

	Pacientes adultos			Pacientes pediátricos		Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
	Vehículo N = 212	Ungüento tacrolimus al 0,03% N = 210	Ungüento tacrolimus al 0,1% N = 209	Vehículo N = 116	Ungüento tacrolimus al 0,03% N = 118	N = 316	N = 255
Asma	4	6	4	6	6	5	16
Herpes simple	4	4	4	2	0	12	5
Ecema 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)	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)	1	4	2	8	3	3	7
Diarrea	3	3	4	2	5	4	6
Urticaria	3	3	6	1	1	5	5
Ineficacia 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)	1	5	2	4	2	2	5
Dolor abdominal	3	1	1	2	3	1	5
Dermatitis fungoidea	0	2	1	3	0	2	6
Gastroenteritis	1	2	2	3	0	4	2
Intolerancia al alcohol (1)	0	3	7	0	0	6	0
Acné (1)	2	4	7	1	0	2	4
Quemaduras de sol	1	2	1	0	0	4	4
Trastornos en la piel	2	2	1	1	4	1	4
Conjuntivitis	0	2	2	2	1	4	2
Dolor	1	2	1	0	1	4	3
Rash vesiculobulboso (1)	3	3	2	0	4	2	2
Linfadenopatía	2	2	1	0	3	2	3
Náuseas	4	3	2	0	1	1	2
Sensación de hormigueo en la piel (1)	2	3	8	1	2	2	1
Edema de cara	2	2	1	2	1	3	1
Dispepsia (1)	1	1	4	0	0	1	4
Piel seca	7	3	3	0	1	0	1
Hiperestesia (1)	1	3	7	0	0	3	0
Neoplasma benigno de piel (3)	1	1	1	0	0	2	3
Dolor de espalda (1)	0	2	2	1	1	3	1
Edema periférico	2	4	3	0	0	2	1
Varicela zóster / Herpes zóster (1)(2)	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
Ecema	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 periodontal	1	0	1	0	0	3	0
Mialgia (1)	0	3	2	0	0	1	0
Quistes (1)	0	1	3	0	0	0	0

(1) puede estar relacionado con el uso de este medicamento. (2) cuatro casos de varicela en el estudio pediátrico de 12 semanas; un caso de "zóster del labio" en el estudio de 12 semanas con adultos; 7 casos de varicela y un caso de herpes en el estudio pediátrico abierto; 2 casos de herpes zóster en el estudio abierto con adultos. (3) Generalmente "verrugas". Otros efectos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 1% en cualquiera de los estudios clínicos incluyen: alopecia, ALT o AST aumentada, reacción anafiláctica, angina pectoral, angioedema, anorexia, ansiedad, arritmia, artralgia, artritis, bilirrubinemia, dolor de pecho, celulitis, accidentes cerebrovasculares, cheilitis, fiebre intermitente, constipación, aumento de la creatinina, deshidratación, depresión, mareo, disnea, dolor de oídos, equimosis, edema, epistaxis, exacerbación de la zona no tratada, trastornos en la vista, dolor de ojos, furunculosis, gastritis, hernia, hiperglucemia, hipertensión, hipoglucemia, hipoxia, faringitis, leucocitosis, leucopenia, anomalías en la función hepática, problemas de pulmón, malestar, migrañas, dolor de cuello, neuritis, palpitaciones, parestesia, trastornos vasculares periféricos, fotosensibilidad, complicaciones de rutina y procedimentales, decoloración de la piel, transpiración, cambios en el sabor, problemas en los dientes, embarazos no deseados, monilias vaginal, vasodilatación, y vértigo.

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

TACRO-TIC Ungüento, no es para uso oral. Su ingestión oral puede provocar reacciones adversas relacionadas con la administración sistémica de tacrolimus. En caso de ingestión oral, deberá informar a su médico. En caso de sobredosis o ingestión accidental concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Marque (011) si reside en el interior. Atención especializada para niños: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1330 Cap. Fed. Tel: (011)4962-9232/ 9229/ 9247. Atención especializada para adultos: Hospital A. Posadas, Cerviño 3356 Cap. Fed. Tel: (011)4654-6648/ 4658-7777.

#### CONSERVACIÓN:

Conservar en ambientes entre 15° y 30° C. Mantener el pomo bien cerrado.

#### PRESENTACIONES:

Estuches con pomos por 10 g de TACRO-TIC 0,03 % y 20 g de TACRO-TIC 0,10%.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS . ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 51.656.

#### OXAPHARMA S.A.

Elaborado en Fragata Heroína 4948, Grand Bourg, Bs. As. Argentina  
Dirección Técnica: Claudia Arata, Farmacéutica

Fecha de revisión última

NOVIEMBRE 2019

MEPRO11-2

# TACRO-TIC

Tacrolimus 0,1%  
Tacrolimus 0,03%

VENTA BAJO RECETA  
INDUSTRIA ARGENTINA

USO DERMATOLÓGICO ÚNICAMENTE . USO EXTERNO

#### UNGÜENTO DÉRMICO

<b>Cada 100 gramos de ungüento dérmico al 0,1% contiene:</b>	<b>g/ 100 g</b>
Tacrolimus monohidrato	0,102 g
Polietilenglicol 400	65,0 g
Polietilenglicol 3350	34,898 g

#### Cada 100 gramos de ungüento dérmico al 0,03% contiene:

Tacrolimus monohidrato	0,0307 g
Polietilenglicol 400	65,000 g
Polietilenglicol 3350	34,9693 g

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinflamatorio para uso tópico.

#### INDICACIONES:

TACRO-TIC ungüento dérmico 0,03% y 0,1% se utiliza para tratar el ecema de la dermatitis atópica en adultos y únicamente 0,03% para niños de 2 a 15 años.

Está indicado para tratamientos breves y prolongados intermitentes en pacientes con dermatitis atópica moderada o severa en los casos que se desaconsejan las terapéuticas alternativas o convencionales por potenciales riesgos o bien, en el tratamiento de pacientes en los que no se observa una respuesta adecuada o que registran intolerancia a las mismas.

Puede ser utilizado por adultos y por niños a partir de los 2 años de edad. TACRO-TIC puede utilizarse en tratamientos cortos o durante períodos largos de tratamiento en forma intermitente.

#### FARMACOLOGÍA:

##### - Mecanismo de Acción:

Se desconoce el mecanismo de acción del tacrolimus en la dermatitis atópica. Si bien se han realizado las observaciones que describimos a continuación, se desconoce la significación clínica de las mismas en la dermatitis atópica. Se demostró que el tacrolimus inhibe la activación del linfocito T uniéndose inicialmente a una proteína intracelular, FKBP-12. Se forma, entonces, un complejo de tacrolimus-FKBP-12 - calcio -calmodulina - calcineurina quedando inhibida la actividad fosfataza de la calcineurina. e demostró que este efecto impide la desfosforilación y la translocación del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT), componente que se presume inicia la transcripción genética para la formación de linfocinas (por ejemplo interleuquina-2, gama interferon). El tacrolimus inhibe igualmente la transcripción de los genes que codifican IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF y TNF, todos los cuales están involucrados en los estudios iniciales de la activación de las células T. Por otro lado, se demostró que tacrolimus inhibe la liberación de mediadores pre-formados de los mastocitos cutáneos y basófilos, e infraregula la expresión de FcεR1 en células de Langerhans.

##### - Farmacocinética:

Los resultados combinados, de dos estudios farmacocinéticos, realizados en 49 adultos afectados con dermatitis atópica, indican que el tacrolimus se absorbe luego de la aplicación del ungüento dérmico 0,1% (según PDR pág. 1376). Las concentraciones pico de tacrolimus en sangre variaron desde valores de detección 0 hasta 20 ng/ml después de una o múltiples dosis del ungüento dérmico 0,1%, con una concentración pico en sangre inferior a 5 ng/ml en 45 de los 49 pacientes.

Los resultados de un estudio farmacocinético de Tacrolimus ungüento dérmico 0,1% en 20 pacientes pediátricos con dermatitis atópica (de 6 -13 años de edad) mostraron concentraciones máximas en sangre inferiores a 1,6 ng/ml en todos los casos.

A partir de las concentraciones sanguíneas no es evidente que el tacrolimus se acumule sistemáticamente por aplicación tópica intermitente durante períodos superiores a un año.

Se desconoce la biodisponibilidad, absoluta del tacrolimus tópico.

Comparando con los datos históricos de IV, la biodisponibilidad del tacrolimus ungüento dérmico en pacientes con dermatitis atópica es inferior a 0,5%.

En adultos con un promedio del 53% de la superficie corporal tratada, la exposición del tacrolimus (p.e., área bajo la curva) es aproximadamente 30 veces inferior a la observada con dosis orales de inmunosupresores en pacientes con trasplante de riñón y de hígado.

Se desconoce el nivel más bajo de tacrolimus en sangre con el cual se pueden observar efectos sistémicos.

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

### . Adultos:

Aplique una delgada capa de TACRO-TIC Ungüento al 0,03% o al 0,1% sobre la piel afectada dos veces al día y masajee suavemente la zona de aplicación hasta que el producto haya penetrado por completo. El tratamiento deberá continuarse durante una semana más, después de desaparecidos los signos y síntomas de dermatitis atópica. No se ha evaluado la eficacia del medicamento cuando se utilizan vendajes oclusivos, que pueden promover la absorción sistémica. TACRO-TIC Ungüento al 0,03% y al 0,1% no debe ser utilizado con vendajes oclusivos.

### . Niños:

Aplique una delgada capa de TACRO-TIC Ungüento al 0,03% sobre la piel afectada dos veces al día y masajee suavemente la zona de aplicación hasta que el producto haya penetrado por completo. El tratamiento deberá continuarse durante una semana más, después de desaparecidos los signos y síntomas de dermatitis atópica. No se ha evaluado la eficacia del medicamento en cura oclusiva que puede promover la exposición sistémica. TACRO-TIC Ungüento al 0,03% no debe ser utilizado con vendajes oclusivos.

## CONTRAINDICACIONES:

El ungüento TACRO-TIC está contraindicado en pacientes con una historia de marcada hipersensibilidad al tacrolimus o a cualquiera de sus componentes.

## PRECAUCIONES:

### . Generales:

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TACRO-TIC Ungüento en el tratamiento de la dermatitis atópica con infecciones clínicas. Antes de iniciar el tratamiento con TACRO-TIC Ungüento, deben eliminarse las infecciones clínicas presentes en las áreas a tratar. Si bien, en los pacientes con dermatitis atópica existe una predisposición a las infecciones superficiales de la piel incluso al ecema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), el tratamiento con TACRO-TIC Ungüento puede asociarse con un incremento en el riesgo de padecer la infección viral con varicela zóster (viruela del pollo o herpes zóster), infección viral con herpes simplex o ecema herpético. En presencia de las infecciones mencionadas, deben evaluarse los riesgos y beneficios asociados con el uso de TACRO-TIC Ungüento.

En estudios clínicos, se informaron 33 casos de linfadenopatía (0,8%) relacionados, en la mayoría de los casos, con infecciones (sobre todo cutáneas) que remitieron con un tratamiento antibiótico apropiado. En la mayoría de estos 33 casos, la etiología era clara o se informó luego sobre su remisión (según PDR pág. 1376). En los pacientes transplantados bajo regímenes con inmunosupresores (ej. tacrolimus sistémico) es mayor el riesgo de desarrollar un linfoma; por lo tanto, en los pacientes tratados con tacrolimus Ungüento que desarrollan linfadenopatías, su etiología debe ser investigada. En ausencia de una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de una mononucleosis infecciosa aguda, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con TACRO-TIC Ungüento.

Los pacientes con linfadenopatía deberán ser monitoreados para confirmar la remisión de la misma .

El incremento de la carcinogénesis de los rayos ultravioletas no depende necesariamente de los mecanismos fototóxicos. A pesar de no haberse observado fototoxicidad en humanos (ver REACCIONES ADVERSAS), en estudio de fotocarcinogénesis en animales, Tacrolimus Ungüento redujo el tiempo de formación del tumor de piel (según PDR pág. 1376). (ver Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad).

En consecuencia, resulta prudente para los pacientes reducir al mínimo o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial. El uso de TACRO-TIC Ungüento puede causar síntomas locales como ardor en la piel (sensación de quemazón, pinchazos, dolor) o prurito. Los síntomas localizados son más frecuentes durante los primeros días de aplicación de TACRO-TIC Ungüento y normalmente mejoran con la cicatrización de las lesiones de la dermatitis atópica. Con Tacrolimus Ungüento 0, 1 %, el 90% de los episodios de ardor en la piel duraron entre 2 minutos y 3 horas (15 minutos de duración media). Noventa por ciento de los episodios de prurito tuvieron una duración de 3 minutos a 10 horas. No se recomienda el uso de Tacrolimus en pacientes con Síndrome de Netherton dado que se potencia la absorción sistémica de tacrolimus. No se ha comprobado la eficacia de Tacrolimus en pacientes con eritrodermia generalizada.

## INFORMACIÓN PARA PACIENTES:

. Los pacientes deberán lavarse las manos después de la aplicación de TACRO-TIC.

. Deberá evitarse la exposición a la luz solar y a las lámparas de sol, las camas solares, y los tratamientos con luz UVA o UVB. Si Ud. debe salir al aire libre después de aplicarse TACRO-TIC, es conveniente que use ropa suelta que proteja la zona tratada de la luz solar. Además, deberá consultarle a su médico acerca de algún otro tipo de protección solar que pueda utilizar.

. Consulte a su médico o farmacéutico antes de:

- tomar algún medicamento nuevo mientras está utilizando TACRO-TIC.
- usar algún otro ungüento, lociones, o cremas, sobre la piel.

Los pacientes no deberán utilizar esta medicación para ninguna otra afección que aquella para la que ha sido prescripta.

Los pacientes deberán informar sobre cualquier signo de reacciones adversas al médico tratante .

Antes de la aplicación de TACRO-TIC ungüento dérmico posterior a un baño o una ducha, el paciente deberá asegurarse de que la piel esté completamente seca.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se han realizado estudios formales sobre las interacciones de Tacrolimus ungüento dérmico con otras drogas tóxicas. En función de su reducida absorción, las interacciones de Tacrolimus con la administración sistémica de drogas son improbables pero no descartables. La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 conocidos en pacientes con un cuadro generalizado y/o con lesiones eritrodermicas, deberá ser evaluada cuidadosamente. Algunos ejemplos de estas drogas son la eritromicina, el itraconazol, el ketoconazol, el fluconazol, los bloqueadores del canal del calcio y la cimetidina.

### . Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:

No se registró ninguna evidencia de genotoxicidad en los ensayos de mutagenicidad in vitro realizados con bacterias (*Salmonella* y *E.coli*) y mamíferos (células procedentes del pulmón de hamsters chinos), ni en el ensayo CHO/HGPRT de mutagenicidad in vitro, ni en los ensayos de dos toxicidad en cuerpo vivo realizados con ratones. El Tacrolimus no produjo una síntesis no programada de ADN en los hepatocitos de los roedores. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad oral con tacrolimus administrado sistémicamente en ratones y ratas machos y hembras (según PDR pág. 1376). En el estudio de 80 semanas realizado con ratones y en el estudio de 104 semanas realizado con ratas no se halló ninguna relación de incidencia de tumores al suministrar una dosis diaria de tacrolimus de hasta 3 mg/kg (9X es la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), sobre la base de comparaciones AUC), y 5 mg/kg (3X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de comparaciones AUC), respectivamente. Se realizó un estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones con el ungüento de tacrolimus (0,03% - 0,1%) (según PDR pág. 1376), equivalente a dosis de tacrolimus de 1,1 – 118 mg/kg/día o de 3,3 – 354 mg/kg/día. En el estudio, la incidencia de tumores de piel fue mínima y la aplicación tópica de tacrolimus no estuvo asociada con la formación de tumores de piel bajo una iluminación ambiente. Sin embargo, en el estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones se advirtió un aumento estadísticamente significativo en la incidencia del linfoma pleomórfico al suministrar altas dosis a animales machos (25/50) y a hembras (27/50), y también en la incidencia del linfoma no diferenciado al suministrar altas dosis a hembras (13/50). Los linfomas se advirtieron en el estudio de carcinogenicidad dérmica realizado con ratones a una dosis diaria de 3,5 mg/kg (ungüento de tacrolimus al 0,1%) (26X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de comparaciones AUC). No se advirtieron tumores droga-relacionados en el estudio de carcinogenicidad dérmica realizado con ratones a una dosis diaria de 1,1 mg/kg (ungüento de tacrolimus al 0,03%) (10X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de comparaciones AUC). En un estudio de fotocarcinogenicidad de 52 semanas, (según PDR pág. 1376), el tiempo promedio de aparición del tumor de piel se redujo en los ratones sin pelo después de la dosificación tópica crónica con la concurrente exposición a una radiación UV (40 semanas de tratamiento seguidas por 12 semanas de observación) con el ungüento de tacrolimus (< 0,1%).

Los estudios toxicológicos reproductivos no fueron realizados con tacrolimus tópico (según PDR pág. 1376). En estudios realizados con tacrolimus oral se observó un deterioro en la fertilidad de ratos hembras y machos (según PDR pág. 1376). El tacrolimus, suministrado por vía oral a 1,0 mg/kg (0,12X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal afectada) a ratas hembras y machos, antes y durante el apareamiento, y a las hembras durante la gestación y la lactancia, se relacionó con la embrioletalidad y con los efectos adversos en la reproducción de las hembras. Los efectos sobre la función reproductiva de las hembras (el alumbramiento) y los efectos embriofetales produjeron un mayor índice de pérdidas pre-implantación y se incrementó el número de crías que nacían muertas o que no llegaban a término.

Al ser suministrado a dosis de 3,2 mg/kg (0,43X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal afectada), se relacionó al tacrolimus con la toxicidad paterna y materna y con la toxicidad reproductiva, inclusive con los marcados efectos adversos en los ciclos del estro, en el alumbramiento, en la viabilidad de las crías, y en las malformaciones sufridas por las crías.

. Embarazo: Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C. No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados de tacrolimus administrado en forma tópica en mujeres embarazadas. La experiencia con Tacrolimus, cuando es utilizado por mujeres embarazadas, es demasiado limitada como para permitir una valoración acerca de la seguridad de su uso durante el embarazo. Se llevaron a cabo estudios de reproducción con tacrolimus administrado sistémicamente en ratas y conejos (según PDR pág. 1376). Se observaron efectos adversos en los fetos, principalmente a niveles de dosis orales que resultaban tóxicos para las madres. El tacrolimus administrado a conejos en dosis orales de 0,32 y 1,0 mg/kg (0,04X - 0,12X es la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal afectada) durante la organogénesis, estuvo asociado con la toxicidad materna y con el aumento en la incidencia de abortos. Evaluando únicamente la dosis más alta aplicada, también se advirtió una mayor incidencia de malformaciones y variaciones en el desarrollo. El tacrolimus, suministrado a ratas en dosis orales de 3,2 mg/kg durante la organogénesis, estuvo asociado con la toxicidad materna y produjo un aumento en las resorciones tardías, una disminución en el número de crías que nacieron con vida, y una merma en el peso y en la viabilidad de dichas crías. El tacrolimus, suministrado a ratas preñadas en dosis orales de 1,0 y 3,2 mg/kg (0,04X - 0,12X son las dosis máximas recomendadas en humanos, sobre la base de la superficie corporal afectada) después del período de organogénesis y durante la lactancia, estuvo asociado con una merma en el peso de las crías.

No se observó que disminuyera la fertilidad de los machos ni de las hembras. No existen estudios adecuados ni bien controlados de tacrolimus administrado sistémicamente en mujeres embarazadas. El tacrolimus es transferido a través de la placenta. El uso de tacrolimus en forma sistémica durante el embarazo ha estado asociado con disfunciones renales y con hipercalcemia neonatal. TACRO-TIC solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial que puede ocasionar en el feto.

. Lactancia:

Si bien la absorción sistémica del tacrolimus después de las aplicaciones tóxicas de Tacrolimus es mínima en relación con su aplicación sistémica, es sabido que el tacrolimus pasa a la leche materna. Debido a que el tacrolimus puede producir serias reacciones adversas en los lactantes, se recomienda discontinuar el amamantamiento o discontinuar la administración de la droga, evaluando previamente qué importancia tiene dicho medicamento para la madre.

. Empleo en pediatría:

TACRO-TIC al 0,03%, puede ser utilizado en pacientes pediátricos desde los 2 años de edad. Se condujeron dos estudios pediátricos de Fase 3 en 606 pacientes entre 2 y 15 años de edad: un estudio de 12 semanas, aleatorizado y controlado con vehículo, y un estudio de seguridad a largo plazo, abierto, de 1 año de duración. Treientos treinta (330) de estos pacientes tenían entre 2 y 6 años de edad. Los efectos adversos más comunes asociados con la aplicación de Tacrolimus en pacientes pediátricos fueron la quemazón y el prurito en la piel (véanse Reacciones Adversas). Además de la quemazón y el prurito, los casos menos comunes (<5%) de varicela zóster (principalmente varicela) y de rash vesiculobuloso fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con Tacrolimus Ungüento al 0,03%, en comparación con el vehículo. En el estudio de seguridad a largo plazo de un año de duración, en el que se involucró a 255 pacientes pediátricos que usaban Tacrolimus, la incidencia de efectos adversos, entre ellos las infecciones, no aumentó con el incremento en el tiempo de exposición a la droga ni con la dosis utilizada. En 491 pacientes pediátricos tratados con Tacrolimus, 3 (0,6%) desarrollaron el ecema herpético. Debido a que aún no se ha determinado el grado de seguridad y de eficacia de Tacrolimus en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad, no se recomienda el uso del medicamento en este grupo de pacientes

. Empleo en geriatría:

Veinticinco (25) pacientes < a los 65 años de edad, recibieron Tacrolimus en estudios de Fase 3 (según PDR pág. 1376). Los efectos adversos en estos pacientes fueron consistentes con los registrados en otros pacientes adultos.

## REACCIONES ADVERSAS:

No se detectaron efectos fototóxicos ni fotoalérgicos en los estudios clínicos que fueron realizados con 12 y 216 voluntarios (según PDR pág. 1376) comunes, respectivamente. Sólo uno entre 198 voluntarios presentó signos de sensibilización en un estudio de sensibilización de contacto.

En tres estudios aleatorizados, controlados con vehículo, y en dos estudios de seguridad a largo plazo, 655 y 571 pacientes, respectivamente, fueron tratados con Tacrolimus. (según PDR pág. 1376).

La siguiente tabla muestra la incidencia ajustada de efectos adversos obtenida a partir de tres estudios idénticos de 12 semanas, realizados con grupos de pacientes tratados con vehículo, Tacrolimus Ungüento al 0,03%, y Tacrolimus Ungüento al 0,1%, y la incidencia no ajustada de efectos adversos en dos estudios de seguridad a largo plazo de un año de duración, sin tener en cuenta la relación con la droga de estudio (según PDR pág. 1376).

## Incidencia de los efectos adversos emergentes del tratamiento:

	Estudios de Fase 3, aleatorizados, doble ciego,de 12 semanas. Porcentual (%) de incidencia ajustada en 12 semanas.						Estudios abiertos (hasta 1 año). Porcentual (%) de incidencia del ungüento de Tacrolimus aplicado al 0,1%.	
	Pacientes adultos			Pacientes pediátricos			Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
	Vehículo N = 212	Ungüento tacrolimus al 0,03% N = 210	Ungüento tacrolimus al 0,1% N = 209	Vehículo N =116	Ungüento tacrolimus al 0,03% N =118	N = 316	N = 255	
Quemazón en la piel (1)	26	46	58	29	43	47	26	
Prurito (1)	37	46	46	27	41	25	25	
Síntomas de gripe(1)	19	23	31	25	28	22	35	
Reacción alérgica	8	12	6	8	4	22	15	
Eritema de la piel	20	25	28	13	12	12	9	
Dolor de cabeza(1)	11	20	19	8	5	10	18	
Infección dérmica	11	12	5	14	10	11	11	
Fiebre	4	4	1	13	21	2	18	
Infección	1	1	2	9	7	14	8	
Aumento de tos	2	1	1	14	18	3	15	