

Incidencia de eventos adversos que surgen durante el tratamiento

	Estudios de fase 3 doble ciego aleatorios de 12 semanas. Tasa de Incidencia Ajustada de 12 semanas (%)			Estudios a título abierto (hasta un año). Incidencia del Ungüento Tacrolimus al 0,1% (%)			
	ADULTOS		PEDIÁTRICOS	ADULTOS	PEDIÁTRICOS		
	Vehículo n=212	Ungüento Tacrolimus al 0,03% n=212	Ungüento Tacrolimus al 0,1% n=209	Vehículo n=116	Ungüento Tacrolimus al 0,03% n=118	n=316	n=255
Ardor cutáneo+	26	460	58	29	43	47	26
Prurito+	37	46	46	27	41	25	25
Síntomas gripales+	19	23	31	25	28	22	35
Reacción alérgica	8	12	6	8	4	22	15
Eritema cutáneo	20	25	28	13	12	12	9
Dolor de cabeza+	11	20	19	8	5	10	18
Infección cutánea	11	12	5	14	10	11	11
Fiebre	4	4	1	13	21	2	18
Infección	1	1	2	9	7	14	8
Aumento del catarro	2	1	1	14	18	3	15
Asthma	4	6	4	6	6	5	16
Herpes simple	4	4	4	2	0	12	5
Eccema herpético	0	1	1	0	2	2	0
Faringitis	3	3	4	11	6	5	10
Lesión accidental	4	3	6	3	6	4	12
Rash pustular	2	3	4	3	2	6	8
Foliculitis+	1	6	4	0	2	11	2
Rinitis	4	3	2	2	6	5	5
Otitis media	4	0	1	6	12	1	7
Sinusitis+	1	4	2	8	3	3	7
Diarrea	3	3	4	2	5	4	6
Urticaria	3	3	6	1	1	5	5
Falta de efecto de la droga	1	1	0	1	1	10	2
Bronquitis	0	2	2	3	3	3	6
Vómitos	0	1	1	7	6	1	5
Rash máculopapular	2	2	2	3	0	4	3
Rash	1	5	2	4	2	2	5
Dolor abdominal	3	1	1	2	3	1	5
Dermatitis Fungal	0	2	1	3	0	2	6
Gastroenteritis	1	2	2	3	0	4	2
Intolerancia al alcohol	0	3	7	0	0	6	0
Acné+	2	4	7	1	0	2	4
Eritema solar	1	2	1	0	0	4	4
Trastornos cutáneos	2	2	1	1	4	1	4
Conjuntivitis	0	2	2	2	1	4	2
Dolores	1	2	1	0	1	4	3
Rash vesiculobuloso+	3	3	2	0	4	2	2
Linfadenopatía	2	2	1	0	3	2	3
Náuseas	4	3	2	0	1	1	2
Picazón cutánea+	2	3	8	1	2	2	1
Edema facial	2	2	1	2	1	3	1
Dispepsia+	1	1	4	0	0	1	4
Sequedad cutánea	7	3	3	0	1	0	1
Hiperestesia+	1	3	7	0	0	3	0
Neoplasma cutáneo benigno**	1	1	1	0	0	2	3
Dolor de espalda+	0	2	2	1	1	3	1
Edema periférico	2	4	3	0	0	2	1
Varicela Zóster/ Herpes Zóster +*	0	1	0	0	5	1	3
Dermatitis de contacto	1	3	3	3	4	1	1
Astenia	1	2	3	0	0	2	1
Neumonía	0	1	1	2	0	1	2
Eccema	2	2	2	0	0	3	0
Insomnio	3	4	3	1	1	1	0
Dermatitis exfoliativa	3	3	1	0	0	0	2
Dismenorrea	2	4	4	0	0	0	2
Absceso Periodental	1	0	1	0	0	3	0
Mialgia+	0	3	2	0	0	1	0
Quieste+	0	1	3	0	0	0	0

+ Puede asociarse razonablemente con el uso de la droga del producto.

* Cuatro casos de varicela en el estudio pediátrico de 12 semanas; 1 caso de zóster labial en el estudio sobre adultos de 12 semanas; 7 casos de varicela y 1 caso de herpes zóster en el estudio pediátrico a título abierto; 2 casos de herpes zóster en el estudio sobre adultos a título abierto.

**Generalmente verrugas. Entre los otros eventos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 1% en cualquier estudio clínico se incluyen: alopecia, aumento de la ALT o AST, reacción anafilactoide, angina de pecho, angioedema, anorexia, ansiedad, arritmia, atralgia, artritis, bilirrubinemia, dolor de pecho, celulitis, accidentes cerebrovasculares, queilitis, escalofríos, constipación, aumento de creatinina, deshidratación, depresión, mareos, disnea, dolor de oídos, equimosis, edema, epistaxis, exacerbadción del área no tratada, trastornos oculares, dolores oculares, furunculosis, gastritis, hernia, hiperglucemia, hipertensión, hipoglucemia, hipoxia, laringitis, leucocitosis, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, trastornos pulmonares, malestar general, migraña, dolor de cuello, neuritis, palpitaciones, parestesia, trastornos vasculares periféricos, reacción fotosensible, complicación procedimental, procedimiento de rutina, decoloración cutánea, sudor, trastornos en el gusto, trastornos dentales, embarazo no deseado, moniliasis vaginal, vasodilatación y vértigo.

Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/4658-3002. int. 1101,1102 y 1103.

Presentación:

TIPURIC 0,03% ungüento: envases conteniendo 15 g.

TIPURIC 0,1% ungüento: envases conteniendo 15 y 30 g.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C.
PRESERVAR DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS.
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

© 2021

0176-1 MA001537-4

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.836

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.



Laboratorios PANALAB S.A. ARGENTINA
Famatina 3415 (C1437IOK) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires 0800-222-2666

Tipuric® Tacrolimus 0,03% - 0,1%

Ungüento
SOLO PARA USO DERMATOLÓGICO
NO APTO PARA USO OFTÁLMICO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Fórmula:

Cada 100 g de Ungüento al 0,03% contiene:

Tacrolimus (como Tacrolimus monohidrato 0,0307 g)	0,03 g
Vaselina sólida	40,00 g
Vaselina líquida	35,00 g
Carbonato de propileno	5,00 g
Cera blanca c.s.p.	100,00 g

Cada 100 g de Ungüento al 0,1% contiene:

Tacrolimus (como Tacrolimus monohidrato 0,102 g)	0,10 g
Vaselina sólida	40,00 g
Vaselina líquida	35,00 g
Carbonato de propileno	5,00 g
Cera blanca c.s.p.	100,00 g

Acción terapéutica:

Tacrólímus, según Código ATC, es un agente inmunosupresor selectivo (L04A A05).

Indicaciones:

TIPURIC ungüento, en sus dos concentraciones para adultos y el de 0,03% para pacientes pediátricos de 2 a 15 años, están indicados para los tratamientos de corto plazo y los de largo plazo intermitentes en casos de dermatitis atópica severa, en las que el uso de terapias convencionales/alternativas no son aplicables debido a potenciales riesgos, o en aquellos pacientes en que las terapias convencionales/ alternativas no resultan efectivas.

Acción Farmacológica:

El mecanismo de acción de Tacrolimus en dermatitis atópica no es conocido. Se ha demostrado que el Tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T por unión a la proteína intracelular FKBP-12. Se forma un complejo de Tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina, y la actividad fosfatasa de la calcineurina es inhibida. Este efecto ha demostrado prevenir la defosforilación y traslocación del factor nuclear de las células T (NF AT) activadas, un componente nuclear considerado iniciador de la transcripción genética para la formación de linfoquinas (tales como interleuquina 2 e interferon gama). Tacrolimus también inhibe la transcripción de genes que codifican IL3, IL4, IL5, GM-CSF y TFN alfa, los cuales están involucrados en el estadio temprano de la activación de las células T. Adicionalmente, Tacrolimus ha demostrado inhibir la liberación de mediadores preformados de los mastocitos y basófilos de la piel, y regular la expresión de FCE RI en las células de Langerhans.

Farmacocinética:

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con pacientes adultos que padecen dermatitis atópica indicaron que el Tacrolimus es absorbido tras la aplicación del ungüento al 0.1%; tanto con dosis unicas como multiples, los picos de concentración de Tacrolimus en sangre se encontraron en un rango que fue desde indetectable a 20 ng/ml.

Por otro lado, los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en pacientes pediátricos tras el uso del ungüento al 0.1% mostraron picos de concentración sanguínea por debajo de los 16 ng/ml en todos los pacientes.

No existe evidencia alguna basada en las concentraciones sanguíneas que el Tacrolimus se acumula sistémicamente luego de la aplicación tópica intermitente durante períodos de hasta 1 año.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del Tacrolimus tópico. Utilizando informacion histrica de aplicacion intravenosa para efectuar una comparacion, la biodisponibilidad del Tacrolimus ungento en los sujetos que padecen dermatitis atopica es menor al 0,5%. En adultos con un promedio del 53% del ASC tratada, la exposicion (por ejemplo, el ABC) al Tacrolimus en el ungento es aproximadamente 30 veces menor que la observada a dosis orales inmunosupresoras en pacientes con trasplante renal y hepatico.

Se desconoce el nivel menor de Tacrolimus en sangre en el cual se observen efectos sistemicos.

Posologia:
Pacientes adultos:
TIPURIC al 0,03% y 0,1%.

Aplicar una capa fina de **TIPURIC** al 0,03% o 0,1% en las areas de la piel afectadas dos veces por dia y frotar suavemente y en forma completa. Debera continuarse el tratamiento durante una semana luego de haber desaparecido los signos y sintomas de la dermatitis atopica. No se ha evaluado la seguridad del Ungento con vendaje oclusivo, el cual puede estimular la exposicion sistemica. **TIPURIC** al 0,03% y al 0,1% no debe utilizarse con vendaje oclusivo.

Pacientes pediatricos:
TIPURIC al 0,03%.

Aplicar una capa fina de **TIPURIC** al 0,03% en las areas de la piel afectadas dos veces por dia y frotar suavemente y en forma completa. Debera continuarse el tratamiento durante una semana luego de haber desaparecido los signos y sintomas de la dermatitis atopica. No se ha evaluado la seguridad del Ungento con vendaje oclusivo, el cual puede estimular la exposicion sistemica. **TIPURIC** al 0,03% no debe utilizarse con vendaje oclusivo.

Contraindicaciones:

TIPURIC esta contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad al Tacrolimus o a cualquier otro componente de la formulacion.

Precauciones:

Generales:

Los estudios no han evaluado la seguridad y eficacia del Tacrolimus ungento para el tratamiento de dermatitis atopica clnicamente infectada. Antes de iniciarse el tratamiento con **TIPURIC**, deberan limpiarse las areas bajo tratamiento.

Mientras que los sujetos que padecen dermatitis atopica son propensos a infecciones cutaneas superficiales entre las que se incluye el eccema herpetico (erupcion variceliforme de Kaposi), el tratamiento con **TIPURIC** puede asociarse con un riesgo aumentado de infeccion por el virus varicela zoster (varicela o herpes zoster), infeccion por el virus de herpes simple, o eccema herpetico. Debera evaluarse la relacion de riesgos y beneficios asociados con el uso de **TIPURIC** ante la presencia de estas infecciones. En estudios clnicos, se registraron 33 casos de linfadenopatia (0,8%) generalmente relacionados con infecciones (especialmente cutaneas), los cuales remitieron con terapia antibiotica apropiada. De estos 33 casos, la mayoria poseia o bien una etiologia determinada o una remision conocida. Los pacientes transplantados a los que se les suministra regimenes inmunosupresores (por ejemplo, Tacrolimus sistemico) poseen un riesgo mayor de desarrollar linfoma; por consiguiente, debera investigarse la etiologia de la linfoadenopatia en pacientes a los cuales se les administra **TIPURIC** y que desarrollen linfadenopatia. Debera considerarse la interrupcion del tratamiento ante la falta de una etiologia determinada correspondiente a la linfadenopatia, o ante la presencia de mononucleosis infecciosa aguda. Deberan monitorearse los pacientes que desarrollen linfadenopatia para asegurarse que la linfadenopatia se remita.

La intensificacion de la carcinogenicidad ultravioleta no depende necesariamente de los mecanismos fototxicos. A pesar de la falta de fototoxicidad observada en humanos (ver REACCIONES ADVERSAS) **TIPURIC** redujo el tiempo de formacion de tumores cutaneos en un estudio sobre fotocarcinogenicidad en animales (ver Carcinogenesis, Mutagenesis, Disminucion de la Fertilidad). Por lo tanto, se considera prudente que los pacientes minimicen o eviten la exposicion solar natural o artificial.

El uso de **TIPURIC** puede causar sintomas locales tales como ardor cutaneo (sensacion de ardor, picazon, irritacion) o prurito.

Los sintomas localizados son mas comunes durante los primeros dias de la aplicacion y generalmente mejoran una vez que cicatrizan las lesiones de la dermatitis atopica. Con el uso de **TIPURIC** al 0,1%, el 90% de los episodios de ardor cutaneo tuvieron una duracion de entre 2 minutos a 3 horas (termino medio 15 minutos). Un noventa por ciento de los episodios de prurito tuvieron una duracion de entre 3 minutos a 10 horas (termino medio 20 minutos).

No se recomienda el uso de **TIPURIC** en sujetos que padecen Sndrome de Netherton

debido al potencial de absorcion sistemica incrementada de Tacrolimus. No se ha determinado la seguridad de este medicamento en sujetos que padecen eritrodermia.

Informacion para los pacientes:

Los pacientes que utilicen **TIPURIC** deberan recibir la siguiente informacion e instrucciones:

- Los pacientes deberan utilizar el Ungento conforme indicacion medica. **TIPURIC** esta destinado solo para uso externo. Como cualquier otra medicacion topica, los pacientes o acompaantes deberan lavarse las manos luego de la aplicacion si las manos no constituyen un area bajo tratamiento.
- Los pacientes deberan minimizar o evitar la exposicion a la luz solar tanto natural como artificial (camas solares o tratamiento UVA/B) durante la aplicacion del Ungento.
- Los pacientes no deberan utilizar esta medicacion para cualquier trastorno distinto a aquel para el cual fue prescripto.
- Los pacientes deberan informar al medico cualquier sintoma de reaccion adversa.
- Antes de aplicar el Ungento luego de un bao o ducha, los pacientes deberan asegurarse que la piel se encuentra completamente seca.

Interacciones medicamentosas:

No se han realizado estudios formales sobre interaccion de drogas topicas con TIPURIC. Debido al grado minimo de absorcion, las interacciones del Ungento con drogas administradas sistemicamente son improbables pero no deben descartarse. La administracion conjunta de inhibidores conocidos de la CYP3A4 en pacientes con enfermedad eritrodermica y/o extendida debera realizarse con precaucion. Algunos ejemplos de estas drogas son la Eritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, bloqueadores del canal de calcio y Cimetidina.

Carcinogenesis, Mutagenesis y Disminucion de la Fertilidad:

No se observo evidencia de genotoxicidad en bacterias (Salmonella y E. coli) o mamiferos (celulas derivadas del pulmon del hamster chino) en pruebas in vitro de mutagenicidad, en la prueba de mutagenicidad CHO/HGPRT in vitro, o en las pruebas de clastogenicidad in vivo realizadas en ratones. El Tacrolimus no causo sintesis desprogramada del ADN en los hepatocitos de los roedores.

Se han desarrollado estudios sobre carcinogenicidad orales (de alimentacion) con Tacrolimus administrado sistemicamente en ratas machos y hembras y en ratones. En el estudio sobre ratones de 80 semanas y en el estudio sobre ratas de 104 semanas no se encontro relacion alguna entre la incidencia del tumor y la dosis de Tacrolimus a dosis diarias de hasta 3 mg/kg [9 veces la dosis maxima recomendada para humanos (MRHD) basada en las comparaciones del area bajo la curva (ABC)] y 5 mg/kg (3 veces la MRHD basada en las comparaciones de ABC), respectivamente.

Se realizo un estudio de carcinogenicidad dermal de 104 semanas en ratones con el ungento de Tacrolimus (0,03%-3%) equivalente a dosis de Tacrolimus de 1,1-118 mg/kg/dia o 3,3-354 mg/m2/dia. En el estudio, la incidencia de tumores cutaneos fue minima y la aplicacion topica de Tacrolimus no se asocio con la formacion del tumor cutaneo bajo luz ambiental. No obstante ello, se observo un aumento estadisticamente significante en la incidencia del linfoma pleomorfico a altas dosis en machos (25/50) y hembras (27/50) y en la incidencia del linfoma indiferenciado a altas dosis en hembras (13/50) en los estudios de carcinogenicidad dermal en ratones. Se observaron linfomas en el estudio de carcinogenicidad dermal del raton a dosis diarias de 3,5 mg/kg (ungento de Tacrolimus al 0,1%) (26 veces la MRHD basada en comparaciones de la ABC). No se observaron tumores relacionados con la droga en el estudio de carcinogenicidad dermal sobre ratones a dosis diarias de 1,1 mg/kg (ungento de Tacrolimus al 0,03%) (10 veces la MRHD basada en comparaciones de la ABC).

En un estudio de fotocarcinogenicidad de 52 semanas, se redujo el termino medio en la formacion de tumor cutaneo en el raton lampio luego de la dosis topica cronica junto con la exposicion a la radiacion UV (40 semanas de tratamiento seguido de 12 semanas de observacion) con el uso de ungento de Tacrolimus al 0,1 % . No se efectuaron estudios de toxicologia reproductiva con Tacrolimus topico. No se observo disminucion de la fertilidad en estudios con Tacrolimus oral en ratas macho y hembra. Se asocio con embrioletalidad y efectos adversos sobre la reproduccion al Tacrolimus suministrado en dosis orales de 1,0 mg/kg [0,12 veces la MRHD basada en el area de superficie corporal (ASC)] a ratas macho y hembra, con anterioridad o durante el apareamiento, asi como tambien a madres durante la gestacion y perodo de lactancia.

Se indicaron efectos sobre la funcion reproductiva femenina (alumbramiento) y efectos embrioletales debido una tasa mayor de perdida de preimplantacion y a una mayor cantidad de crias nonatas o no viables. Se asocio al Tacrolimus con toxicidad maternal y paternal asi como tambien con la toxicidad reproductiva entre la que se incluye efectos adversos marcados en los ciclos del estro, alumbramiento, viabilidad de las crias, y

malformaciones en las crias cuando se suministro en dosis de 3,2 mg/kg (0,43 veces la MRHD en base a la ASC).

Embarazo:

Efectos teratogenicos: Embarazo Categoria C.

No existen estudios adecuados o bien controlados de Tacrolimus administrado por via topica en mujeres embarazadas. La experiencia con el Ungento utilizado por mujeres embarazadas es muy limitado como para realizar una evaluacion sobre la seguridad de su uso durante el embarazo.

Se desarrollaron estudios sobre reproduccion con Tacrolimus administrado sistemicamente en ratas y conejos. Se observaron efectos adversos sobre el feto principalmente a niveles de dosis orales que fueron toxicos para las madres. Se asocio al Tacrolimus tanto con toxicidad maternal como con un aumento en la incidencia de abortos a dosis orales de 0,32 y 1,0 mg/kg (0,04-0,12 veces la MRHD en base a la ASC) durante la organogenesis en conejos. Del mismo modo, se observo solo a dosis mayores, una incidencia mayor de malformaciones y variaciones en el desarrollo. Se asocio al Tacrolimus con toxicidad y maternal y este produjo el aumento en la resorcion tardia, disminucion del numero de nacimientos vivos, y disminucion del peso y viabilidad de las crias a dosis orales de 3,2 mg/kg durante la organogenesis en ratas. Se asocio al Tacrolimus suministrado en forma oral a dosis de 1,0 y 3,2 mg/kg (0,04-0,12 veces la MRHD en base a la ASC) a ratas preñadas luego de la organogenesis y durante la lactancia con la disminucion de peso en las crias.

No resulto evidente la disminucion de la fertilidad en machos o hembras.

No existen estudios adecuados y bien controlados del Tacrolimus suministrado sistemicamente a mujeres embarazadas. El Tacrolimus se transfiere a traves de la placenta. Se ha asociado al uso de este farmaco administrado sistemicamente durante el embarazo con hipercaliemia neonatal y disfuncion renal. El Ungento debera utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica un riesgo potencial al feto.

Madres en perodo de lactancia:

Aunque la absorcion sistemica del Tacrolimus luego de la aplicacion del Ungento es minima en relacion a la administracion sistemica, se conoce que el Tacrolimus se excreta a traves de la leche humana. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por Tacrolimus, debera tomarse una decision en relacion a si se debe interrumpir la lactancia o la administracion de la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

Uso Pediatrico:

El Ungento al 0,03% puede utilizarse en pacientes pediatricos de 2 aos de edad y mayores.

Los efectos adversos mas comunes asociados con la aplicacion del medicamento en pacientes pediatricos fueron ardor cutaneo y prurito (ver REACCIONES ADVERSAS). Aparte del ardor cutaneo y el prurito, los episodios menos comunes (<5%) de varicela zoster (principalmente varicela), y rash vesiculobuloso fueron mas frecuentes en pacientes tratados con **TIPURIC** al 0,03% en relacion al vehiculo. En un estudio de seguridad a largo plazo de un ao que involucro a 255 pacientes pediatricos que utilizaron Tacrolimus Ungento, la incidencia de eventos adversos, entre los que se incluyen las infecciones, no aumentaron con la exposicion prolongada a la droga del estudio o la mayor cantidad de ungento utilizado. Ya que la seguridad y eficacia de **TIPURIC** al 0,03% no ha sido determinada en pacientes pediatricos menores de dos aos de edad, no se recomienda el uso en este grupo etario.

Uso geriatrico:

El perfil de eventos adversos para dichos pacientes fue compatible con aquel determinado para otros pacientes adultos.

Reacciones adversas:

No se detectaron fototoxicidad ni fotoalergenicidad en estudios clnicos de voluntarios sanos; en un estudio de sensibilizacion al contacto, uno de los voluntarios sanos mostro sensibilizacion.

En tres estudios de vehiculo controlado aleatorio y dos estudios de seguridad a largo plazo, 655 y 571 pacientes, respectivamente, fueron tratados con Tacrolimus Ungento. La siguiente tabla describe la incidencia ajustada de eventos adversos recogidos de los 3 estudios de 12 semanas identicamente diseñados para pacientes agrupados bajo tratamiento con el vehiculo, el Ungento al 0,03% y el Ungento al 0,1%, y la incidencia no ajustada de eventos adversos en dos estudios de seguridad a largo plazo de un ao, sin tener en cuenta la relacion con la droga en estudio.