Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1496

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023425-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., en representación de Astellas Pharma US, Inc. Deerfield, IL, USA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROTOPIC / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: UNGÜENTO AL 1%, Cada 100gr de Protopic contiene 0,1g de Tacrolimus, aprobada por Certificado Nº 50.889.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROTOPIC / TACROLIMUS, aprobada por Certificado Nº 50.889 y Disposición Nº 2927/03, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., en representación de Astellas Pharma US, Inc. Deerfield, IL, USA, cuyos textos constan de fojas 3 a 59.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2927/03 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.889 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023425-10-4

DISPOSICION Nº 1496

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1496..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.889 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., en representación de Astellas Pharma US, Inc. Deerfield, IL, USA, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROTOPIC / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: UNGÜENTO AL 1%, (Cada 100gr de Protopic contiene 0,1g de Tacrolimus).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2927/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002783-03-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2927/03.-	Prospectos de fs. 3 a 59, corresponde desglosar de fs. 3 a 21.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., en representación de Astellas Pharma US, Inc. Deerfield, IL, USA, Titular del Certificado de Autorización Nº 50.889 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2011

23 FEB 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-023425-10-4

DISPOSICIÓN Nº

1496

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Protopic®
Tacrolimus
Ungüento al 0,1%
Roche

Expendio bajo receta
Industria Norteamericana

Composición

Cada 100 gramos de Protopic contiene 0,1 g de tacrolimus.
Excipientes: vaselina blanca, vaselina líquida, carbonato de propileno, cera blanca y parafina.

Protopic ungüento contiene tacrolimus, un macrólido inmunosupresor producido por el *Streptomyces tsukubaensis*. Es para uso dermatológico tópico solamente.

Químicamente, tacrolimus es denominado el monohidrato de [3S-[3R'[E (1S',3S', 4S')], 4S',5R',8S'9E,12R',14R',15S'16R'18S'19S',26aR']]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4 hidroxi-3-metoxiciclohexilo)-1-metiletenilo]-14, 16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametilo-8-(2-propenilo)15, 19-epoxi-3H-pirido [2,1c] [1,4] oxaazaciclotricosin-1,7,20,21 (4H-23H)-tetrona. El tacrolimus tiene la fórmula empírica de C_{44}, H_{59}, $NO_{12}.H_2O$ y un peso de fórmula de 822,05.

Acción terapéutica

Macrólido con acción inmunosupresora para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica.

Indicaciones

Protopic ungüento, en ambas concentraciones 0,03% y 0,1% para los adultos y sólo en 0,03% para los niños de 2 a 15 años de edad, está indicado para la terapia a corto plazo y a largo plazo en forma intermitente, en el tratamiento de la dermatitis atópica, severa a moderada, en quienes no se aconseja el uso alternativo de las terapias convencionales debido a sus riesgos potenciales o en el tratamiento de los pacientes que no responden adecuadamente o que no toleran las terapias convencionales.

Protopic ungüento está indicado para el tratamiento de mantenimiento de las dermatitis atópicas de intensidad moderada a severa con el objeto de prevenir los brotes y lograr una prolongación de los intervalos libres de brotes en pacientes con una frecuencia alta de exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren $\geqq$ 4 veces por año) y en quienes se haya observado una respuesta inicial a un tratamiento máximo de 6 semanas con dos aplicaciones diarias de tacrolimus ungüento (lesiones que desaparecieron en forma total o casi total o remanente de afección leve).

LUIS A. PRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

11496
4
MESA DE ENTRADAS

Características farmacológicas –Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes dermatológicos.

Código ATC: D11AX14

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Aún no se comprende cabalmente el mecanismo de acción del tacrolimus en la dermatitis atópica. Si bien se han observado las siguientes características, aún se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones en la dermatitis atópica.

Mediante su unión a una inmunofilina citoplasmática específica (FKBP12), el tacrolimus inhibe las vías de transducción de señal dependientes del calcio en las células T, evitando por consiguiente la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citoquinas, como GM-CSF, TNF-α e IFN-γ. In Vitro, en células de Langerhans aisladas de la piel humana sana, el tacrolimus redujo la actividad estimuladora sobre las células T. Asimismo, se ha demostrado que el tacrolimus también inhibe la liberación de los mediadores inflamatorios de eosinófilos, basófilos y mastocitos de la piel.

En modelos animales, tacrolimus ungüento suprimió las reacciones inflamatorias en modelos de dermatitis espontáneas y experimentales que se asemejan a la dermatitis atópica humana. El tacrolimus ungüento no redujo el espesor de la piel y no causó atrofia de la piel en los animales investigados.

En los pacientes con dermatitis atópica, la mejoría de las lesiones cutáneas durante el tratamiento con tacrolimus ungüento se asoció con una disminución de la expresión de los receptores Fc en células de Langerhans y una disminución de su actividad hiperestimulante sobre las células T. El tacrolimus ungüento no afectó la síntesis del colágeno en los seres humanos.

Resultados de los estudios clínicos.
Se investigó la eficacia y la seguridad de Protopic ungüento en más de 18.500 pacientes tratados con tacrolimus ungüento en estudios clínicos de Fase I a Fase III. A continuación se presentan los datos obtenidos a partir de los seis principales ensayos.

En un estudio aleatorio y multicéntrico, doble ciego, de seis meses de duración, se administró tacrolimus ungüento 0,1%, dos veces por día, a sujetos adultos con dermatitis atópica de grado moderado a severo y se comparó con un régimen basado en un corticoide tópico (butirato de hidrocortisona 0,1% en el tronco y las extremidades, acetato de hidrocortisona 1% en la cara y el cuello). El punto final de evaluación primaria fue el índice de respuesta al mes 3 definido como la proporción de pacientes que exhibían una mejoría $\geqq$60% en el índice de Severidad y Área del Eczema modificado (mEASI – modified Eczema Area and Severity Index) entre el nivel basal y el mes 3. El índice de respuesta en el grupo tratado con tacrolimus 0,1% (71,6%) fue significativamente superior en comparación con el resultado observado en el grupo de tratamiento basado en el corticoide tópico (50,8%; $p<0,001$; Tabla 1). Los índices de respuesta al mes 6 fueron comparables con los resultados a 3 meses.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Tabla 1: Eficacia al mes 3

	Régimen basado en corticoide tópico ∮ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=485)
Indice de respuesta de una mejoría ≧ 60% en el índice mEASI (parámetro de evaluación primaria) (∮ ∮)	50,8%	71,6%
Mejoría ≧ 90% en la Evaluación Global de Investigador	28,5%	47,7%

(∮) Régimen a base de corticoide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% sobre el tronco y en las extremidades ; acetato de hidrocortisona 1% en la cara y el cuello
(∮ ∮) valores superiores = mayor mejoría

La incidencia y la naturaleza de la mayoría de los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Ardor cutáneo, herpes simple, intolerancia al alcohol (enrojecimiento facial o irritación de la piel luego de consumir una bebida con contenido de alcohol), hormigueo cutáneo, hiperestesia, acné y dermatitis micótica fueron reacciones con una incidencia mayor en el grupo de tratamiento con tacrolimus. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio o en los signos vitales en ninguno de los grupos de tratamiento durante todo el estudio.

En el segundo estudio clínico, niños de 2 a 15 años de edad con dermatitis atópica de grado moderado a severo recibieron un tratamiento durantes tres semanas con dos aplicaciones diarias de tacrolimus ungüento 0,03%, tacrolimus ungüento 0,1% o acetato de hidrocortisona 1% ungüento. El parámetro de evaluación primaria fue el área bajo la curva de concentración en el tiempo del índice mEASI como porcentaje del valor basal promediado durante todo el período de tratamiento. Los resultados de este estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, indicaron que tacrolimus ungüento 0,03% y 0,1% es significativamente más eficaz ($p<0,001$ en ambos casos) en comparación con la aplicación del ungüento a base de acetato de hidrocortisona 1% (Tabla 2)

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Tabla 2. Eficacia a la Semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% N=185	Tacrolimus 0,03% N=189	Tacrolimus 0,1% N=186
Mediana de mEASI como porcentaje de la media del valor basal del ABC (parámetro de evaluación primaria) ($\$$)	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría ≧ 90% en la Evaluación Global del Investigador	15,7%	38,5%	48,4%

($\$$) valores inferiores= mayor mejoría

La incidencia de ardor de la piel localizado fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo que recibió hidrocortisona. El prurito disminuyó con el trasncurso del tiempo en los grupos tratados con tacrolimus, pero no en el grupo que recibió hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio o en los signos vitales en ninguno de los grupos de tratamiento durante todo el estudio.

El objeto del tercer estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, fue la evaluación de la eficacia y la seguridad de tacrolimus ungüento 0,03% aplicado una o dos veces por día en comparación con dos aplicaciones diarias de acetato de hidrocortisona 1% ungüento en niños con dermatitis atópica de grado moderado a severo. Se aplicó el tratamiento por un período de hasta 3 semanas.

Tabla 3. Eficacia a la semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% 2 x día N=207	Tacrolimus 0,03% 1 x día N=207	Tacrolimus 0,03% 2 x día N=210
Mediana de mEASI como porcentaje de la disminución (parámetro de evaluación primaria) ($\$$)	47,2%	70,0%	78,7%
Mejoría ≧ 90% en la Evaluación Global del Investigador	13,6%	27,8%	36,7%

El parámetro de evaluación primaria se definió como el porcentaje de la disminución en el índice mEASI desde el valor basal hasta el final del tratamiento. Se observó una mejoría que fue superior en un valor

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.799

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

estadísticamente significativo con una aplicación diaria o con dos aplicaciones diarias de tacrolimus ungüento 0,03% en comparación con dos aplicaciones diarias de acetato de hidrocortisona ($p < 0,001$ en ambos casos). El tratamiento con dos aplicaciones diarias de tacrolimus ungüento 0,03% fue más eficaz que con una sola aplicación diaria (Ver Tabla 3). La incidencia del ardor en la piel localizado fue superior en los grupos tratados con tacrolimus en comparación con el grupo que recibió hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio o en los signos vitales en ninguno de los grupos de tratamiento durante todo el estudio.

En el cuarto estudio, en total alrededor de 800 pacientes ($\geqq$ 2 años de edad) recibieron tacrolimus ungüento 0,1 % en forma intermitente o continua en un estudio de seguridad abierto y a largo plazo durante un período de hasta 4 años. Trescientos de estos pacientes recibieron el tratamiento durante por lo menos tres años y 79 pacientes fueron tratados durante un período mínimo de 42 meses. En base a los cambios respecto de los valores basales en el índice EASI y el área corporal afectada, se observaron mejorías en la dermatitis atópica de los pacientes, independientemente de sus edades, en todos los puntos del tiempo evaluados. Asimismo, no se observó ninguna pérdida o disminución de la eficacia durante todo el estudio clínico. La incidencia global de eventos adversos tendió a disminuir a medida que avanzaba el estudio para todos los pacientes, independientemente de la edad. Los tres eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron síntomas de tipo gripales (resfrío, resfrío común, influenza, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y ardor de la piel. En este estudio a largo plazo no se observaron eventos adversos que no hubiesen sido ya informados en estudios realizados anteriormente o en estudios de menor duración.

Se investigaron la eficacia y la seguridad de tacrolimus ungüento en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica de grado leve a severo en 524 pacientes incorporados en dos estudios clínicos multicéntricos de Fase III de diseño similar, uno de ellos realizado en pacientes adultos ($\geqq$ 16 años de edad) y un estudio llevado a cabo en pacientes pediátricos (de 2 a 15 años de edad). En ambos estudios, los pacientes con enfermedad activa ingresaron en un período de tratamiento abierto (PTA), durante el cual se trataron las lesiones afectados con tacrolimus ungüento, dos veces por día, hasta que la mejoría alcanzó un puntaje definido previamente (Evaluación Global del Investigador $\leqq$ 2, es decir, remanente de enfermedad leve o lesión desaparecida en forma total o casi total) durante un período máximo de 6 semanas. A partir de este momento, los pacientes ingresaban en un período de control de la enfermedad, a doble ciego, por un período de hasta 12 meses. Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir ya sea tacrolimus ungüento (0,1% en los adultos; 0,03% en los niños) o bien el vehículo, una vez al día, dos días por semana; los días lunes y jueves. Si se producía una exacerbación de la enfermedad, los pacientes eran, entonces, tratados en un diseño abierto con tacrolimus ungüento, dos veces al día, aplicado durante un período máximo de 6 semanas, hasta que el puntaje correspondiente a la Evaluación Global del Investigador volviese a un nivel $\leqq$2.

En ambos estudios, el parámetro de evaluación primaria fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que requirieron "una intervención terapéutica sustancial" durante el período de control de la enfermedad. La exacerbación se definió como un puntaje de 3-5 en la Evaluación Global del Investigador (es decir: enfermedad moderada, severa y muy severa) en el primer día de la exacerbación y con una necesidad de tratamiento durante más de 7 días. En ambos estudios, en una población combinada de pacientes que presentaban dermatitis atópica de grado moderado a severo, se observó un beneficio significativo del tratamiento con tacrolimus ungüento con dos aplicaciones semanales respecto de los parámetros finales de evaluación primaria y secundaria durante un período de 12 meses. En un sub-

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

análisis de una población combinada de pacientes que presentaban dermatitis atópica de grado moderado a severo, estas diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas (Tabla 4). En estos estudios, no se observaron eventos adversos que no hubiesen sido informados anteriormente.

Tabla 4. Eficacia (subpoblación de pacientes con enfermedad de grado moderado a severo)

	Adultos ≧16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrolimus 0,1% 2 x semana N = 80	Vehículo 2 x semana N = 73	Tacrolimus 0,03% 2 x semana N = 78	Vehículo 2 x semana N = 75
Mediana del n° de exacerbaciones que requirieron intervención sustancial ajustada en función del tiempo de riesgo (% de pacientes sin exacerbación que requiera intervención sustancial)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana del tiempo hasta la primera exacerbación que requirió una intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días
Mediana del n° de exacerbaciones ajustados en función del tiempo en riesgo (% de pacientes sin períodos de exacerbaciones)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana del tiempo hasta la primera exacerbación	123 días	14 días	146 días	17 días
Media del porcentaje de días de tratamiento de la exacerbación	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ a favor de tacrolimus ungüento 0,1% (adultos) y 0,03% (niños) para los parámetros de evaluación primaria y secundaria claves.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

1496

Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus en la circulación sistémica luego de la administración tópica son reducidas y transitorias, cuando son mensurables.

Absorción

Los datos obtenidos en seres humanos sanos indican que existe una exposición sistémica escasa o nula al tacrolimus luego de aplicaciones tópicas únicas o múltiples de tacrolimus ungüento.

En la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con aplicaciones únicas o múltiples de tacrolimus ungüento (0,03-0,1%) y lactantes desde una edad de 5 meses tratados con tacrolimus ungüento (0,03%), se observaron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando se llegaron a identificar, aquellas concentraciones sanguíneas que superaban 1,0 ng/mg fueron de carácter transitorio. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las zonas tratadas. Sin embargo, tanto la extensión como el grado de absorción tópica de tacrolimus disminuyen a medida que la piel se va curando. Tanto en los adultos como en los niños con un área corporal tratada del 50% en promedio, la exposición sistémica (es decir, el área bajo la curva de concentración en el tiempo – ABC) de tacrolimus proveniente de Protopic es aproximadamente 30 veces inferior a la observada con dosis de agentes inmunosupresores orales en pacientes con transplantes de riñón e hígado. Se desconoce cuál es la concentración plasmática mínima de tacrolimus con la cual se pueden observar efectos sistémicos.

No hubo evidencia de acumulación sistémica de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante períodos prolongados (de hasta un año) con tacrolimus ungüento.

Distribución

Dado que la exposición sistémica es reducida con tacrolimus ungüento, el alto grado de afinidad por la unión a las proteínas plasmáticas que posee el tacrolimus (>98,8%) no se considera clínicamente relevante. Luego de la aplicación tópica de tacrolimus ungüento, el tacrolimus es selectivamente transferido hacia la piel con una mínima difusión hacia la circulación sistémica.

Metabolismo

No fue detectable el metabolismo de tacrolimus en la piel humana. El tacrolimus disponible a nivel sistémico es metabolizado extensamente en el hígado mediante la isoenzima CYP3A4.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, tacrolimus ha demostrado un bajo índice de depuración. La depuración corporal total en promedio es de aproximadamente 2,25 l/h. La depuración hepática del tacrolimus disponible a nivel sistémico puede ser reducida en sujetos con insuficiencia hepática severa, o en sujetos tratados simultáneamente con fármacos que sean potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4. Luego de aplicaciones tópicas múltiples del ungüento, se estimó que la vida media de eliminación del tacrolimus en promedio era de 75 horas en los adultos y de 65 horas en los niños.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Información preclínica de seguridad

Tolerancia local y toxicidad con dosis múltiples

La administración de dosis múltiples de tacrolimus ungüento o del vehículo del ungüento a ratas, conejos y cobayos se asoció con ligeros cambios cutáneos, como eritema, edema y pápulas. El tratamiento tópico prolongado con tacrolimus administrado a ratas llevó a toxicidad sistémica, incluyendo alteraciones a nivel de riñón, páncreas, ojos y sistema nervioso. Estos cambios fueron provocados por la mayor exposición sistémica de los roedores a causa de la elevada absorción transdérmica de tacrolimus. El único cambio sistémico observado en los cobayos que recibieron elevadas concentraciones del ungüento (3%) fue un valor ligeramente inferior en el aumento del peso corporal de las hembras. Los conejos demostraron ser especialmente sensibles a la administración de tacrolimus por vía intravenosa, observándose efectos cardiotóxicos reversibles.

Mutagenicidad

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún potencial genotóxico del tacrolimus.

Carcinogenicidad

Los estudios sobre carcinogenicidad sistémica en ratones (18 meses) y en ratas (24 meses) no revelaron ningún potencial cancerígeno del tacrolimus.

En un estudio de carcinogenicidad cutánea de 24 meses de duración llevado a cabo en ratones con la administración de ungüento 0,1%, no se observaron tumores de la piel. En este mismo estudio, se observó una incidencia superior de linfomas en asociación con la mayor exposición sistémica. En un estudio de fotocarcinogenicidad, ratones albinos sin pelo fueron tratados en forma crónica con tacrolimus ungüento y con radiación UV. En los animales tratados con tacrolimus ungüento, se observó una disminución estadísticamente significativa en el tiempo hasta el desarrollo de un tumor de piel (carcinoma de células escamosas) y un aumento en el número de tumores. No resulta claro si el efecto del tacrolimus se debe a un efecto localizado o bien a un efecto sistémico de inmunosupresión. No es posible descartar completamente el riesgo para el ser humano, dado que aún se desconoce el potencial de generar inmunosupresión a nivel localizado a partir de un uso prolongado de tacrolimus ungüento.

Toxicidad reproductiva

Se observó toxicidad embrionaria/ fetal en ratas y conejos, pero solamente en dosis que causaron toxicidad significativa en animales maternales. Se observó una disminución en la función espermatogénica en las ratas macho con la administración de elevadas dosis de tacrolimus por vía subcutánea.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Posología y formas de administración

El tratamiento con Protopic debe ser iniciado por médicos experimentados en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic puede ser utilizado en la terapia a corto y a largo plazo en forma intermitente. El tratamiento no debe ser continuo.

Protopic ungüento se debe aplicar como una capa fina sobre las áreas afectadas o habitualmente afectadas de la piel. Se puede aplicar Protopic ungüento sobre cualquier parte del cuerpo, incluyendo la cara, el cuello y las áreas de flexión, con excepción de las membranas mucosas. No se debe aplicar Protopic ungüento bajo vendajes oclusivos *(Véase Precauciones y Advertencias).*

Protopic no se recomienda para el uso en niños menores de 2 años de edad hasta que se pueda contar con más información sobre el medicamento.

Aún no se han llevado a cabo estudios específicos en adultos mayores. Sin embargo, en base a la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes, no ha surgido la necesidad de efectuar ajustes posológicos en los pacientes de edad avanzada.

Tratamiento

El tratamiento con Protopic debe comenzar ante la primera manifestación de signos y síntomas. Se deberá tratar con Protopic cada una de las regiones afectadas de la piel hasta que desaparezcan las lesiones en forma total o casi total, o bien queden levemente afectadas. A partir de entonces, se considera que los pacientes pueden recibir el tratamiento de mantenimiento *(véase a continuación).*

Ante los primeros signos de recaída (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se deberá reiniciar el tratamiento.

Mayores de 16 años y Adultos

Protopic se comercializa en 2 concentraciones: Protopic 0,03% y Protopic 0,1%.
Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% con dos aplicaciones por día y el mismo se debe seguir hasta lograr que desaparezca la lesión. Si se produce una recurrencia de los síntomas, se reiniciará el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces por día. Se intentará reducir la frecuencia de las aplicaciones o utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% ungüento cuando así lo permita la condición clínica del paciente.

Por lo general, se observa una mejoría al cabo de una semana de iniciado el tratamiento. Si no se observa ninguna señal de mejoría al cabo de dos semanas de tratamiento, será necesario considerar otras opciones terapéuticas alternativas.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A.N.M. FOLIO 19 MESA

Niños (≧2 años de edad)

Protopic ungüento al 0,1%: Esta concentración no está indicada para uso pediátrico: En niños de 2 a 15 años de edad deben utilizarse concentraciones al 0,03%.

Mantenimiento

Aquellos pacientes que manifiestan una respuesta al tratamiento hasta un período de 6 semanas utilizando tacrolimus ungüento, dos veces por día (lesiones que desaparecen en forma total o casi total, o bien cuando quedan zonas sólo levemente afectadas) se consideran aptos para recibir el tratamiento de mantenimiento.

Protopic ungüento se aplicará una vez al día, dos veces en la semana (por ejemplo: los días lunes y jueves) sobre las áreas habitualmente afectadas por la dermatitis atópica para evitar la progresión hasta general brotes. Entre cada aplicación, debe haber 2-3 días sin tratamiento con Protopic.

Los pacientes mayores de 16 años y adultos deben utilizar Protopic 0,1% ungüento. Los niños (≧ a 2 años de edad) deben utilizar el medicamento con la concentración menor, es decir, Protopic 0,03% ungüento.

Si vuelven a aparecer signos de una exacerbación de la enfermedad, se deberá reiniciar el tratamiento con dos aplicaciones diarias *(véase la sección precedente que corresponde a Tratamiento).*

Al cabo de 12 meses, un médico deberá rever la condición general del paciente y adoptar una decisión respecto de la continuación o suspensión del tratamiento de mantenimiento, ante la ausencia de datos referidos a la seguridad sobre el tratamiento de mantenimiento durante períodos que excedan los 12 meses. En los niños, esta revisión deberá incluir la suspensión del tratamiento para determinar la necesidad de continuar con este régimen terapéutico y evaluar el curso de la enfermedad.

Contraindicaciones

Protopic ungüento está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al tacrolimus o a cualquiera de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias

Advertencias

Protopic ungüento al 0,1% no debe ser utilizado en curas oclusivas. No debe aplicarse en los ojos.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA

Precauciones

Generales

Protopic no se debe utilizar en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida o en pacientes que reciban una terapia que pueda provocar una depresión inmunológica.

Se deberá reducir a un mínimo la exposición de la piel a la luz solar y el uso de rayos ultravioletas (UV) de un solarium; se debe evitar la terapia con rayos UVB o UVA en combinación con psoralens (PUVA) durante el uso concomitante de Protopic ungüento (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas, Información preclínica de seguridad*).

Los médicos deberán aconsejar a los pacientes acerca de los métodos de protección solar, tales como la reducción a un mínimo de la exposición al sol, el uso de productos con filtro solar y el uso de vestimentas adecuadas para cubrir la piel.

Protopic ungüento no se debe aplicar sobre lesiones que se consideren potencialmente malignas o premalignas.

No se deben aplicar emolientes sobre las mismas zonas dentro de las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic ungüento. Aún no se ha investigado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe ninguna experiencia con el uso concurrente de agentes inmunosupresores o esteroides sistémicos.

Los estudios no han evaluado la eficacia y la seguridad de Protopic ungüento en el tratamiento de las dermatitis atópicas clínicamente infectadas. Antes de comenzar el tratamiento con Protopic ungüento, las infecciones clínicas en los sitios a tratar deben ser solucionadas.

Mientras que los pacientes con dermatitis atópica están predispuestos a las infecciones superficiales de la piel, incluyendo el eczema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), el tratamiento con Protopic ungüento puede estar asociado con el riesgo aumentado de infección por el virus de varicela zóster (máculas variceliformes y excoriaciones), infección por el virus herpes simplex o eczema herpético. En presencia de estas infecciones debe evaluarse el balance entre los riesgos y los beneficios asociados con el uso de Protopic ungüento.

Aún se desconoce el potencial de generar inmunosupresión a nivel local (que pueda provocar infecciones o formaciones cutáneas malignas) a largo plazo, es decir, durante un período de varios años *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).*

Protopic contiene el principio activo tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina. En los pacientes transplantados, la exposición prolongada a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina que provocan inmunosupresión intensa ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollar linfomas y formaciones cutáneas malignas. Entre los pacientes que utilizan tacrolimus ungüento, se han informado algunos casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, y cáncer de la piel *(véase Reacciones adversas).*

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

No se ha confirmado que los pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic hayan alcanzado niveles sistémicos significativos de tacrolimus.

En los estudios clínicos se comunicaron 33 casos de linfadenopatías (0,8%) que fueron generalmente relacionados con infecciones (particularmente de la piel), notándose su resolución con terapia antibiótica apropiada De estos 33 casos, la mayoría presentaba una etiología clara o ya resuelta. Los pacientes trasplantados que reciben esquemas inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus sistémico) se encuentran con un riesgo aumentado de desarrollar linfomas; por ello, los pacientes que reciben Protopic ungüento y presentan linfadenopatías deberían tener la etiología de su linfadenopatía investigada. En ausencia de una causa evidente de su linfadenopatía o en presencia de una infección aguda de mononucleosis, debe considerarse la discontinuación de Protopic ungüento. Los pacientes que desarrollen linfadenopatías deben ser monitoreados hasta asegurarse la resolución de las mismas.

Se debe evitar todo contacto con los ojos y las membranas mucosas. En caso de haberse aplicado accidentalmente en estas áreas, se deberá quitar el ungüento totalmente y/o enjuagar con agua para su eliminación completa.

No se ha investigado en los pacientes el uso de Protopic ungüento bajo vendajes oclusivos. No se recomienda el uso de vendajes oclusivos.

Tal como sucede con cualquier medicamento de uso tópico, los pacientes deben lavarse cuidadosamente las manos luego de la aplicación cuando no se requiera aplicar el tratamiento sobre las manos.

Tacrolimus se metaboliza extensamente en el hígado y, si bien las concentraciones plasmáticas son reducidas luego de la aplicación tópica, el ungüento debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).*

No se recomienda el uso de Protopic ungüento en pacientes con defectos de barrera epidérmica de origen genético, tales como el síndrome de Netherton, debido al potencial permanentemente aumentado del riesgo de absorción sistémica del tacrolimus. La seguridad de Protopic ungüento no ha sido establecida en pacientes con eritrodermia generalizada.

Se deberá aplicar Protopic con sumo cuidado a los pacientes que tengan un compromiso cutáneo extenso durante períodos prolongados, especialmente cuando se trate de niños *(Véase Posología y formas de administración)*

El desarrollo de cualquier cambio que difiera respecto del eczema anterior dentro de una zona tratada deberá ser controlado por el médico.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

1496
A.N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de tacrolimus ungüento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en modelos animales permitieron confirmar toxicidad reproductiva luego de la administración sistémica *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas, Información preclínica de seguridad)*. Aún se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

No se debe administrar Protopic ungüento durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Aunque la absorción sistémica posterior a las aplicaciones tópicas de Protopic ungüento es mínima, en relación con la administración sistémica, se sabe que el tacrolimus se excreta en la leche materna. Debido al potencial de tacrolimus para promover serios efectos adversos en los niños que lactan, debe tomarse una decisión sobre si se debe discontinuar el amamantamiento o la administración del fármaco, tomando en cuenta la importancia de éste para la madre.

Empleo en pediatría

La concentración al 0,1% no está indicada en pediatría. En niños de 2 a 15 años deben utilizarse concentraciones al 0,03%.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios para determinar el impacto del medicamento sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Protopic ungüento se administra en forma tópica y, por ende, es poco probable que posea algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias.

Información para el paciente *(véase prospecto para pacientes)*

Los pacientes que usan Protopic ungüento deben recibir la siguiente información e instrucciones:

1. Los pacientes deben utilizar Protopic ungüento como se lo indica el médico. Protopic ungüento es sólo para uso externo. Como cualquier medicación tópica, los pacientes o quienes los cuidan deben lavarse las manos luego de la aplicación si éstas no son las afectadas.

2. Los pacientes deben minimizar o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial (camas solares, tratamientos con luz ultravioleta UVA/B) mientras utilizan Protopic ungüento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

3. Los pacientes no deben utilizar esta medicación para ningún otro trastorno que no sea el que se le ha indicado.

4. Los pacientes deben comunicar cualquier signo de reacción adversa a su médico.

5. Antes de aplicarse Protopic ungüento luego de un baño o ducha asegúrese de que su piel esté completamente seca.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones entre tacrolimus ungüento y otros agentes tópicos.

Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, indicando que no existe ningún potencial de interacciones percutáneas que pudiesen afectar el metabolismo de tacrolimus.

El tacrolimus disponible sistemáticamente se metaboliza a través de la isoenzima 3A4 del sistema citocromo P450 (CYP3A4). La exposición sistémica a partir de la aplicación tópica de tacrolimus ungüento es baja (<0,1 ng/ml) y es poco probable que la misma se vea afectada por el uso concomitante de sustancias con un efecto conocido de inhibición de la enzima CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones y la coadministración sistémica de inhibidores de la enzima CYP3A4 (tales como, por ejemplo, eritromicina, itraconazol, ketoconazol y distiazem) en pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o extendida se debe realizar con suma precaución.

Aún no se ha investigado una potencial interacción entre la vacunación y la aplicación de Protopic ungüento. En virtud del riesgo potencial del fracaso de la vacunación, es conveniente administrar la vacunación antes de iniciar el tratamiento, o bien durante el intervalo sin tratamiento, dejando transcurrir un período de 14 días entre la última aplicación de Protopic y la vacunación. En el caso de la vacunación con virus atenuados, este período será extendido a 28 días, o bien se deberá considerar el empleo de otras vacunas alternativas.

Reacciones adversas

En los estudios clínicos, en alrededor del 50% de los pacientes se observó algún tipo de evento adverso de irritación cutánea en el sitio de la aplicación del fármaco como reacción adversa. Se informaron muy frecuentemente sensación de ardor y prurito de grado leve a moderado, que tendían a resolverse dentro de una semana de iniciado el tratamiento. Un evento adverso común de irritación cutánea informado con este fármaco fue eritema. También se observaron con frecuencia la sensación de calor, dolor, parestesia y erupción cutánea (rash) en el sitio de la aplicación. Se observó con frecuencia intolerancia al alcohol (enrojecimiento facial o irritación de la piel luego de consumir una bebida con contenido de alcohol). Los pacientes pueden estar expuestos a un mayor riesgo de foliculitis, acné e infección viral herpética.

A continuación figura un listado de los eventos adversos clasificados por sistema orgánico, respecto de los cuales se presumió alguna relación causal con el tratamiento. La incidencia se clasificó del siguiente modo: eventos muy comunes (≧1/10); comunes (≧1/100 a <1/10); no comunes (≧1/1000 a <1/100).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Muy comunes: ardor en el sitio de la aplicación, prurito en el sitio de la aplicación.
Comunes: calor en el sitio de la aplicación, eritema en el sitio de la aplicación, dolor en el sitio de la aplicación, irritación en el sitio de la aplicación, parestesia en el sitio de la aplicación, erupción cutánea (rash) en el sitio de la aplicación.

Infecciones e infestaciones

Comunes: Infección viral herpética (dermatitis por herpes simples [eczema herpético], herpes simple, erupción variceliforme de Kaposi)

Trastornos de la piel y tejido sub-cutáneos

Comunes: foliculitis, prurito.
No comunes: acné.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de ardor)

Trastornos nutricionales y del metabolismo

Comunes: intolerancia al alcohol (enrojecimiento facial o irritación de la piel luego de consumir una bebida con contenido de alcohol)

A continuación se enumeran los eventos adversos informados durante la experiencia de post-comercialización luego de la introducción del fármaco en el mercado:

Trastornos de la piel y tejidos sub-cutáneos: Rosácea.

En un estudio realizado sobre el tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces por semana) en pacientes adultos y en niños con dermatitis atópica de grado moderado y severo, se informaron los siguientes eventos adversos que incidieron con una mayor frecuencia en comparación con el grupo de control: impétigo en el sitio de la aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el sitio de la aplicación (6,4% en los niños y 6,3% en los adultos).

Período de post-comercialización: Se han informado algunos casos de enfermedad maligna, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, y cáncer de la piel en pacientes que utilizaron tacrolimus ungüento. (*véase Precauciones y advertencias*)

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

MESA DE ENTRADAS 18

Sobredosificación

Protopic ungüento no es para uso oral. Es poco probable que ocurra una sobredosificación luego de la administración tópica. La ingestión oral de Protopic ungüento puede llevar a efectos adversos asociados con la administración sistémica de tacrolimus. Si ocurre una ingestión oral, debe recurrirse al consejo médico y adoptar medidas de soporte general, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación de la condición clínica. Debido a la naturaleza del vehículo del ungüento, no se recomienda la inducción de vómitos ni el lavaje gástrico.

Ante la eventualidad de la ingestión del ungüento, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247, Hospital Alejandro Posadas : 4654-6648/4658-7777.

Información para el paciente

Antes de comenzar a usar Protopic ungüento y en cada oportunidad que repita su prescripción lea esta importante información. Puede haber nueva información. Este resumen no intenta reemplazar el consejo de su médico.

¿Qué es Protopic?

Protopic ungüento al 0,03% es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar el eczema (dermatitis atópica). Está indicado para adultos y niños mayores de 2 años. Usted puede utilizar Protopic por períodos de tratamiento breves o prolongados en forma intermitente. Intermitente significa que comienzan y terminan repetidamente, según lo indique su médico. Usted puede utilizarlo en todas las partes afectadas de su piel, incluyendo la cara y el cuello.

¿Quién no debe utilizar Protopic?

No utilice Protopic si usted:

- Está amamantando.
- Si es alérgico a Protopic ungüento o a cualquiera de sus excipientes. El principio activo es tacrolimus. Consulte con su médico y/o farmacéutico acerca de los ingredientes inactivos.

Antes de comenzar a utilizar Protopic informe a su médico si:

- Está utilizando cualquier medicamento de venta bajo receta, de venta libre o suplementos.
- Está recibiendo cualquier forma de terapia lumínica (fototerapia, luz ultravioleta UVA o UVB) sobre su piel.
- Utiliza cualquier otro tipo de producto para la piel.
- Está embarazada o planifica estarlo.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

¿Cómo debo utilizar Protopic?

Use Protopic únicamente para tratar los eczemas que han sido diagnosticados por su médico.

- Lave sus manos antes de utilizar Protopic.
- Aplique una capa fina de Protopic en todas las áreas con eczema indicadas por su médico. Trate de cubrir las áreas afectadas completamente. Muchas personas encuentran que una cantidad del tamaño de una arveja, escurrida del tubo, cubre un área circular de aproximadamente 5 cm (la boca de un pocillo de café).
- Aplique el ungüento dos veces por día, en ocasiones aproximadamente separadas por 12 horas.
- Si se ha bañado o duchado, antes de aplicarse Protopic ungüento verifique que su piel esté completamente seca.
- No cubra la piel tratada con curaciones, vendajes o gasas. A menos que se lo indique su médico no utilice ningún otro tipo de producto para la piel por encima de Protopic ungüento. No obstante, usted puede usar su ropa habitual.
- No se bañe, duche o nade inmediatamente luego de aplicarse Protopic. Ello hará que se lave el ungüento.
- Si usted cuida pacientes y debe aplicar Protopic ungüento a otra persona o si usted es un paciente que no se encuentra tratando sus manos, lave sus manos con agua y jabón luego de aplicar Protopic. De este modo se remueve el ungüento que queda en sus manos.
- Use Protopic solamente sobre la piel. No trague o ingiera Protopic.

Debido a que para el adulto existen dos concentraciones diferentes de Protopic, su médico decidirá cuál es la mejor para usted.

Muchas personas notan que su piel comienza a mejorar luego de las primeras semanas de tratamiento. Aunque su piel luzca y se sienta mejor, es importante seguir utilizando Protopic tal como se lo ha indicado su médico.

Si durante las primeras semanas de tratamiento usted no nota mejoría de su eczema o si éste empeora, coméntеselo a su médico.

¿Qué debo evitar mientras utilizo Protopic?

- Evite los baños de sol, las lámparas solares, las camas solares, los tratamientos con luz ultravioleta UVA o UVB. Si necesita estar en espacios exteriores luego de aplicarse Protopic, vista ropa suelta que proteja el área tratada de la exposición al sol. Además, pregunte a su médico qué otro tipo de protección solar debe usar.

- Consulte con su médico o farmacéutico antes de:
  -comenzar a utilizar nuevos medicamentos mientras usa Protopic,
  -comenzar a utilizar cualquier otro ungüento, lociones o cremas sobre su piel.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de Protopic?

Los efectos colaterales más comunes de Protopic son tirantez de la piel, dolor, sensación de quemazón o picazón en la piel tratada con este medicamento. Estos efectos colaterales son generalmente leves o moderados, son más frecuentes durante los primeros días de tratamiento y generalmente disminuyen con la mejoría de la piel.

Los efectos colaterales menos comunes incluyen acné, folículos pilosos inflamados o infectados, sensibilidad aumentada de la piel al frío o al calor, síntomas tipo gripales (resfrío común y congestión (nariz tapada). Algunas personas pueden tener sensación de hormigueo en la piel, malestar estomacal, herpes zóster (varicela o excoriaciones) o dolor muscular. Mientras utilice Protopic, la toma de bebidas alcohólicas puede causarle rubefacción, sofocos o producirle calor en el rostro. Llame a su médico si los efectos colaterales continúan o son problemáticos.

¿Cómo debo guardar Protopic?

Conserve Protopic a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Por ejemplo, nunca deje Protopic dentro de su auto si la temperatura es muy baja o muy alta. Asegúrese que la tapa del tubo esté firmemente cerrada. Mantenga Protopic fuera del alcance de los niños.

Consejos generales sobre los medicamentos de venta bajo receta médica

No utilice Protopic para una afección para la cual no se le ha recetado. Si tiene alguna duda sobre Protopic pregúntele a su médico. Su médico o su farmacéutico pueden brindarle la información destinada a los profesionales de la salud.

¿Qué debe hacerse en caso de ingestión del ungüento?

En caso de ingerir el ungüento, contactarse en forma inmediata con el médico tratante, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Hospital Nacional Alejandro Posadas: 4654-6648/4658-7777.

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

Para uso dermatológico solamente. No indicado para uso oftálmico.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Presentación

Ungüento al 0,1% tubos con 10g

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50889

Elaborado por Astellas Pharma US, Inc.
Deerfield, IL, USA

Representada por Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Prov. Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta
Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de la última revisión: Noviembre de 2010.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA