

# NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.euskadi.net/sanidad>

N.º 73 - 2003

### TACROLIMUS TÓPICO

#### Nombre Comercial y presentación:

PROTOPIC ® (Fujisawa)  
0,03% pomada 30 g (39,72 €)  
0,03% pomada 60 g (76,33 €)  
0,1% pomada 30 g (44,58 €)  
0,1% pomada 60 g (84,81 €)

**Condiciones de dispensación:**  
Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

#### Fecha de comercialización:

Noviembre 2002

#### Fecha de evaluación:

Febrero 2003

**Calificación: APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS** ★

La nueva especialidad farmacéutica aporta ventajas únicamente para un determinado grupo de pacientes. No supone un cambio generalizado del tratamiento de esta patología.

Una vez realizada la evaluación del TACROLIMUS TÓPICO de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Restringir su utilización a pacientes mayores de 2 años con dermatitis atópica moderada-severa en los que la terapia con corticoides ha fracasado o no está indicada.**

En el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-severa, tacrolimus (TA) tópico (0,1% y 0,03%) ha mostrado ser más eficaz que los corticoides de potencia débil (como hidrocortisona acetato 1%). TA a concentración 0,1% presenta eficacia similar a los corticoides de potencia moderada-alta (hidrocortisona butirato 0,1% y betametasona valerato 0,1%). No se ha comparado TA tópico con corticoides de potencia alta, ni con tratamientos sistémicos.

No hay evidencia de que TA afecte a la síntesis de colágeno ni de que produzca atrofia cutánea. El 50% de los pacientes ha experimentado irritación cutánea (fundamentalmente quemazón, prurito y eritema), que tiende a resolverse en una semana. También se ha observado un aumento de infección por herpes simplex. **El principal interrogante es el riesgo derivado de la posible inmunosupresión y el riesgo de infecciones, cáncer de piel u otros cánceres**, ya que un pequeño porcentaje de pacientes alcanza concentraciones plasmáticas de TA que están en el rango de las de inmunosupresión. Se desconoce el efecto de TA tópico sobre el sistema inmunitario, todavía en desarrollo, de los niños. No se puede descartar fotocarcinogenicidad.

El coste de tratamiento es unas 10 veces más alto con TA que con corticoides de potencia moderada-alta.

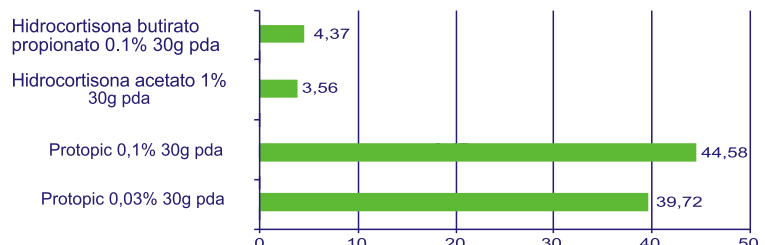
**TA puede ser útil en pacientes con DA moderada-severa con lesiones en cara, cuello o zonas de flexión donde el uso de corticoides de potencia moderada-alta no se recomienda, especialmente a largo plazo, debido a la posibilidad de atrofia cutánea. No se han realizado estudios con TA en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia con corticoides (indicación aprobada), pero parece que puede ser una alternativa en estos pacientes. Aunque a corto plazo TA parece seguro y bien tolerado, hacen falta estudios a largo plazo que determinen las consecuencias de su potencial efecto inmunosupresor (desarrollo de infecciones o cáncer).**

Es de gran importancia la notificación, a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, de las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

#### Posibilidades de calificación:

Interesante	★★★
Aporta algo	★★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

#### COSTE TRATAMIENTO/ENVASE 30 g (€)



## INDICACIONES APROBADAS

**Adultos (TA 0,03% y 0,1%):** tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales. **Niños (sólo TA 0,03%):** Tratamiento de la DA moderada o grave en niños (2 años de edad o mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales.

Está contraindicado su uso en:

- hipersensibilidad conocida a macrólidos en general
- hipersensibilidad a TA o a alguno de los excipientes

## MECANISMO DE ACCIÓN

TA es un macrólido inmunosupresor. Su mecanismo de acción por vía tópica en el tratamiento de la DA no es bien conocido. Se cree que actúa directamente sobre los linfocitos T al inhibir la transcripción y la síntesis de interleukinas 2-5 y otras citocinas, lo que se traduce en una disminución de la respuesta de los linfocitos T a los antígenos. También se ha demostrado in vitro que disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

## FARMACOCINÉTICA

La exposición sistémica a TA es escasa o nula tras la administración única o múltiple de la pomada. Aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento, pero disminuye a medida que la piel se cura. No se conoce la mínima concentración sanguínea de TA a la que se pueden observar efectos sistémicos. No se han apreciado indicios de acumulación.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Debe aplicarse como una capa fina en las zonas de piel afectadas. **Puede emplearse en cualquier parte del cuerpo, como la cara, cuello y zonas de flexión, salvo en las mucosas. No debe aplicarse bajo oclusión.** El tratamiento se prolongará hasta la desaparición de las lesiones. Si no se observa mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones terapéuticas. TA tópico puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento intermitente a largo plazo.

**Niños (2 años de edad y mayores):** Se debe iniciar el tratamiento con TA 0,03% pomada dos veces/día durante un máximo de tres semanas, y reducir después a una vez/día hasta la desaparición de las lesiones.

**Adultos (16 años de edad y mayores):** Se debe iniciar el tratamiento con TA 0,1% pomada dos veces/día durante un máximo de tres semanas, y reducir posteriormente la concentración a 0,03% dos veces/día. Si la situación clínica lo permite, se debe reducir la frecuencia de aplicación. Se continuará el tratamiento hasta la desaparición de las lesiones.

## EFICACIA CLÍNICA

Los resultados de los ensayos clínicos a corto plazo (3-12 semanas) indican que TA es eficaz en el tratamiento de los episodios agudos de intensidad moderada-severa de DA, y este beneficio se observa a los pocos días de iniciar el tratamiento. TA (0,1% y 0,03%) fue más eficaz que los corticoides de potencia débil hidrocortisona acetato 1% y aldometasona dipropionato (no comercializado en España). TA 0,1% presentó eficacia similar a corticoides de potencia moderada-alta (hidrocortisona butirato 0,1% y betametasona valerato 0,1%).

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas:

**Muy frecuentes:** quemazón, prurito y eritema, habitualmente de intensidad leve-moderada, que tienden a resolverse una semana después de iniciar el tratamiento.

**Frecuentes:** aumento de la sensibilidad de la piel, especialmente al frío y al calor, y hormigueo cutáneo; foliculitis, acné, herpes simplex (herpes, herpes labial, eccema herpético); intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas).

La pomada de TA no ha mostrado tener efecto sobre la síntesis de colágeno ni sobre el espesor de la piel (marcadores surrogados de atrofia cutánea) a corto plazo.

No obstante, hay algunos aspectos relativos a la seguridad que plantean preocupación y que están sin aclarar: **riesgo de fototoxicidad, fotocarcinogenicidad, y potencial de inmunosupresión** (ya que un pequeño porcentaje de pacientes alcanzan concentraciones sistémicas de TA que podrían producirla).

Los datos a más largo plazo (hasta 12 meses) confirman la información obtenida en los estudios a corto plazo, si bien se obtienen de ensayos abiertos y con escaso número de pacientes.

### Advertencias y precauciones

- **No se ha evaluado el uso de TA tópico en niños menores de 2 años.**

- **Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar,** y evitar el empleo de luz UV y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA) mientras se administra TA tópico.

- **No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores ni en las 2 siguientes a la aplicación de TA tópico.**

- **Antes de iniciar el tratamiento se deben eliminar las infecciones clínicas en la zona a tratar.** El tratamiento con TA tópico puede estar asociado a un aumento del riesgo de infección por el virus herpes simplex. En presencia de estas infecciones, se debe evaluar el balance riesgo/beneficio asociado al uso de TA tópico. **No se conoce el potencial de inmunosupresión local más allá de dos años (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas).**

- La linfadenopatía fue descrita en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). Los pacientes que desarrollen linfadenopatía se deben controlar para asegurarse de que ésta se resuelve. En caso de que persista, se debe investigar su etiología, y si ésta no estuviera clara o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, considerar la suspensión de TA tópico.

- **No se recomiendan los apósitos oclusivos.** Hay que evitar el contacto de TA tópico con los ojos y mucosas.

- Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

- No se recomienda el empleo de TA tópico en pacientes con defectos genéticos de la barrera epidérmica, ya que aumenta el potencial de absorción sistémica. No se ha establecido la seguridad de TA tópico en pacientes con eritrodermia generalizado.

### Utilización en grupos especiales

No debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia.

### Interacciones

TA no se metaboliza en la piel humana. Precaución en el uso concomitante vía sistémica de inhibidores del CYP3A4 (p.ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem).

Debido al riesgo potencial de fracaso de la vacunación, **se debe dejar un periodo de 14 días entre la última aplicación de TA tópico y la vacunación, 28 días en el caso de vacunas vivas atenuadas (triple vírica, polio oral).**

### Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Mikel Ayerdi, Julia Fernández, Susana Fernández, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Juan Salgado.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de todos los interesados. Se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.