

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

### ¿Qué es TRIMEGTANTE?

TRIMEGTANTE es un medicamento con tres componentes activos. TRIMEGTANTE se aplica sobre el rostro para tratar una patología de la piel denominada melasma. El melasma consiste en manchas oscuras (hiperpigmentadas) en la piel del rostro, especialmente en las mejillas y la frente. Esta patología normalmente se desarrolla con cambios hormonales y con exposición solar.

TRIMEGTANTE está indicado para el tratamiento del melasma facial moderado a severo. Para tratar el melasma también es necesario que el paciente evite la exposición solar y/o que deje de usar métodos anticonceptivos que involucren hormonas.

### ¿Cómo debo usar TRIMEGTANTE?

TRIMEGTANTE deberá ser usado según indicación médica. Los siguientes pasos le serán de ayuda para usar la medicación correctamente:

- Lave abundantemente su rostro con un limpiador suave. Aplique el limpiador con los dedos únicamente (no utilice paños o esponjas). Enjuague y seque su piel.
- Aplique TRIMEGTANTE por la noche, al menos 30 minutos antes de acostarse.
- Coloque una pequeña cantidad (del tamaño de una arveja) de TRIMEGTANTE sobre la yema de su dedo anular sobre las manchas, incluyendo aproximadamente 1/2 cm de piel normal alrededor del área afectada. Luego de un cierto tiempo de uso del medicamento, Ud. notará que necesita menor cantidad del mismo para cubrir el área afectada.
- Aplique el medicamento con un masaje suave y uniforme en la piel. El medicamento debe tornarse invisible casi inmediatamente después de la aplicación. Si aún puede verlo, significa que ha aplicado más cantidad de la necesaria.
- Mantenga el medicamento alejado de las fosas nasales, boca, ojos y heridas abiertas. Cuando aplique el producto, no debe esparcirse cerca de dichas áreas.
- No use mayor cantidad de TRIMEGTANTE ni la aplique con mayor frecuencia que lo recomendado por su médico. La aplicación excesiva de TRIMEGTANTE puede irritar su piel además de desperdiciar el medicamento, y no le dará resultados mejores ni más rápidos.
- No cubra el área tratada con nada después de la aplicación de TRIMEGTANTE.
- Si su piel se irrita demasiado, interrumpa el uso de TRIMEGTANTE y consulte a su médico.
- Para evitar la sequedad de la piel, se recomienda usar un humectante por la mañana después de lavar su rostro.
- También se pueden usar humectantes y cosméticos durante el día.
- Use un protector solar con un Factor de Protección Solar mínimo de 30 y un sombrero de ala ancha, para evitar que el sol le dé en el rostro. Sólo con una pequeña cantidad de luz solar la condición del melasma empeora. El melasma puede empeorar aún cuando no se tome sol.

Únicamente su médico conoce cuáles otros medicamentos le serán de ayuda durante su tratamiento y se los recomendará de ser necesario. No use ningún otro medicamento a menos que su médico lo apruebe. Si se quema con el sol, interrumpa el tratamiento con TRIMEGTANTE hasta que la quemadura haya desaparecido. Al finalizar el tratamiento con TRIMEGTANTE, continúe protegiendo su piel de la luz solar.

### ¿Quiénes no deben usar TRIMEGTANTE?

Ud. no debe usar TRIMEGTANTE si es alérgico al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

### ¿Qué debo evitar durante el tratamiento con TRIMEGTANTE?

La luz solar o ultravioleta. Demasiada luz solar natural o artificial (lámparas solares) puede provocar quemaduras, las manchas oscuras de la piel pueden tornarse aún más oscuras cuando la piel es expuesta a la luz solar. No es necesario tener una quemadura solar para empeorar su melasma. El uso de TRIMEGTANTE tornará su piel más sensible a las quemaduras solares y otros efectos no deseados provocados por el sol. Proteja su piel de la luz natural lo máximo que sea posible para evitar tanto que se oscurezcan aún más sus manchas como que se formen otras nuevas. Es muy importante que tanto las mujeres que consumen píldoras anticonceptivas como aquellas bajo tratamiento de reemplazo hormonal se mantengan alejadas del sol, así como los pacientes que hayan tenido manchas oscuras en el pasado. Use un efectivo protector solar cada vez que se encuentre al aire libre, aún en días nublados. El protector solar debe tener un factor de protección solar por lo menos 30. Use el protector solar en las áreas de la piel que se exponen regularmente a la luz solar, como rostro y manos. De ser posible, proteja el área tratada de la exposición a la luz solar.

Si usted pasa demasiado tiempo al aire libre, consulte con su médico qué factor de protección solar le proporcionará la protección necesaria. Use vestimenta protectora incluyendo sombrero.

No se exponga a lámparas solares cuando use TRIMEGTANTE.

Frío y calor. El frío y el calor tienden a irritar o resecar la piel normal. La piel tratada con TRIMEGTANTE es más sensible a reaccionar al calor y el frío. Su médico puede recomendarle cómo tratar su melasma bajo estas condiciones. Otros productos y medicamentos para la piel. Evite los productos que pueden resecar o irritar su piel, como jabones y limpiadores abrasivos o secantes, astringentes (como productos que contienen alcohol), jabones que contienen fragancias, alcohol o limón, jabones y champúes medicinales y productos para la permanente de cabellos.

No use ningún otro medicamento concomitantemente con TRIMEGTANTE a menos que haya consultado con su médico. Los medicamentos o productos que haya usado en el pasado, pueden causar enrojecimiento o peeling si son usados con TRIMEGTANTE.

### ¿Qué debo consultar a mi médico antes de usar TRIMEGTANTE?

Si Ud. está embarazada, piensa que está embarazada, planea quedar embarazada o está en período de lactancia, Informe a su médico. Su médico decidirá junto con Ud. si los beneficios de usar TRIMEGTANTE son mayores que los riesgos. De ser posible, demore el tratamiento con TRIMEGTANTE hasta después del nacimiento del bebé.

En general, el uso de medicamentos debe ser reducido al mínimo durante el embarazo. Si una paciente se expone, inadvertidamente, a TRIMEGTANTE durante el embarazo, se le deberá informar acerca del riesgo de teratogénesis como consecuencia de dicha exposición. Si bien el riesgo de teratogénesis debido a la aplicación tópica de TRIMEGTANTE es considerado bajo, el uso de TRIMEGTANTE durante el período de organogénesis en el primer trimestre tiene, teóricamente, mayor probabilidad de producir un resultado adverso que en el período de embarazo posterior.

Informe a su médico acerca de todos los otros medicamentos y productos para la piel que usa, incluyendo productos de venta bajo receta y venta libre, cosméticos y suplementos dietarios. Pueden sensibilizar su piel a la luz solar.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRIMEGTANTE?

Muy pocas pacientes pueden presentar reacciones alérgicas severas con el uso de TRIMEGTANTE, entre los cuales se incluyen los pacientes alérgicos a sulfitos.

Durante el tratamiento con TRIMEGTANTE, usted puede experimentar en su piel enrojecimiento leve a moderado, peeling, ardor, sequedad o prurito. TRIMEGTANTE contiene un corticosteroide como uno de sus componentes activos. Los siguientes efectos secundarios han sido reportados con la aplicación de corticosteroides sobre la piel: picazón, irritación, sequedad, infección de los folículos pilosos, acné, cambio en el color de la piel, inflamación alrededor de la boca, reacción alérgica de la piel, afinamiento de la piel, estrías y problemas de sudor.

### Interrumpa el tratamiento con TRIMEGTANTE y consulte a su médico si se presenta:

- Irritación continua o severa, supuración, ampollas, escamas, costras
- Ardor o inflamación severa de la piel
- Irritación de los ojos, nariz y boca

Algunos pacientes bajo tratamiento con TRIMEGTANTE desarrollaron manchas oscuras en la piel (hiperpigmentación), picazón, sensibilidad aumentada de la piel, rash, acné, protuberancias, enrojecimiento, ampollas, telangiectasias (vasos sanguíneos o delgadas líneas rojas que se ven a través de la piel).

Si Ud. está preocupado acerca de cómo reacciona su piel al medicamento, consulte a su médico.

### Información General sobre productos de venta bajo receta:

A veces, los medicamentos son recetados para patologías que no están incluidas en el folleto con información para el paciente. No use TRIMEGTANTE para una patología para la cual no fue prescripto. No le proporcione TRIMEGTANTE a otras personas, aunque presenten sus mismos síntomas. Puede perjudicarlos. Este folleto resume la información más importante sobre TRIMEGTANTE. Si desea obtener más información consulte con su médico .

### CONSERVACIÓN:

Mantener el envase herméticamente cerrado. Almacenar a temperatura ambiente. Proteger del congelamiento.

### SOBREDOSIFICACIÓN:

TRIMEGTANTE es solo para uso externo. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado de vaciamiento gástrico y la atención en el hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- **Capital Federal:** Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital Dr. Juan P. Garrahan: (011) 4941-6191/6012 Hospital Dr. Juan A. Fernández: (011) 4801-5555 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 /4658-7777
- **Buenos Aires:** Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata: (0121)440117
- **Rosario:** Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario: (0341) 460077
- **Córdoba:** Subsecretaría de Programación Sanitaria Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba: (0351) 4604351

### PRESENTACIONES:

Pomos conteniendo 15g de crema.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puederepitirse sin nueva receta médica

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 53.131

### OXAPHARMA S.A.

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

Fecha de revisión última

MARZO 2019

# TRIMEGTANTE

Fluocinolona Acetonida 0,01%

Hidroquinona 4% - Tretinoína 0,05%

VENTA BAJO RECETA  
INDUSTRIA ARGENTINA

## CREMA - USO TÓPICO

**Fórmula: Cada 100 g de crema contiene:**

Fluocinolona Acetonida	0,01 g
Tretinoína	0,05 g
Hidroquinona	4,00 g
Butilhidroxitolueno	0,04 g
Alcohol cetílico	4,00 g
Glicerina	4,00 g
Silicato de magnesio y aluminio	1,90 g
Methyl gluceth 20	5,00 g
Propilparabeno	0,02 g
Metilparabeno	0,18 g
Cera autoemulsionable	3,30 g
Metabisulfito de sodio	0,20 g
Ácido esteárico	3,00 g
Alcohol estearílico	4,00 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

**CÓDIGO ATC:** D 07 X 8

### ACCION TERAPÉUTICA:

Uno de los componentes de TRIMEGTANTE, la hidroquinona, es un agente despigmentante, que bloquea uno o más pasos en la vía de la síntesis de melanina.

### INDICACIONES Y USO:

TRIMEGTANTE está indicado para el tratamiento del melasma moderado a severo del rostro, en forma conjunta con medidas para evitar el sol, incluyendo el uso de protectores solares.

Los siguientes puntos son muy importantes en relación a la indicación y uso de TRIMEGTANTE:

- TRIMEGTANTE, una combinación de tres drogas que contiene un corticosteroide, un retinoide y un agente despigmentante, no debería ser normalmente usado como tratamiento de mantenimiento del melasma. Debido a que usualmente el melasma tiene recurrencia luego de suspender TRIMEGTANTE, es necesario que los pacientes eviten la exposición a la luz solar, utilicen protectores solares con un factor de protección solar apropiado, vestimenta protectora, y que no usen métodos anticonceptivos hormonales.
- En los ensayos clínicos realizados según publicaciones en PDR, para sustentar el uso de TRIMEGTANTE en el tratamiento del melasma, los pacientes fueron instruidos para evitar la exposición del rostro a la luz solar, usar vestimenta protectora y aplicarse un protector solar con FPS 30 cada día. Los pacientes se aplicaron la medicación en estudio cada noche, luego de lavar sus caras con un limpiador suave sin jabón.
- La seguridad y eficacia de TRIMEGTANTE en pacientes con tipos de piel V y VI no fueron estudiadas, según estudios publicados. No se puede excluir la probabilidad de que en pacientes con piel más oscura se produzca un efecto cosmético no deseable debido a una excesiva despigmentación.
- La seguridad y eficacia de TRIMEGTANTE en el tratamiento de otras condiciones de hiperpigmentación que no sean melasma de rostro no han sido estudiadas, según estudios publicados.
- La seguridad y eficacia de TRIMEGTANTE en mujeres embarazadas que se encuentran en período de lactancia no ha sido establecida debido a que las mujeres embarazadas o en período de lactancia fueron excluidas del estudio, y las mujeres con potencial de embarazo usaron métodos anticonceptivos (ver Precauciones. Embarazo).

### FARMACOCINÉTICA:

En estudios publicados en POR 2005 pag.1322 se encontró que la absorción percutánea de la tretinoína sin metabolizar, hidroquinona y acetoniida de fluocinolona en el sistema circulatorio de dos grupos de voluntarios sanos (número total: 59) fue mínima luego de 8 semanas de aplicación diaria de 1 gramo (Grupo 1, n=45) o de 5 gramos (Grupo 2, n=14) de la crema.

MEPRO12-2

Para tretinoína, las concentraciones cuantificables en plasma fueron obtenidas en el 57,78% (26 de 45) del Grupo 1 y en el 57,14 % (8 de 14) de personas del Grupo 2. La exposición a la tretinoína según fue reflejada por los valores Cmax fluctuaron entre 2,01 y 5,34 ng/ml (Grupo 1) Y entre 2,0 y 4,99 ng/ml (Grupo 2). De esta manera, la aplicación diaria de TRIMEGIANTE produjo un mínimo incremento de los niveles endógenos normales de tretinoína. Los niveles circulantes de tretinoína representan solamente una porción del total de retinoides asociados a la tretinoína, incluyendo metabolitos de tretinoína y los retinoides en los tejidos periféricos. Así, cualquier incremento en los niveles circulantes de tretinoína causaría un aumento proporcional en estas otras localizaciones / especies debido a la naturaleza fija de estas relaciones.

Para hidroquinona en estudios publicados en POR 2005 ,pag.1322 se encontró que las concentraciones cuantificables en plasma fueron obtenidas en un 18% (8 de 44) de personas del Grupo 1. La exposición a hidroquinona, según fue reflejada por los valores Cmax, variaron entre 25,55 y 86,52 ng/ml. Todos las personas del Grupo 2 (dosis de 6 g) tuvieron concentraciones de hidroquinona post-dosis en 25,55 y 86,52 ng/ml por debajo del límite de cuantificación.

En estudios publicados en POR 2005 pag.1322, para acetonida de fluciclonalona, las personas de los Grupos 1 y 2 tuvieron concentraciones post-dosis en plasma por debajo del límite de cuantificación.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

TRIMEGIANTE debe ser aplicada una vez al día por la noche y por lo menos 30 minutos antes de acostarse. Lave abundantemente su rostro y cuello con un limpiador suave. Enjuague y seque su piel. Aplique una delgada película de crema sobre las áreas hiperpigmentadas de melasma incluyendo aproximadamente medio centímetro de piel normal alrededor de la lesión, masajeando la piel suave y uniformemente. No use vendajes oclusivos.

Durante el día, use protector solar con factor de protección solar 30 y vestimenta protectora. Evite la excesiva exposición a la luz solar, los pacientes pueden usar humectantes y/o cosméticos durante el día.

#### CONTRAINDICACIONES:

TRIMEGIANTE está contraindicado en individuos con historia de hipersensibilidad, alergia o intolerancia a este producto o a alguno de sus componentes.

#### ADVERTENCIAS:

TRIMEGIANTE contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles.

TRIMEGIANTE contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negrozo en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia, la mayoría de los pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.

La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRIMEGIANTE ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a la crema o sus componentes.

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia a menos que el médico lo indique. El uso de este producto por tiempo prolongado e indiscriminado puede ocasionar daños irreversibles en la piel. No use en extensas superficies salvo indicación del médico.

#### PRECAUCIONES:

• **Generales:** TRIMEGIANTE contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendido. TRIMEGIANTE también contiene el corticosteroide acetonida de fluciclonalona, la absorción sistémica de los corticosteroideos tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA) con potencial de insuficiencia glucocorticoides luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroideos tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRIMEGIANTE deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroideos tópicos.

• **Testis de laboratorio:** Los siguientes ensayos pueden ser útiles para la evaluación de los pacientes en relación al riesgo de supresión del eje HPA:

Test de estimulación de cosintropina o ACTH / Test de cortisol plasmático A.M. / Test de cortisol libre en orina.

• **Interacciones:** Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos seccantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringente, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRIMEGIANTE. Se advierte a los pacientes especialmente sobre el uso concomitante de medicamentos con conocida fotosensibilidad.

• **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:** En estudios publicados según PDR 2005 pag.1322 no se han realizado estudios en animales a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico de la crema. En estudios publicados según POR 2005 pag.1322, de hidroquinona en animales han demostrado cierta evidencia de carcinogenicidad. El potencial carcinogénico de hidroquinona en humanos es desconocido.

Los estudios en ratones albinos sin pelo sugieren que la exposición continua a tretinoína puede aumentar el potencial tumorigénico de dosis carcinogénicas de luz UVB y UVA provenientes de un simulador solar. Este efecto fue confirmado en un estudio posterior con ratones pigmentados, y la pigmentación oscura no pudo superar el aumento de fotocarcinogénesis con tretinoína al 0,05 %. A pesar que la relevancia de dichos estudios en humanos no está clara esta relación. Los pacientes deben minimizar la exposición a la luz solar o a los fuentes artificiales de irradiación ultravioleta. Los estudios de mutagenicidad no fueron realizados con esta combinación de ingredientes activos. Los estudios publicados han demostrado que la hidroquinona es un mutágeno y un distógeno. El tratamiento con hidroquinona ha dado resultados positivos de toxicidad genética en el ensayo de Ames en cepas de bacterias sensibles a mutágenos oxidantes, en estudios in vitro de células mamíferas, y en estudios in vivo de micronúcleos de ratones. La tretinoína fue encontrada negativa para mutagénesis en el ensayo Ames. No existe información adicional disponible acerca de la toxicidad genética potencial de la tretinoína y la acetonida de fluciclonalona.

Un estudio dérmico de fertilidad reproductiva fue realizado en ratos Sprague Dawley, usando una dilución 1/10 de la formulación clínica. No se observó ningún efecto en los parámetros tradicionales usados para determinar fertilidad, aunque se observó prolongación del estró en algunas hembras y hubo una tendencia hacia un incremento de pérdida implantación que no fue estadísticamente significativa. No se realizaron estudios adecuados de fertilidad y toxicidad embrionaria temprana con la concentración completa de la droga del producto medicinal. En estudios publicados según POR 2005 pag.1322 un estudio de 6 meses en cerdas pequeñas se encontraron testículos pequeños y severa hiperspermia en machos tratados tópicamente con la concentración final del producto.

• **Embarazo: Efectos teratogénicos:** Embarazo Categoría C. TRIMEGIANTE contiene un teratogénico, tretinoína, que puede causar muerte del embrión / feto, alteración en el crecimiento del feto, malformaciones congénitas y potencial déficit neurológico. Sin embargo en estudios publicados según POR 2005, pag.1322 los datos en humanos no han confirmado que aumente el riesgo de desarrollar las mencionadas anomalías cuando la tretinoína es administrada en forma tópica. Por lo tanto TRIMEGIANTE debería ser usada durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Aunque el riesgo de teratogénesis debido a la exposición tópica de TRIMEGIANTE se considera bajo, la exposición durante el periodo de organogénesis en el primer trimestre tiene teóricamente mayor probabilidad de producir resultados adversos que en el periodo de embarazo posterior.

#### Discusión de Datos:

Se considera que la tretinoína es altamente teratogénica cuando se la administra por vía sistémica. Según estudios en publicaciones, no existen estudios disponibles de reproducción animal con hidroquinona tópica. Los corticosteroideos han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica a niveles de dosis relativamente bajas. Algunos corticosteroideos han demostrado ser teratogénicos luego de la aplicación dérmica en animales de laboratorio.

#### 1.Datos en Humanos:

• En estudios publicados según PDR 2005 pag.1322, en los ensayos clínicos realizados con la crema en el tratamiento del melasma facial, las mujeres con potencial de embarazo iniciaron el tratamiento sólo después de haber tenido un test de embarazo con resultado negativo, y tomaron electivos medidas del control del embarazo durante la terapia. No obstante, 3 mujeres quedaron embarazadas durante el tratamiento. La mayoría de los resultados de estos embarazos son desconocidos. Otras tres mujeres dieron a luz bebés aparentemente sanos. Un embarazo concluyó prematuramente, y otro terminó en aborto.

• Los estudios epidemiológicos publicados, en POR 2005 pag.1322 no han confirmado un aumento de defectos de nacimiento asociados al uso de tretinoína tópica. Sin embargo, puede haber limitaciones en la sensibilidad de los estudios epidemiológicos para detectar algunas formas de daño fetal, como déficits neurológicos sutiles o déficit de inteligencia.

#### 2.Datos en Animales:

• En estudios de aplicación dérmica publicados, en POR 2005 pag.1322 en el que se usó la crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes in útero y un descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.

• En estudios publicados en POR 2005 pag.1322 de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRIMEGIANTE durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retina) o displasia.

• En un estudio de aplicación dérmica publicado en PDR 2005 pag. 1322, sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de la crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación preupal. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos in útero al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de la crema.

• Es difícil interpretar estos estudios en animales publicados en PDR 2005 pag. 1322, sobre teratogenicidad con la crema, porque la disponibilidad de las aplicaciones dérmicas en dichos estudios no puede ser asegurada, y la comparación con la dosis clínica no es posible. Todos los embarazos conllevan el riesgo de defectos de nacimiento, pérdida, u otros eventos adversos sin relación con la exposición a drogas. Típicamente, los cálculos del aumento del riesgo fetal derivado de la exposición a drogas se basan principalmente en datos obtenidos en animales.

De igual forma, los estudios en animales publicados en PDR 2005 pag. 1322, no siempre predicen los efectos en humanos. Aún cuando se encuentren disponibles datos en humanos, dichos datos no son suficientes para determinar si hay un aumento en el riesgo para el feto. Los efectos de las drogas sobre el comportamiento, la función cognitiva y la fertilidad en la descendencia son particularmente difíciles de determinar.

#### Periodo de Lactancia:

Los corticosteroideos, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se conoce si la aplicación tópica de TRIMEGIANTE puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetonida de fluciclonalona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRIMEGIANTE a mujeres que estén en periodo de lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRIMEGIANTE.

#### Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia de TRIMEGIANTE en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

#### Uso geriátrico:

Los estudios clínicos publicados en PDR 2005 pag. 1322, con la crema no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si éstos responden de forma diferente a las personas más jóvenes. En general, la elección de la dosis en personas mayores se deberá realizar con precaución, por lo general comenzando con la dosis más baja de la escala, teniendo en cuenta la mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y la mayor frecuencia de enfermedad concomitante o terapia con otra droga.

#### REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos controlados, publicados en POR 2005 pag.1322 los eventos adversos fueron monitoreados en los 161 pacientes que usaron la crema una vez por día durante un periodo de tratamiento de 8 semanas. Se registraron 102 pacientes (63%) que experimentaron al menos 1 evento adverso relacionado al tratamiento durante estos estudios. Los eventos reportados con mayor frecuencia fueron: eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito en el sitio de aplicación. La mayoría de dichos eventos fueron leves a moderados en lo que respecta a su severidad. Los eventos adversos reportados por al menos el 1 % de pacientes y evaluados por los investigadores como razonablemente relacionados al tratamiento con la crema en los estudios clínicos controlados, se resumen (en orden decreciente de frecuencia) en la siguiente tabla: Incidencia y Frecuencia de Eventos Adversos relacionados al tratamiento con la crema en al menos el 1% o más de los Pacientes (N=161)

EVENTO ADVERSO	NÚMERO (%)
Eritema .....	66 (41%)
Descamación .....	61(38%)
Ardor .....	29(18%)
Sequedad .....	23(14%)
Prurito .....	18(11%)
Acné .....	8(5%)
Parestesia .....	5 (3%)
Telangiectasia .....	5 (3%)
Hiperestesia .....	3 (2%)
Cambios pigmentarios .....	3 (2%)
Irritación .....	3 (2%)
Pápulas .....	1 (1%)
Rash de tipo acneico .....	1 (1%)
Rosácea .....	1 (1%)
Boca seca .....	1 (1%)
Rash .....	1 (1%)
Vesículas .....	1 (1%)

En un estudio abierto de seguridad a largo plazo, publicado en PDR 2005 pag.1322 los pacientes que habían tenido tratamiento acumulado de melasma con crema durante 6 meses, mostraron un patrón de eventos adversos similar a los pacientes del estudio de 8 semanas. Las siguientes reacciones locales adversas fueron reportadas con poca frecuencia con corticosteroideos tópicos. Pueden ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos, especialmente cuando se trata de corticosteroideos de alta potencia. Estas reacciones están mencionadas en orden decreciente de ocurrencia: ardor, prurito, irritación, sequedad, foliulitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria. TRIMEGIANTE contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un gradual oscurecimiento azul negrozo de la piel, en cuyo caso se deberá suspender inmediatamente la terapia. Se ha reportado hipersensibilidad cutánea a los ingredientes activos de TRIMEGIANTE en PDR 2005 pag.1322. En un Test de Parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad con TRIMEGIANTE o sus componentes.