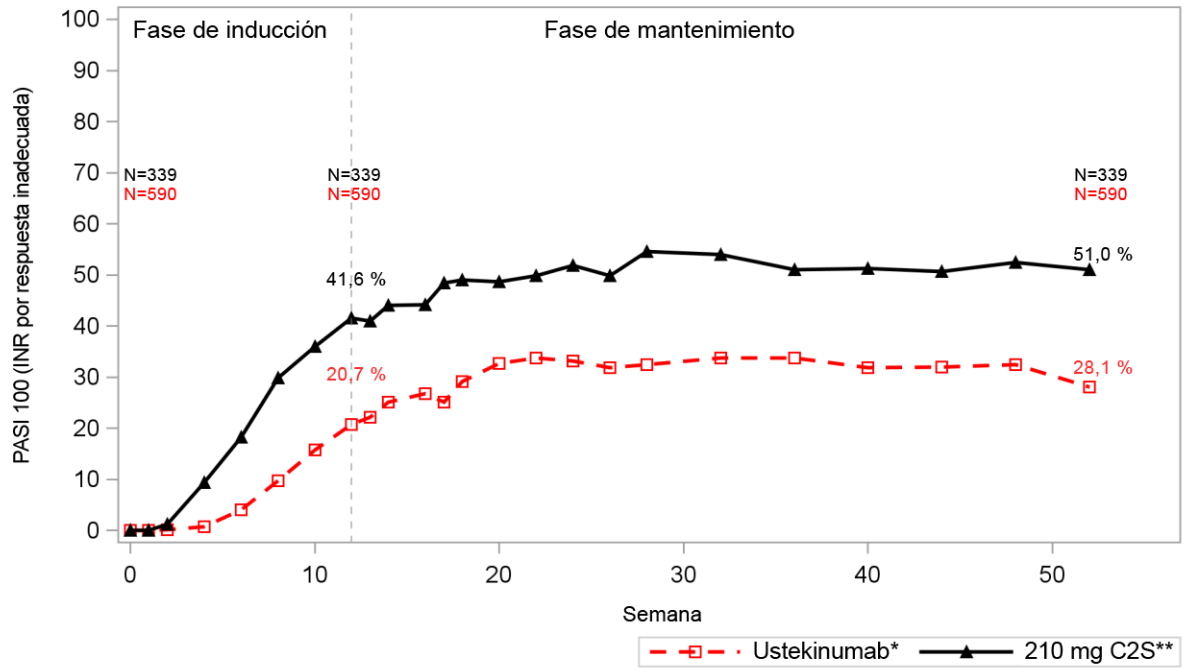
	AMAGINE-1		**AMAGINE-2 y AMAGINE-3**		
	Placebo	Brodalumab 210 mg C2S	Placebo	Brodalumab 210 mg C2S	Ustekinumab
$n_{aleatorizados}$	220	222	624	1.236	613
$n_{completado\ hasta\ semana\ 12}$	209	212	601	1.205	594
$n_{en\ mantenimiento}$	84	83	NA	339	590
$n_{completado\ hasta\ semana\ 52}$	2	74	NA	236	300
PASI					
$PASI_{puntuación\ inicial}$ (media ± DE)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8,4	20,3 ± 8,3	20,0 ± 8,4
PASI 75 semana 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 semana 52 (%)	0	87*	NA	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 o 1 semana 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 o 1 semana 52	0	83*	NA	65	45
PSI					
$PSI_{puntuación\ inicial}$ (media ± DE)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6,9	18,7 ± 7,0	18,8 ± 6,9
$PSI_{respondedor\ semana\ 12\ (\%)}$	4	61*	7	64*	54*

C2S = cada 2 semanas.
PSI = Inventario de Síntomas de la Psoriasis; PSI respondedor: puntuación total ≤ 8 sin ninguna puntuación individual > 1; DE: desviación estándar.

La imputación de pacientes no respondedores se utilizó para consignar los datos que faltaban.
Debido a la segunda aleatorización a otras pautas posológicas estudiadas, el número de pacientes en n-en mantenimiento es considerablemente inferior al número de pacientes en n-aleatorizados en varios brazos. La fase de mantenimiento de los ensayos clínicos AMAGINE -2 y AMAGINE-3 no incluía placebo.
*Valor de p frente al placebo correspondiente, ajustado según los factores de estratificación: < 0,001.

En los ensayos de fase III, del 20 % al 25 % de los sujetos alcanzó una respuesta PASI 75 a las 2 semanas, en comparación con los grupos de placebo (0 % a 0,6 %) y de ustekinumab (3 % a 3,5 %).

Figura 1: PASI 100 durante las fases de inducción y mantenimiento de brodalumab y ustekinumab (AMAGINE-2 y AMAGINE-3 en conjunto)



N = número de pacientes presentes al inicio, en la semana 12 y en la semana 52.
C2S = cada 2 semanas.
*Pacientes a los que se administró ustekinumab en la fase de inducción y que continuaron con ustekinumab en la fase de mantenimiento.
**Pacientes a los que se administró 210 mg de brodalumab cada 2 semanas en la fase de inducción y que continuaron con 210 mg de brodalumab cada 2 semanas en la fase de mantenimiento.
INR = imputación de los no respondedores.

En los tres ensayos clínicos, la valoración de la edad, sexo, raza, uso previo de tratamientos sistémicos o fototerapia, uso previo de tratamientos biológicos y fracaso con un medicamento biológico no permitieron identificar diferencias entre estos subgrupos en todas las variables de respuesta a brodalumab [PASI 75, PASI 100, sPGA 0 o 1 (respuesta satisfactoria) y sPGA 0 (blanqueamiento completo)].

Junto con las variables principales de eficacia, se observaron mejoras clínicamente significativas en el Índice de Gravedad de la Psoriasis en el Cuero Cabelludo (PSSI) en la semana 12 (AMAGINE-1) y en el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) en las semanas 12 y 52 (AMAGINE-1, 2 y 3).

Calidad de vida/resultados comunicados por los pacientes
La Tabla 2 recoge la proporción de pacientes que alcanzó puntuaciones de 0 (en absoluto) o 1 (leve) en todos los elementos (picor, quemazón, escozor, dolor, enrojecimiento, escamas, agrietamiento y descamación) del Inventario de Síntomas de la Psoriasis (PSI) en la semana 12.

Los porcentajes de pacientes que alcanzaron puntuaciones de 0 o 1 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) en la semana 12 fueron del 56 %, 61 % y 59 % en el grupo de brodalumab (210 mg) y del 5 %, 5 % y 7 % en el grupo de placebo de los ensayos AMAGINE-1, 2 y 3, respectivamente (valor de *p* ajustado < 0,001) y del 44 % en el grupo de ustekinumab (AMAGINE- 2 y 3).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con brodalumab en uno o más subgrupos de la población

pediátrica para la psoriasis en placas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

De acuerdo con el modelo farmacocinético poblacional, el factor de acumulación estimado tras 20 semanas de administración es de 2,5. Tras una dosis única de 210 mg de brodalumab por vía subcutánea, la concentración máxima (C_{max}) media en suero en los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave fue de 13,4 µg/ml (desviación estándar [DE] = 7,29 µg/ml). La mediana del tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima (T_{max}) fue de 3,0 días (rango: de 2,0 a 4,0 días) y la media del área bajo la curva de concentración-tiempo hasta la última concentración cuantificable (AUC_{last}) fue de 111 µg*día/ml (DE = 64,4 µg*día/ml). La biodisponibilidad subcutánea de brodalumab estimada según el modelo farmacocinético poblacional fue del 55 %.

Los parámetros farmacocinéticos observados en estado estacionario (semanas 10-12) fueron los siguientes: el promedio del área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario (AUC_T) fue de 227,4 µg*día/ml (DE = 191,7 µg*día/ml), que corresponde a una concentración media ($C_{av,ss}$) de 16,2 µg/ml; el promedio de la C_{max} fue de 20,9 µg/ml (DE = 17,0 µg/ml); y el promedio de la concentración mínima en suero en la semana 12 (C_{min}) fue de 9,8 µg/ml (DE = 11,2 µg/ml).

Distribución

De acuerdo con el modelo farmacocinético poblacional, el valor medio estimado del volumen de distribución en estado estacionario de brodalumab fue de aproximadamente 7,24 l.

Biotransformación

Como anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2, se espera que brodalumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por vía catabólica, como ocurriría con la IgG endógena.

Eliminación

Tras la administración de 210 mg por vía subcutánea, brodalumab presenta una farmacocinética no lineal típica de un anticuerpo monoclonal que experimenta una disposición mediada por diana terapéutica.

El aclaramiento de brodalumab disminuye con el aumento de la dosis y la exposición aumenta de forma superior a la proporcional a la dosis. Con el triple ―de 70 mg a 210 mg― de la dosis de brodalumab por vía subcutánea, la C_{max} y el AUC_{0-t} de brodalumab en suero en estado estacionario se multiplicaron por aproximadamente 18 y 25, respectivamente.

Tras la administración de una dosis única de 210 mg de brodalumab por vía subcutánea en pacientes con psoriasis en placas, el aclaramiento aparente (CL/F) es de 2,95 l/día.

El modelo farmacocinético poblacional anticipó que las concentraciones de brodalumab en suero serían inferiores al límite de cuantificación (0,05 µg/ml) 63 días tras la interrupción de la administración en estado estacionario de 210 mg de brodalumab cada 2 semanas en el 95 % de los pacientes. No obstante, las concentraciones de brodalumab inferiores al LLOQ (límite inferior de cuantificación) se vincularon con una ocupación del receptor de la IL-17 de hasta el 81 %.
De acuerdo con modelo farmacocinético poblacional, la semivida de eliminación estimada de brodalumab es de 10,9 días en estado estacionario tras la administración de 210 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Impacto del peso en la farmacocinética

El modelo farmacocinético poblacional indicó que la exposición disminuye con el aumento de peso. No se recomienda ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El modelo farmacocinético poblacional reveló que la edad no afecta a las propiedades farmacocinéticas de brodalumab. El análisis se basó en 259 (6 %) pacientes de 65-74 años de edad y en 14 (0,3 %) pacientes con ≥ 75 años de edad, de una población farmacocinética total de 4.271 pacientes con psoriasis en placas.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se espera que la eliminación renal de brodalumab intacto, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG, sea baja y de menor importancia. Se espera que brodalumab se elimine principalmente por catabolismo y que la insuficiencia hepática no afecte al aclaramiento.

Otras poblaciones

La farmacocinética de brodalumab fue similar entre los pacientes japoneses y los no japoneses con psoriasis.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el sexo no afecta a la farmacocinética de brodalumab.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

El modelo farmacocinético/farmacodinámico poblacional desarrollado a partir de todos los datos disponibles indicó que, con una dosis de 210 mg cada 2 semanas, se podría predecir que el 90 % de los pacientes mantendría una concentración mínima superior al valor de la CI_{90} de 1,51 µg/ml. En un análisis descriptivo exploratorio no se observó una relación entre la exposición y la incidencia de infecciones e infestaciones graves, infecciones por cándida, infecciones víricas ni episodios de conducta e ideación suicida. Los análisis de la relación exposición-respuesta indican que las concentraciones de brodalumab más elevadas están relacionadas con una mejor respuesta en el PASI y la sPGA.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad y la evaluación de los criterios de valoración relacionados con la fertilidad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con brodalumab. No obstante, no se observaron cambios proliferativos en los macacos de Java a los que se administró una dosis semanal de brodalumab por vía subcutánea de 90 mg/kg durante 6 meses (exposición en el AUC hasta 47 veces mayor que en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de brodalumab cada 2 semanas). No se ha evaluado el potencial mutágeno de brodalumab. No obstante, los anticuerpos monoclonales no suelen modificar el ADN ni los cromosomas.

En los macacos de Java, no se produjo ningún efecto en los órganos reproductivos masculinos y femeninos ni en la movilidad, morfología y recuento de espermatozoides tras la administración de una dosis de brodalumab de hasta 90 mg/kg una vez a la semana durante 6 meses (exposición en el AUC hasta 47 veces mayor que en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de brodalumab cada 2 semanas).

En los macacos de Java, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal o posnatal (hasta los 6 meses) con la administración de brodalumab por vía subcutánea durante el embarazo y con niveles de exposición hasta 27 veces superiores a los alcanzados en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de brodalumab cada 2 semanas según el área bajo la curva de concentración (AUC). Las concentraciones en sangre en macacos lactantes y en fetos de conejo indicaron que una cantidad considerable de brodalumab se transfiere de la madre al feto al final del embarazo.

En los macacos de Java, los efectos de la administración semanal de dosis de hasta 90 mg/kg de brodalumab por vía subcutánea durante 6 meses se limitaron a reacciones en la zona de inyección e inflamación mucocutánea, congruentes con la modulación farmacológica del mecanismo de vigilancia de la microflora comensal. No se produjeron efectos en la determinación de inmunofenotipos en la sangre periférica ni en la producción de anticuerpos dependientes de los linfocitos T. En una prueba de tolerancia local en conejos, se observó edema de moderado a grave tras la inyección por vía subcutánea de una formulación que contenía brodalumab en una concentración clínica de 140 mg/ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Prolina
Glutamato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Kyntheum puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el embalaje exterior durante un plazo máximo de 14 días. Una vez haya sacado Kyntheum de la nevera y éste haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25 °C), debe usarlo en un plazo máximo de 14 días o bien desecharlo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,5 ml de solución en una jeringa precargada de vidrio de tipo I con una aguja de acero inoxidable de 27G x ½", cubierta por un protector elastomérico.

Kyntheum está disponible en envases unitarios que contienen 2 jeringas precargadas y en envases múltiples que contienen 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para evitar molestias en la zona de inyección, es preciso esperar a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente, durante al menos 30 minutos, antes de inyectar la solución. La jeringa precargada no debe calentarse de ningún otro modo. La jeringa precargada no debe agitarse. El protector de la aguja de la jeringa precargada no debe retirarse mientras ésta alcanza la temperatura ambiente.

Antes de la administración, es preciso inspeccionar visualmente Kyntheum para asegurarse de que la solución no se ha decolorado ni contiene partículas. Este medicamento no debe usarse si la solución está turbia, ha perdido color o contiene grumos, copos o partículas.

La jeringa precargada no debe usarse si se ha caído sobre una superficie dura.

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1155/001
EU/1/16/1155/002

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

Fecha de la primera autorización: 17 Julio 2017
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europa de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way, West Greenwich,
Rhode Island, 02817
EE. UU.

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Francia

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada
brodalumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución (140 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: prolina, glutamato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
Para un solo uso
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1155/001 Envase conteniendo 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada
brodalumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución (140 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: prolina, glutamato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
Para un solo uso
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1155/002 Envase múltiple conteniendo 6 (3 x 2) jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE DEL ENVASE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada
brodalumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución (140 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: prolina, glutamato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas. Componente de un envase múltiple. No vender individualmente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
Para un solo uso
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1155/002 Envase múltiple conteniendo 6 (3 x 2) jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kyntheum 210 mg inyectable
brodalumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada
brodalumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kyntheum y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kyntheum
3. Cómo usar Kyntheum
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kyntheum
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kyntheum y para qué se utiliza

Kyntheum contiene el principio activo brodalumab. Brodalumab es un anticuerpo monoclonal, un tipo diferenciado de proteína que reconoce y se une a ciertas proteínas del organismo.

Brodalumab pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la interleucina (IL). Este medicamento bloquea la actividad de las proteínas IL-17, que están presentes en niveles elevados en enfermedades como la psoriasis.

Kyntheum se utiliza para tratar una enfermedad de la piel llamada “psoriasis en placas”, que provoca la inflamación de la piel y la formación de placas escamosas. Kyntheum está indicado en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave con afectación de zonas extensas del cuerpo.

Usar Kyntheum le ayudará a mejorar el aclaramiento de la piel y a reducir los signos y síntomas de la psoriasis, como picor, enrojecimiento, formación de escamas, quemazón, punzadas, agrietamiento, descamación y dolor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kyntheum

No use Kyntheum
- si es alérgico al brodalumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si usted sospecha que es alérgico, consulte con su médico antes de usar Kyntheum.
- si tiene enfermedad de Crohn activa.
- si tiene una infección que su médico considera importante (por ejemplo, tuberculosis activa).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Kyntheum:
- si tiene una enfermedad inflamatoria que afecta al intestino denominada enfermedad de Crohn.
- si tiene una inflamación del intestino grueso denominada colitis ulcerosa.
- si alguna vez ha tenido o tiene ideas o pensamientos suicidas, depresión, ansiedad o inestabilidad emocional.
- si tiene alguna infección actualmente o suele tener infecciones.

- si tiene alguna infección duradera (crónica).
- si tiene tuberculosis (TB), ha dado positivo en los análisis de la TB o ha estado en contacto directo con alguien con TB. Es posible que deba tratarse con un medicamento para la TB antes de comenzar el tratamiento con Kyntheum.
- si se le ha administrado recientemente alguna vacuna o si tiene programada su administración. No se le deben administrar ciertos tipos de vacunas (vacunas elaboradas con microorganismos vivos) mientras se le esté tratando con Kyntheum.
- si ha usado Kyntheum durante los tres últimos meses de embarazo; en este caso, debe consultar a su médico antes de vacunar a su bebé.
- si está recibiendo cualquier otro tratamiento para la psoriasis, como otro inmunosupresor o fototerapia con luz ultravioleta (UV).

Tras iniciar el tratamiento con Kyntheum, informe a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato:
- si su médico le ha dicho que ha desarrollado la enfermedad de Crohn.
- si se siente deprimido o nervioso, si tiene pensamientos suicidas o si presenta cambios emocionales poco habituales.
- si tiene alguna infección o presenta alguno de los signos de infección que se incluyen en la sección 4, “Posibles efectos adversos”.
- si se le ha informado de que tiene tuberculosis.

Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
Deje de tomar Kyntheum, e informe a su médico o busque asistencia médica de inmediato si nota dolor y calambres abdominales, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (cualquier signo de problemas intestinales).

Vigile la aparición de reacciones alérgicas
Kyntheum puede ocasionar potencialmente efectos adversos graves, incluidas reacciones alérgicas. Debe vigilar la aparición de estos signos y síntomas mientras use Kyntheum.

Interrumpa el tratamiento con Kyntheum y avise a su médico o busque asistencia médica inmediatamente si nota alguno de los signos que indican una posible reacción alérgica. Estos signos se incluyen en la sección 4 “Efectos adversos graves”.

Niños y adolescentes
Kyntheum no está recomendado para niños y adolescentes (menores de 18 años), ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Kyntheum
Informe a su médico o farmacéutico:
- si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
- si se le ha administrado recientemente una vacuna o se le va a administrar alguna vacuna a usted o su bebé; consulte “Advertencias y precauciones” en la sección 2. “Qué necesita saber antes de empezar a usar Kyntheum”.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Kyntheum no se ha estudiado en mujeres embarazadas y se desconoce si este medicamento podría ser perjudicial para el feto. Por lo tanto, es preferible evitar el uso de Kyntheum durante el embarazo. Si es una mujer en edad fértil, se aconseja que evite quedarse embarazada y debe utilizar un anticonceptivo adecuado mientras use Kyntheum y durante al menos 12 semanas después de la última dosis de Kyntheum.

Se desconoce si brodalumab pasa a la leche materna. Si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico. En tal caso, su médico le ayudará a decidir si debe dejar de dar el pecho o dejar de usar Kyntheum. Juntos sopesarán los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de Kyntheum para usted.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que Kyntheum afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar Kyntheum

Kyntheum se lo debe prescribir un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad de Kyntheum se administra
- Su médico decidirá la cantidad de Kyntheum que necesita y la duración del tratamiento. La dosis recomendada es de 210 mg (una inyección).
- Tras la primera dosis, tendrá que ponerse una inyección semanal en la semana 1 (una semana después de la primera dosis) y en la semana 2 (dos semanas después de la primera dosis). Después, tendrá que ponerse una inyección cada dos semanas.
- Kyntheum es un medicamento para tratamiento a largo plazo. Su médico le controlará la enfermedad de forma periódica para asegurarse de que el tratamiento tenga el efecto deseado. Informe a su médico si cree que los signos y síntomas de la psoriasis no mejoran tras el uso de Kyntheum.

Cómo se administra Kyntheum
Kyntheum se administra mediante una inyección debajo de la piel (denominada inyección por vía subcutánea).

Instrucciones de autoadministración
Consulte las "Instrucciones de uso" detalladas que se suministran con este medicamento para saber cómo conservar, preparar y administrar correctamente las inyecciones en casa.
- Si su médico decide que usted o un cuidador pueden administrar las inyecciones en casa, se les formará acerca de cómo preparar e inyectar Kyntheum correctamente. No trate de inyectarse Kyntheum hasta que su médico o enfermero les haya indicado a usted o a su cuidador cómo administrar las inyecciones de Kyntheum.
- No agite la jeringa precargada antes del uso.
- Usted o su cuidador podrán inyectar Kyntheum en la parte superior de sus piernas (muslos) o en el vientre (abdomen). El cuidador también podrá administrarle la inyección en la parte superior exterior del brazo.
- No inyecte el medicamento en una zona de la piel hipersensible, irritada, enrojecida, indurada ni afectada por psoriasis.

Si usa más Kyntheum del que debe
Informe a su médico si usa más medicamento del que se le ha recetado o si se ha administrado la dosis antes de lo previsto.

Si olvidó usar Kyntheum
Si olvidó inyectarse una dosis de Kyntheum, inyéctese la siguiente dosis cuanto antes después de la dosis omitida. A continuación, pregunte a su médico cuándo debe inyectarse la siguiente dosis. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Kyntheum
No debe dejar de usar Kyntheum sin hablarlo primero con su médico. Si interrumpe el tratamiento, los síntomas de la psoriasis pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Interrumpa el tratamiento con Kyntheum e informe a su médico o busque inmediatamente asistencia médica si nota alguno de los siguientes efectos adversos. Su médico decidirá si debe y cuándo reiniciar el tratamiento.

Reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas); los síntomas pueden incluir:
- dificultad para respirar o tragar
- tensión arterial baja, que puede causar mareo o un ligero aturdimiento
- hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta
- picor (prurito) intenso de la piel acompañado de erupción o ampollas.

Posibles infecciones graves (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); los síntomas pueden incluir:
- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos
- sensación de cansancio o dificultad para respirar, tos persistente
- piel caliente, enrojecida y dolorosa, o erupción dolorosa con ampollas

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- diarrea
- náuseas
- enrojecimiento, dolor, picor, irritación o hemorragia en la zona de inyección
- cansancio
- dolor de garganta o boca
- infecciones cutáneas por tiña (hongos), (incluidos pies e ingle)
- gripe (influenza)
- dolor de cabeza
- dolor articular
- dolor muscular

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infección por Candida (hongo) en la boca, garganta o genitales
- secreción ocular con picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis)
- recuento de leucocitos bajo

La mayoría de estos efectos adversos son de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos parece ser grave, informe a su médico, farmacéutico o enfermero.

También se han notificado dolor y calambres abdominales, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales) con inhibidores de la IL-17 como Kyntheum.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kyntheum

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior y en la etiqueta de la jeringa precargada después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Kyntheum puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C en el embalaje exterior durante 14 días. Deseche Kyntheum si no lo utiliza en un plazo máximo de 14 días de conservación a temperatura ambiente.

No utilice este medicamento si observa que la solución está turbia, ha perdido color o contiene grumos, copos o partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kyntheum
- El principio activo es brodalumab. Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución.
- Los demás componentes son prolina, glutamato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Kyntheum es una solución inyectable transparente o ligeramente nacarada, incolora o ligeramente amarilla, que no contiene partículas.

Kyntheum se presenta en envases unitarios de 2 jeringas precargadas y en envases múltiples que contienen 3 cajas, cada una de ellas con 2 jeringas precargadas. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación
Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Francia

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Italia
LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso:
Kyntheum 210 mg
solución inyectable en jeringa precargada
brodalumab

Administración por vía subcutánea

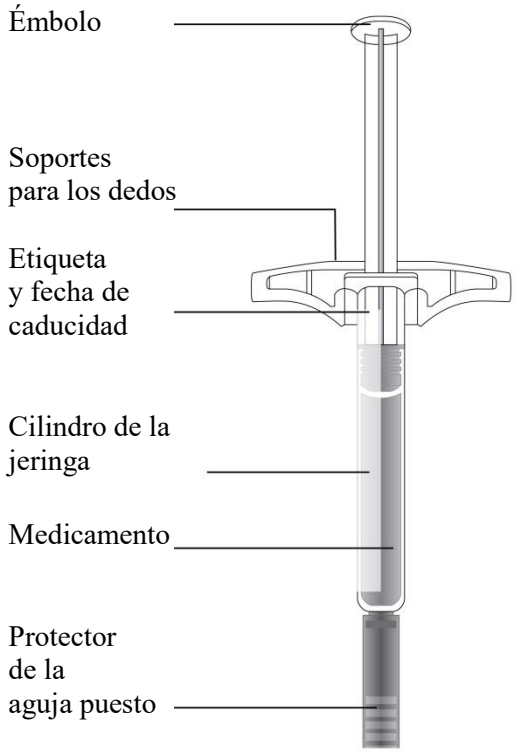
Kyntheum se presenta en una jeringa precargada de un solo uso. Cada jeringa contiene una dosis de Kyntheum de 210 mg. Su médico, farmacéutico o enfermero le indicarán la frecuencia con la que debe inyectarse el medicamento. **Cada jeringa precargada de Kyntheum solo puede usarse una vez.**

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden administrar las inyecciones en casa, se les formará acerca de cómo preparar e inyectar Kyntheum correctamente. No trate de inyectarse el medicamento hasta que su médico le haya indicado cómo administrar las inyecciones correctamente.

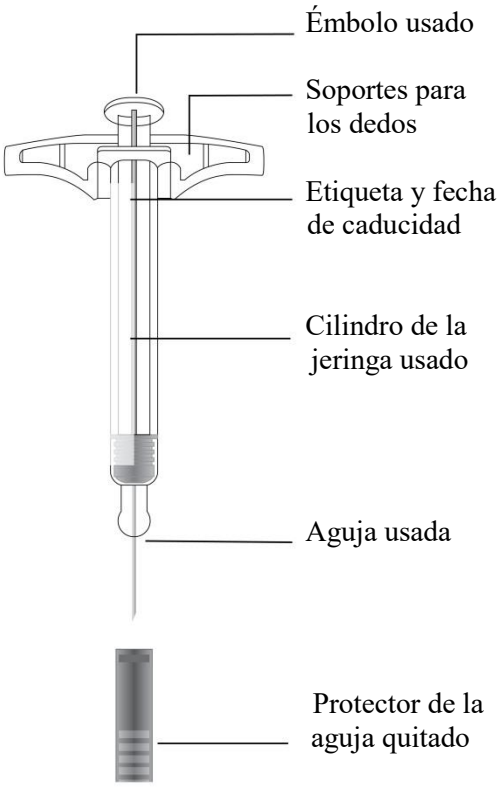
Lea todas las instrucciones antes de usar la jeringa precargada Kyntheum. Llame a su médico, farmacéutico o enfermero si usted o su cuidador tienen alguna duda sobre cómo inyectar Kyntheum correctamente.

Componentes

Antes del uso



Después del uso



Importante: La aguja está dentro

Antes de usar una jeringa precargada Kyntheum, lea las siguientes instrucciones:

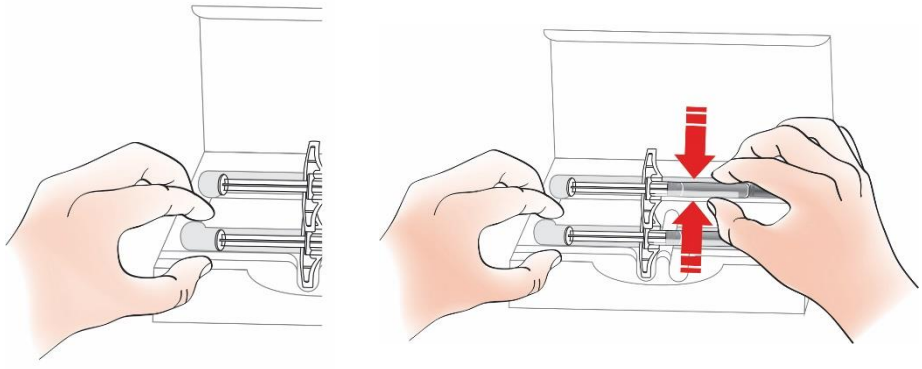
Conservación de las jeringas precargadas Kyntheum

- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz o de daños físicos.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Si es necesario, se pueden conservar las jeringas precargadas Kyntheum a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un plazo máximo de 14 días. Es preciso desechar las jeringas de Kyntheum que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 14 días.
- **No** congelar.

Uso de las jeringas precargadas Kyntheum
- **No** use la jeringa después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.
- **No** agite la jeringa.
- **No** retire el protector de la aguja hasta que esté listo para administrar la inyección.
- **No** use la jeringa precargada Kyntheum si se ha caído sobre una superficie dura. Esta medida se propone por si la jeringa se ha roto.

Paso 1: Preparación

A. Extraiga la jeringa precargada Kyntheum de la caja
Sujete la jeringa por el cilindro para extraerla de la bandeja.



Coloque alguno de los dedos en el filo de la bandeja para asegurarla mientras extrae la jeringa.

Si queda alguna jeringa sin usar, guarde la caja en la nevera.

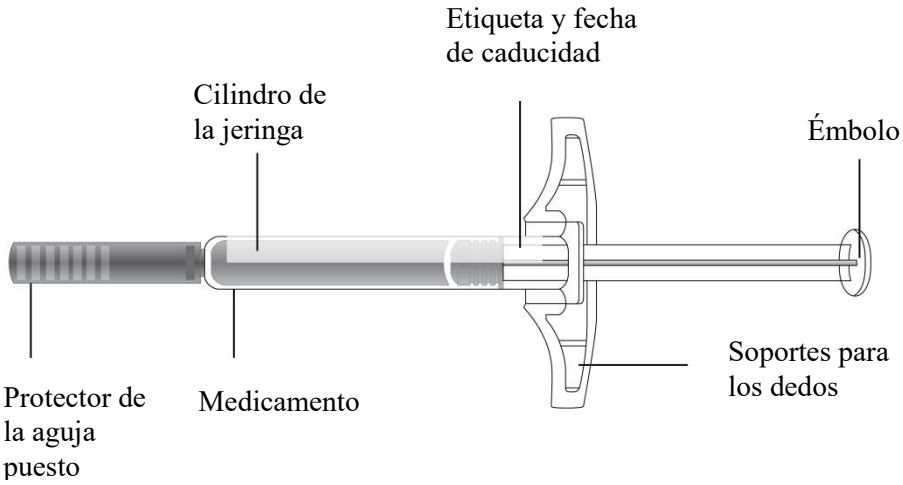
Por razones de seguridad:
- **No** sujete la jeringa por el émbolo.
- **No** sujete la jeringa por el protector de la aguja.
- **No** retire el protector de la aguja hasta que esté listo para administrar la inyección.
- **No** retire los soportes para los dedos. Forman parte de la jeringa.

Deje la jeringa a temperatura ambiente durante al menos **30** minutos antes de inyectar el medicamento.

- **No** vuelva a guardar la jeringa en la nevera si ya ha alcanzado la temperatura ambiente.
- **No** trate de calentar la jeringa utilizando una fuente de calor, como agua caliente o un microondas.
- **No** exponga la jeringa a la luz solar directa.
- **No** agite la jeringa.

Importante: Sujete siempre la jeringa precargada por el cilindro.

B. Examine la jeringa precargada Kyntheum



Asegúrese de que el medicamento de la jeringa es transparente o ligeramente nacarado e incoloro o ligeramente amarillo.

- **No** use la jeringa si:
  - el medicamento está turbio, ha perdido color o contiene copos o partículas.
  - parece estar rota o agrietada por alguna zona.

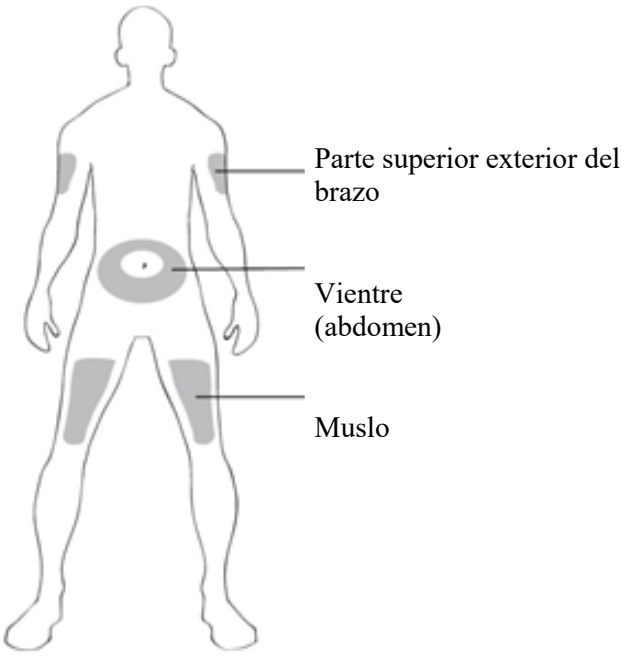
C. Reúna todos los materiales necesarios

Lávese las manos minuciosamente con agua y jabón.
En una superficie de trabajo limpia y con buena luz, coloque:

- la nueva jeringa.
- toallitas impregnadas en alcohol.
- torundas de algodón o gasas.
- tiritas.
- recipiente para la eliminación de agujas (el color y el aspecto de este recipiente pueden variar en función de los requisitos nacionales).



D. Prepare y limpie la zona de inyección



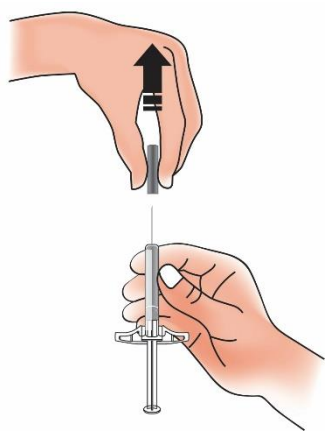
Usted o su cuidador pueden administrar la inyección en:
- el muslo
- el vientre (abdomen), excepto la zona alrededor del ombligo (diámetro de 5 cm).

Solo el cuidador podrá administrar la inyección en:
- la parte superior exterior del brazo.

Acerca del área de inyección:
- **No** inyecte el medicamento en zonas en las que la piel esté sensible, irritada, enrojecida o indurada.
- Evite inyectar el medicamento en zonas con cicatrices o estrías.
- Evite inyectar el medicamento directamente en zonas de la piel gruesas, enrojecidas, escamosas o con bultos y en lesiones.
- Limpie la zona en la que va a inyectar el medicamento con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque.
- **No** vuelva a tocar esta zona antes de inyectar el medicamento.
- Si quiere usar la misma zona de inyección, asegúrese de no usar exactamente el mismo punto que seleccionó para la inyección anterior.

Paso 2: Preparación para la inyección

E. Cuando esté listo para inyectar el medicamento, retire el protector de la aguja con un movimiento en línea recta en dirección contraria a su cuerpo

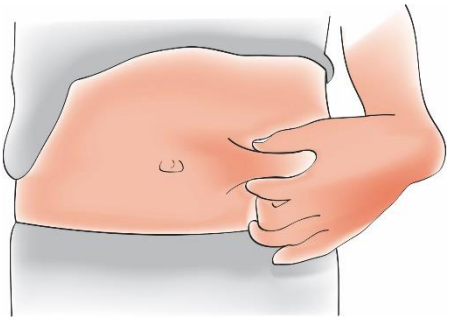


Deseche el protector de la aguja en el recipiente destinado para la eliminación de agujas.

- **No** doble ni tuerza el protector de la aguja.
- **No** vuelva a poner el protector de la aguja.

Puede ver pequeñas burbujas de aire en la jeringa o una gota de líquido en la punta de la aguja. Ambas son normales y no es necesario quitarlas.

F. Pellizque la piel para crear una superficie firme



Sujete la piel con firmeza con el pulgar y los demás dedos y cree un área de unos 5 cm de ancho.

Importante: Siga sujetando la piel hasta que haya inyectado el medicamento.

Paso 3: Inyección

G. Sujete la piel. Una vez haya retirado el protector de la aguja, introduzca la jeringa en la piel en un ángulo entre 45 y 90 grados



No coloque el dedo sobre el émbolo mientras introduce la aguja.

H. Ejerza presión de forma lenta pero constante sobre el émbolo hasta que deje de desplazarse



I. Cuando haya terminado, retire el dedo pulgar. A continuación, extraiga la jeringa de la piel con cuidado



Importante: Si, al extraer la jeringa, ve que aún queda medicamento en el cilindro de la jeringa, no se habrá administrado toda la dosis. Llame a su médico, farmacéutico o enfermero de inmediato.

Paso 4: Finalización

J. Deseche la jeringa usada



- Deseche la jeringa precargada usada en un recipiente para la eliminación de agujas resistente a los pinchazos inmediatamente después de usarla.
- **No** vuelva a usar la jeringa.
- **No** recicle la jeringa ni el recipiente para la eliminación de agujas ni los tire a la basura.

Importante: Mantenga el recipiente para la eliminación de agujas fuera de la vista y del alcance de los niños.

K. Compruebe la zona de inyección
Si hay sangre, presione la zona de inyección con una torunda de algodón o una gasa. **No** frote la zona de inyección. Cúbrala con una tirita si es necesario.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,03%).

Excipiente con efecto conocido
Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

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

Protopic 0,03% 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 tacrolimus 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 Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes
Protopic 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 Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic 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 Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% 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 Protopic 0,03% 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).

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

<u>Tratamiento de mantenimiento</u>
Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus 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 deben utilizar Protopic 0,1% pomada.
Protopic 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 Protopic.

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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic 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 Protopic.

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.

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

Forma de administración
Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic 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 Protopic 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 protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic 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 Protopic 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 Protopic 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 Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2). No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus 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 Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus 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 Protopic. 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 Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic 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 presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

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

Tacrolimus 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).

Advertencias sobre excipientes
Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

El 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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.

Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad
No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic 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 ($\geq$ 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 ≥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)**
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

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).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.
Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo 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, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% 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 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como 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 tacrolimus 0,1% 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)	Tacrolimus al 0,1% (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 tacrolimus. 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 tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más 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)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría ≥ 90% en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o 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 tacrolimus 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 en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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	
	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 tacrolimus 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 Protopic 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) ≥ 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 tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.
La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus 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 tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.
La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus 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 tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (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 tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic 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 tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.
No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución
Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.
Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación
No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación
Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.
Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica
La farmacocinética de tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus. 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 tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

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

Carcinogénesis
Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.
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 tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. 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 tacrolimus 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 tacrolimus.

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 tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-α-tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno 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

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001
EU/1/02/201/002
EU/1/02/201/005

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

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,1%).

Excipiente con efecto conocido
Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

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

Protopic 0,1% pomada 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 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus 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 Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes
Protopic 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 Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic 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 Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% 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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic 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 tacrolimus 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 Protopic 0,1% pomada. Protopic 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 Protopic.

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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración
Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic 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 Protopic 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 protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic 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 Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Pacientes, especialmente pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic 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 Protopic en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic No se han encontrado niveles significativos de tacrolimus 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 Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus 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 Protopic. 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 Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic 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 presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

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

Tacrolimus 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).

Advertencias sobre excipientes
Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

El 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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.

Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad
No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic 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)**
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

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.
Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo 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, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% 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 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como 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 tacrolimus 0,1% 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)	Tacrolimus al 0,1% (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 tacrolimus. 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 tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más 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)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría ≥ 90% en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o 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 tacrolimus 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 en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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	
	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 tacrolimus 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 Protopic 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) ≥ 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 tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.
La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus 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 tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.
La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus 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 tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (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 tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic 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 tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.
No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución
Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.
Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación
No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación
Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.
Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica
La farmacocinética de tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus. 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 tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

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

Carcinogénesis
Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.
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 tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. 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 tacrolimus 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 tacrolimus.

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 tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-α-tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno 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

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

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

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,03% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/005 10 g
EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,1% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/006 10 g
EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Protopic 0,03% pomada
tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,03% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos, y en niños (2 años de edad y mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,03% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic
- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:
- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa

externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma gangrenoso** o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).
- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños
- Protopic pomada **no está autorizada para niños menores de 2 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol
Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)
Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Niños (2 años de edad y mayores)
Aplique Protopic 0,03% pomada dos veces al día durante un máximo de tres semanas, una vez por la mañana y otra vez por la noche. Posteriormente se debe utilizar la pomada una vez al día en cada zona de la piel afectada hasta que desaparezca el eccema.

Adultos (16 años de edad y mayores)
Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido (Protopic 0,03% para niños y Protopic 0,1% para adultos). Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.
Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada
Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic
Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):
- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en niños y adultos. El impétigo, una infección bacteriana superficial de la piel que habitualmente produce ampollas o llagas, ha sido comunicada en niños.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic

- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
  Un gramo de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-*rac*-α-tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase
Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario
Protopic 0,1% pomada
tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para que se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,1% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,1% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic
- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:
- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma**

gangrenoso o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).
- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños
- Protopic 0,1% pomada **no está autorizada para niños menores de 16 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado, ha podido utilizar recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol
Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)
Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Adultos (16 años de edad y mayores)
Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic 0,1% pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido. Protopic 0,1% pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.
Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada
Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic
Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):
- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en adultos.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic
- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
  Un gramo de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-rac-α-tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase
Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tacrolimus (formulaciones tópicas), las conclusiones científicas son las siguientes:

En base a los datos disponibles de casos descritos en la literatura sobre el riesgo de absorción sistémica significativa cuando el medicamento se utilizó/ se ha utilizado para el tratamiento de pioderma gangrenoso sin cumplir las condiciones de autorización (off-label use), el PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen tacrolimus de uso tópico debe modificarse para incluir el pioderma gangrenoso en la lista de afecciones mencionadas en la ficha técnica para las que no se recomienda la pomada de tacrolimus.

Habiendo revisado las recomendaciones del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tacrolimus (formulaciones tópicas), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tacrolimus (formulaciones tópicas) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,03%).

Excipiente con efecto conocido
Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

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

Protopic 0,03% 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 tacrolimus 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 Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes
Protopic 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 Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic 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 Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% 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 Protopic 0,03% 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).

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

<u>Tratamiento de mantenimiento</u>
Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus 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 deben utilizar Protopic 0,1% pomada.
Protopic 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 Protopic.

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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic 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 Protopic.

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.

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

Forma de administración
Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic 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 Protopic 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 protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic 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 Protopic 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 Protopic 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 Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2). No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus 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 Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus 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 Protopic. 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 Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic 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 presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

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

Tacrolimus 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).

Advertencias sobre excipientes
Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

El 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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.

Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad
No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic 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 ($\geq$ 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 ≥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)**
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

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).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.
Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo 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, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% 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 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como 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 tacrolimus 0,1% 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)	Tacrolimus al 0,1% (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 tacrolimus. 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 tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más 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)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría ≥ 90% en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o 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 tacrolimus 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 en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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	
	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 tacrolimus 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 Protopic 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) ≥ 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 tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.
La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus 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 tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.
La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus 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 tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (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 tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic 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 tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.
No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución
Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.
Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación
No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación
Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.
Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica
La farmacocinética de tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus. 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 tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

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

Carcinogénesis
Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.
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 tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. 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 tacrolimus 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 tacrolimus.

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 tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-α-tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno 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

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001
EU/1/02/201/002
EU/1/02/201/005

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

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,1%).

Excipiente con efecto conocido
Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

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

Protopic 0,1% pomada 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 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus 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 Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes
Protopic 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 Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic 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 Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% 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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic 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 tacrolimus 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 Protopic 0,1% pomada. Protopic 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 Protopic.

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 Protopic 0,03% pomada.
Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración
Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic 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 Protopic 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 protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic 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 Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Pacientes, especialmente pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic 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 Protopic en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic No se han encontrado niveles significativos de tacrolimus 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 Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus 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 Protopic. 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 Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic 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 presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

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

Tacrolimus 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).

Advertencias sobre excipientes
Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

El 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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.

Protopic 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 tacrolimus 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 tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad
No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic 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)**
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

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.
Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo 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, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

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

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

Eficacia clínica y seguridad
Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% 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 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como 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 tacrolimus 0,1% 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)	Tacrolimus al 0,1% (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 tacrolimus. 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 tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más 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)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría ≥ 90% en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o 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 tacrolimus 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 en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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	
	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 tacrolimus 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 Protopic 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) ≥ 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 tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.
La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus 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 tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.
La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus 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 tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (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 tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic 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 tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.
No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución
Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.
Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación
No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación
Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.
Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica
La farmacocinética de tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus. 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 tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

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

Carcinogénesis
Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.
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 tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. 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 tacrolimus 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 tacrolimus.

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 tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-α-tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno 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

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

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

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,03% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/005 10 g
EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,1% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/006 10 g
EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*-α-tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Protopic 0,03% pomada
tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,03% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos, y en niños (2 años de edad y mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,03% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic
- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:
- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa

externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma gangrenoso** o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).
- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños
- Protopic pomada **no está autorizada para niños menores de 2 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol
Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)
Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Niños (2 años de edad y mayores)
Aplique Protopic 0,03% pomada dos veces al día durante un máximo de tres semanas, una vez por la mañana y otra vez por la noche. Posteriormente se debe utilizar la pomada una vez al día en cada zona de la piel afectada hasta que desaparezca el eccema.

Adultos (16 años de edad y mayores)
Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido (Protopic 0,03% para niños y Protopic 0,1% para adultos). Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.
Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada
Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic
Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):
- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en niños y adultos. El impétigo, una infección bacteriana superficial de la piel que habitualmente produce ampollas o llagas, ha sido comunicada en niños.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic

- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
  Un gramo de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-*rac*-α-tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase
Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario
Protopic 0,1% pomada
tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para que se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,1% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,1% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic
- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:
- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma**

gangrenoso o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).
- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños
- Protopic 0,1% pomada **no está autorizada para niños menores de 16 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado, ha podido utilizar recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol
Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)
Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Adultos (16 años de edad y mayores)
Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic 0,1% pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido. Protopic 0,1% pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.
Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada
Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic
Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):
- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en adultos.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic
- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
  Un gramo de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-rac-α-tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase
Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България
LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

Lietuva
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska
LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tacrolimus (formulaciones tópicas), las conclusiones científicas son las siguientes:

En base a los datos disponibles de casos descritos en la literatura sobre el riesgo de absorción sistémica significativa cuando el medicamento se utilizó/ se ha utilizado para el tratamiento de pioderma gangrenoso sin cumplir las condiciones de autorización (off-label use), el PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen tacrolimus de uso tópico debe modificarse para incluir el pioderma gangrenoso en la lista de afecciones mencionadas en la ficha técnica para las que no se recomienda la pomada de tacrolimus.

Habiendo revisado las recomendaciones del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tacrolimus (formulaciones tópicas), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tacrolimus (formulaciones tópicas) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.