1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g Pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de pomada contém tacrolímus monohidratado, correspondente a 0,3 mg de tacrolímus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada

Pomada branca a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g pomada está indicado para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade.

Tratamento de exacerbações
Adultos e adolescentes (16 ou mais anos de idade)
Tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes que não respondem adequadamente ou são intolerantes às terapias convencionais, como os corticosteróides tópicos.

Crianças (a partir dos 2 anos de idade)
Tratamento da dermatite atópica moderada a grave em crianças que não respondem adequadamente às terapias convencionais, como os corticosteróides tópicos.

Tratamento de manutenção
Tratamento da dermatite atópica moderada a grave para a prevenção de exacerbações e prolongamento de intervalos entre episódios, em pacientes com alta frequência de exacerbações da doença (ou seja, 4 ou mais vezes por ano) que tenham tido uma resposta inicial a um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolímus pomada, duas vezes por dia (lesões eliminadas, quase eliminadas ou ligeiramente afetadas).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tacrolímus Cantabria deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.

Tacrolímus Cantabria está disponível em duas dosagens, tacrolímus 0,3 mg/g e tacrolímus 1 mg/g pomada.

Posologia

Tratamento de exacerbação
Tacrolímus Cantabria pode ser usado para tratamento curto e intermitente a longo prazo. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo.
O tratamento com Tacrolímus Cantabria deve começar na primeira evidência de sinais e sintomas. Cada região afetada da pele deve ser tratada com Tacrolímus Cantabria pomada até que as lesões sejam eliminadas, quase eliminadas ou ligeiramente afetadas. Depois disso, os pacientes são considerados adequados para o tratamento de manutenção (ver abaixo). Aos primeiros sinais de recorrência (exacerbações) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Adultos e adolescentes (16 ou mais anos de idade)
O tratamento deve ser iniciado com Tacrolímus Cantabria 1 mg/g duas vezes ao dia e o tratamento deve continuar até a eliminação da lesão. Se os sintomas voltarem a aparecer, deve ser reiniciado o tratamento com Tacrolímus Cantabria 1 mg/g duas vezes ao dia. Deve ser feita uma tentativa para reduzir a frequência de aplicação ou para usar a dosagem inferior, Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g pomada, se a condição clínica permitir.

Geralmente, a melhoria é observada dentro de uma semana após o início do tratamento. Se não forem observados sinais de melhoria após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Pessoas mais velhas
Não foram realizados estudos específicos em pessoas mais velhas. No entanto, a experiência clínica disponível nesta população de pacientes não mostrou a necessidade de qualquer ajuste de posologia.

População pediátrica
Crianças (2 ou mais anos de idade) devem usar o Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g pomada. O tratamento deve ser aplicado duas vezes, no máximo durante 3 semanas. Após este período, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez por dia, até que as lesões sejam eliminadas (ver secção 4.4.)

Tacrolímus Cantabria pomada não deve ser usada em crianças menores de 2 anos até que haja mais dados disponíveis

Tratamento de manutenção
Os pacientes que respondem em até 6 semanas de tratamento com pomada de tacrolímus duas vezes ao dia (lesões eliminadas, quase eliminadas ou ligeiramente afetadas) são adequados para o tratamento de manutenção.

Adultos e adolescentes (16 ou mais anos de idade)
Os adultos e adolescentes (16 ou mais anos de idade) devem usar Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada. Tacrolímus Cantabria pomada deve ser aplicado uma vez por dia, duas

vezes por semana (por exemplo, segunda-feira e quinta-feira) nas áreas habitualmente afetadas pela dermatite atópica, para evitar a progressão para exacerbação. Entre as aplicações de Tacrolímus Cantabria, deve haver 2-3 dias sem tratamento.

Após 12 meses de tratamento, deve ser realizada uma revisão da condição do doente pelo médico e deve ser tomada uma decisão sobre se deve ou não continuar o tratamento de manutenção, na ausência de dados de segurança para o tratamento de manutenção além de 12 meses.

Se voltarem a verificar-se sinais de exacerbação, o tratamento duas vezes por dia deve ser reiniciado (ver secção de tratamento de exacerbação acima).

Pessoas mais velhas
Não foram realizados estudos específicos em pessoas mais velhas (ver secção de tratamento de exacerbação acima).

População pediátrica
Crianças (2 ou mais anos de idade) devem usar a dosagem inferior, Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g pomada. O tratamento deve ser aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda-feira e quinta-feira) nas áreas habitualmente afetadas pela dermatite atópica, para evitar a progressão para exacerbação. Entre as aplicações de Tacrolímus Cantabria, deve haver 2-3 dias sem tratamento.
A revisão da condição da criança após 12 meses de tratamento, deve incluir a suspensão do tratamento para avaliar a necessidade de continuar este regime, e para avaliar o curso da doença.

Tacrolímus Cantabria pomada não deve ser usada em crianças menores de 2 anos até que haja mais dados disponíveis

Modo de administração
Tacrolímus Cantabria pomada deve ser aplicada em camada fina nas áreas afetadas ou habitualmente afetadas da pele. Tacrolímus Cantabria pode ser usado em qualquer parte do corpo, incluindo rosto, pescoço e zonas flexoras, exceto em membranas mucosas. Tacrolímus Cantabria não deve ser aplicado sob oclusão porque este método de administração não foi estudado em pacientes (ver secção 4.4).

Os pacientes devem ser avisados para não tomar banho ou nadar imediatamente após a aplicação da pomada; A água pode lavar o medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, macrólidos em geral, ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A exposição da pele à luz solar deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) de um solário, terapia com UVB ou UVA em combinação com psoralenos (PUVA) deve ser evitada durante o uso de Tacrolímus Cantabria (ver secção 5.3). Os médicos devem recomendar aos pacientes métodos adequados de proteção solar, como minimização do tempo de exposição ao sol, uso de um protetor solar e cobertura da pele com roupas apropriadas. Tacrolímus Cantabria não deve ser aplicado em lesões consideradas potencialmente malignas ou pré-malignas.

O desenvolvimento de qualquer nova alteração, diferente do eczema anterior, dentro de uma área tratada deve ser revisto pelo médico.

O uso do tacrolímus pomada não é recomendado em pacientes com defeitos na função barreira cutânea, como síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritroderma generalizado, pioderma gangrenoso ou Doença do Enxerto-contra-Hospedeiro. Estas condições da pele podem aumentar a absorção sistémica do tacrolímus. Foram relatados casos de pós-comercialização de aumento do nível sanguíneo de tacrolímus nessas condições. Tacrolímus Cantabria não deve ser usado em pacientes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em pacientes em terapia que cause imunossupressão.

Deve-se ter cuidado ao aplicar Tacrolímus Cantabria, em pacientes com envolvimento extensivo da pele, durante um período de tempo prolongado, especialmente em crianças (ver secção 4.2).
Os pacientes, particularmente os pacientes pediátricos, devem ser avaliados continuamente durante o tratamento com Tacrolímus Cantabria em relação à resposta ao tratamento e à necessidade contínua de tratamento. Após 12 meses, esta avaliação deve incluir a suspensão do tratamento com Tacrolímus Cantabria em pacientes pediátricos (ver secção 4.2). O efeito do tratamento com tacrolímus pomada no sistema imunitário em desenvolvimento das crianças menores de 2 anos não foi estabelecido (ver secção 4.1)

Tacrolímus Cantabria contém a substância ativa tacrolímus, um inibidor de calcineurina. Em pacientes transplantados, a exposição sistémica prolongada à imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina tem sido associada a um risco aumentado de desenvolver linfomas e casos de malignidade na pele. Os pacientes com dermatite atópica tratados com tacrolímus não evidenciaram níveis sistémicos significativos de tacrolímus, e o papel da imunossupressão local é desconhecido.
Com base nos resultados de estudos de longa duração e experiência, não foi confirmada a ligação entre o tratamento com tacrolímus pomada e o desenvolvimento de neoplasias malignas, mas não é possível tirar conclusões definitivas.
É recomendável usar a tacrolímus pomada com a dosagem mais baixa, com a menor frequência de aplicação e mais curta duração do tratamento necessárias, como determinado pela avaliação da condição clínica, feita pelo médico (ver secção 4.2).

A linfadenopatia foi invulgarmente (0,8%) relatada em ensaios clínicos. A maioria desses casos estava relacionada com infeções (pele, trato respiratório, dentes) e foi resolvida com terapia antibiótica apropriada. A linfadenopatia presente no início da terapia deve ser investigada e mantida sob vigilância. Em caso de linfadenopatia persistente, a etiologia da linfadenopatia deve ser investigada. Na ausência de uma etiologia clara para a

linfadenopatia ou na presença de mononucleose infeciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação de Tacrolímus Cantabria.
Os pacientes tratados com Tacrolímus Cantabria e que desenvolvam linfadenopatia devem ser monitorizados para garantir que a linfadenopatia é resolvida.

Os pacientes com dermatite atópica estão predispostos a infeções cutâneas superficiais. A segurança e eficácia da tacrolímus pomada não foram avaliadas no tratamento da dermatite atópica clinicamente infetada. Antes de iniciar o tratamento com Tacrolímus Cantabria pomada, as infeções clínicas nas zonas a tratar devem ser eliminadas. Pacientes com dermatite atópica são predispostos a infeções superficiais de pele. Tratamento com Tacrolímus Cantabria pode estar associado a um risco aumentado de foliculites e infeções virais por herpes (dermatite por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [herpes], erupção variceliforme de Kaposi) (ver secção 4.8). Na presença dessas infeções, deve ser avaliado o equilíbrio riscos-benefícios associado ao uso de Tacrolímus Cantabria.

Os emolientes não devem ser aplicados na mesma área nas 2 horas seguintes à aplicação de Tacrolímus Cantabria pomada. O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi avaliado. Não há experiência com o uso concomitante de esteróides sistémicos ou agentes imunossupressores.

Deve-se ter cuidado para evitar o contacto com os olhos e membranas mucosas. Se aplicado acidentalmente nessas áreas, a pomada deve ser completamente removida e / ou enxaguada com água.

O uso do Tacrolímus Cantabria pomada sob oclusão não foi estudado em pacientes. Não são recomendados pensos oclusivos.

Tal como acontece com qualquer medicamento tópico, os pacientes devem lavar as mãos após a aplicação se o tratamento não se destinar às mãos.

O tacrolímus é extensamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações sanguíneas sejam baixas após a terapia tópica, a pomada deve ser usada com precaução em pacientes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação entre fármacos tópicos e tacrolímus pomada.

O tacrolímus não é metabolizado na pele humana, indicando que não existe potencial para interações percutâneas que possam afetar o metabolismo do tacrolímus.

O tacrolímus sistemicamente disponível é metabolizado através do Citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4). A exposição sistémica a partir da aplicação tópica do tacrolímus pomada é baixa (<1,0 ng/ml) e é improvável que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias que se sabe serem inibidores da CYP3A4. No entanto, a possibilidade de interações não pode ser descartada e a administração sistemática concomitante de inibidores de CYP3A4 conhecidos (por exemplo, eritromicina, itraconazol, cetoconazol

e diltiazem) em pacientes com doença generalizada e/ou doença eritrodérmica, deve ser feita com precaução.

População pediátrica
Um estudo de interação com vacina com proteína-conjugada contra o serogrupo C de Neisseria meningitidis foi investigado em crianças de 2-11 anos. Não foi observado nenhum efeito sobre a resposta imediata à vacinação, a geração de memória imunitária ou a imunidade humoral e mediada por células (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade disponíveis.

Gravidez
Não há dados adequados sobre o uso do tacrolímus pomada em mulheres grávidas. Estudos em animais demostraram toxicidade reprodutiva após administração sistémica (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.
Tacrolímus Cantabria pomada não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário.

Aleitamento
Os dados em humanos demonstram que, após a administração sistémica, o tacrolímus é excretado no leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistémica após a aplicação do tacrolímus pomada é baixa, a amamentação durante o tratamento com tacrolímus pomada não é recomendada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tacrolímus Cantabria pomada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos, aproximadamente 50% dos pacientes apresentou algum tipo de reação adversa de irritação da pele no local de aplicação. A sensação de queimadura e prurido foram muito comuns, geralmente de grau leve a moderado e tenderam a resolver dentro de uma semana após o início do tratamento. O eritema foi uma reação adversa comum de irritação da pele. A sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local de aplicação também foram comummente observadas. A intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação da pele após o consumo de uma bebida alcoólica) foi comum.
Os pacientes podem estar sob risco aumentado de foliculite, acne, e infeções virais por herpes.

As reações adversas com relação suspeita com tratamento estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos. As frequências são definidas como muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a <1/10) e pouco frequentes (≥ 1 / 1.000 a <1/100). Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente da gravidade.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Comuns ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Infeção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo, mas não limitado a: Eczema herpético, Foliculite, Herpes simplex, Infeção viral do tipo herpética, Erupção variceliforme de Kaposi*		Infeção ocular por herpes*
Doenças do metabolismo e da nutrição		Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica)		
Doenças do sistema nervoso		Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, Irritação cutânea[$]	Acne*	Rosácea* Lentigo*
Perturbações gerais e alterações no local de Administração	Ardor no local da aplicação, Prurido no local da aplicação	Calor no local da aplicação, Eritema no local da aplicação, Dor no local da aplicação, Irritação no local da aplicação, Parestesia no local da aplicação, Erupção cutânea no local da aplicação, Hipersensibilidade no local da aplicação[$]		Edema no local de aplicação*
Exames complementares de diagnóstico				Nível aumentado do fármaco* (ver secção 4.4)

* A reação adversa foi relatada durante a experiência pós-comercialização

[$] A Reação adversa foi relatada durante o ensaio clínico de fase III de Tacrolímus 1 mg/g pomada

Pós-comercialização

Foram notificados casos de neoplasias malignas, incluindo linfomas cutâneos (isto é, linfomas das células T cutâneas) e outros tipos de linfoma, e cancros de pele, em pacientes que usam tacrolímus pomada (ver secção 4.4).

Tratamento de manutenção
Num estudo de tratamento de manutenção (tratamento duas vezes por semana) em adultos e crianças com dermatite atópica moderada e grave, observou-se que os seguintes eventos adversos ocorrem mais frequentemente do que no grupo controlo: impetigo no local de aplicação (7,7% em crianças) e infeções no local de aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).

População pediátrica
A frequência, o tipo e a severidade das reações adversas em crianças são semelhantes aos reportados em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após a administração tópica é improvável.
Se for ingerido, podem ser apropriadas medidas gerais de suporte. Estas podem incluir monitorização de sinais vitais e observação do estado clínico. Devido às características do veículo da pomada, a indução de vómitos ou lavagem gástrica não são recomendadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações dermatológicas, código ATC: D11AH01

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos
O mecanismo de ação do tacrolímus na dermatite atópica não é totalmente compreendido. Embora tenha sido observado o seguinte, não se conhece o significado clínico dessas observações na dermatite atópica.

Através da sua ligação a uma imunofilina citoplasmática específica (FKBP12), o tacrolímus inibe as vias de transdução de sinal dependentes do cálcio nas células T, impedindo assim a transcrição e a síntese das IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, tais como GM-CSF, TNF-α e IFN-γ.
In vitro, em células de Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolímus reduziu a atividade estimuladora para células T. O tacrolímus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios a partir de mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele.
Em animais, tacrolímus pomada suprimiu reações inflamatórias em modelos experimentais e espontâneos de dermatite que se assemelham a dermatite atópica humana. A pomada de tacrolímus não reduziu a espessura da pele e não causou atrofia cutânea em animais.
Em pacientes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas durante o tratamento com tacrolímus pomada foi associada à redução da expressão do recetor Fc em células de Langerhans e à redução da sua atividade hiperestimuladora sobre as células T. A pomada de tacrolímus não afeta a síntese de colagénio em humanos.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia e a segurança do tacrolímus pomada foram avaliadas em mais de 18.500 pacientes tratados com as pomadas de tacrolímus dos inovadores em ensaios clínicos de Fase I a Fase III. Os dados dos seis maiores ensaios são apresentados aqui.

Num ensaio aleatorizado, duplamente-cego, multicêntrico, de seis meses, a tacrolímus pomada a 0,1% foi administrada duas vezes por dia em adultos com dermatite atópica moderada a grave e comparada com um regime baseado em corticosteróides tópicos (0,1% de butirato de hidrocortisona no tronco e nas extremidades 1% de acetato de hidrocortisona no rosto e no pescoço). O objetivo primário foi a taxa de resposta no mês 3, definida como a proporção de pacientes com pelo menos 60% de melhoria no mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) entre a linha de base e o mês 3. A taxa de resposta no grupo de 0,1% de tacrolímus (71.6%) foi significativamente maior do que no grupo de tratamento baseado em corticosteróides tópicos (50,8%; p <0,001; Tabela 1). As taxas de resposta no mês 6 foram comparáveis aos resultados dos 3 meses.

Tabela 1
Eficácia da pomada inovadora 0,1% comparada com corticosteróide tópico no mês 3

	Regime de corticosteróide tópico[§] (N=485)	Tacrolímus 0.1% (N=487)
Taxa de resposta de ≥ 60% melhora no mEASI (objetivo primário)[§§]	50.8%	71.6%
Melhoria ≥ 90% Avaliação Global do Médico	28.5%	47.7%

[§]Regime de corticosteróide tópico = 0,1% de butirato de hidrocortisona no tronco e extremidades, 1% de acetato de hidrocortisona na cara e no pescoço
[§§]valores mais elevados = elevada melhoria

A incidência e a natureza da maioria dos eventos adversos foram similares nos dois grupos de tratamento. No grupo de tratamento com tacrolímus ocorreram mais frequentemente ardor na pele, herpes simplex, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade na pele após a ingestão de álcool), sensação de formigueiro, hiperestesia,

acne e dermatite fúngica. Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento ao longo do estudo.

No segundo ensaio, crianças com idade entre 2 e os 15 anos com dermatite atópica moderada a grave receberam tratamento duas vezes por dia durante três semanas com tacrolímus pomada 0,03%, tacrolímus pomada 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona a 1%. O objetivo primário foi a área-sob-a-curva (AUC) do mEASI como uma percentagem da linha de base média durante o período de tratamento. Os resultados deste estudo multicêntrico, duplamente-cego, aleatorizado mostraram que a pomada de tacrolímus, 0,03% e 0,1%, é significativamente mais eficaz (p <0,001 para ambos) do que 1% de pomada de acetato de hidrocortisona (Tabela 2).

Tabela 2
Eficácia das pomadas do inovador em comparação com a pomada de hidrocortisona a 1% na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% (N=185)	Tacrolímus 0.03% (N=189)	Tacrolímus 0.1% (N=186)
Mediana da mEASI como Percentagem da AUC média na linha de base (objetivo	64.0%	44.8%	39.8%
Melhoria ≥ 90% na Avaliação Global dos Médicos	15.7%	38.5%	48.4%

§valores mais baixos = elevada melhoria

A incidência de ardor local da pele foi maior nos grupos de tratamento com tacrolímus do que no grupo de hidrocortisona. O prurido diminuiu ao longo do tempo nos grupos tacrolímus, mas não no grupo hidrocortisona. Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais em qualquer grupo de tratamento ao longo do ensaio clínico.

O objetivo do terceiro estudo multicêntrico, duplamente-cego, aleatorizado, foi a avaliação da eficácia e segurança da tacrolímus pomada 0,03%, aplicada uma ou duas vezes por dia, relativamente à administração da pomada de acetato de hidrocortisona a 1%, duas vezes por dia em crianças com dermatite atópica moderada a grave. A duração do tratamento foi de até três semanas.

Tabela 3
Eficácia das pomadas do inovador em comparação com a pomada de hidrocortisona a 1% na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% Duas vezes por dia (N=207)	Tacrolímus 0.03% Uma vez por dia (N=207)	Tacrolímus 0.03% Duas vezes por dia (N=210)
Mediana da diminuição percentual do mEASI (Objetivo primário)§	47.2%	70.0%	78.7%
Melhoria ≥ 90% na Avaliação Global do Médico	13.6%	27.8%	36.7%

§ valores mais altos = maior melhoria

O objetivo primário foi definido como a diminuição percentual em mEASI da linha de base até ao final do tratamento. Verificou-se uma melhoria superior estatisticamente significativa para o tacrolímus pomada 0.03%, uma vez por dia e duas vezes por dia, comparativamente com acetato de hidrocortisona duas vezes por dia (p <0,001 para ambos). O tratamento duas vezes por dia com tacrolímus pomada 0,03% foi mais eficaz do que a administração de uma vez por dia (Tabela 3). A incidência de ardor local da pele foi maior nos grupos de tratamento com tacrolímus do que no grupo hidrocortisona. Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento ao longo do estudo.

No quarto estudo, cerca de 800 pacientes (idade ≥ 2 anos) receberam tacrolímus pomada 0,1% de forma intermitente ou contínua num estudo aberto de segurança a longo prazo, até quatro anos, com 300 pacientes a receberem tratamento durante pelo menos três anos e 79 pacientes que receberam tratamento por um mínimo de 42 meses. Com base nas alterações da pontuação EASI e da área da superfície corporal afetada desde a linha de base, os doentes, independentemente da idade, apresentaram melhoria na sua dermatite atópica em todos os pontos de tempo subsequentes. Além disso, não se verificou perda de eficácia ao longo do ensaio clínico. A incidência total de eventos adversos tendeu a decrescer para todos os doentes, independentemente da idade, à medida que o estudo progredia. Os três eventos adversos notificados com maior frequência foram sintomas tipo gripe (constipação, constipação comum, gripe, infeção respiratória superior, etc.), prurido e ardor na pele. Não se observaram, neste estudo a longo prazo, quaisquer eventos adversos não notificados anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração.

A eficácia e a segurança do tacrolímus pomada no tratamento de manutenção da dermatite atópica moderada a grave foi avaliada em 524 pacientes em dois ensaios clínicos multicêntricos de fase III de desenho semelhante, um em pacientes adultos (≥ 16 anos) e um em pacientes pediátricos (2-15 anos). Em ambos os estudos os pacientes com a doença ativa entraram num período de tratamento aberto (OLP) durante o qual as lesões afetadas foram tratadas com tacrolímus pomada duas vezes ao dia, até ter sido alcançado um valor predefinido de melhoria (Avaliação Global do Investigador [IGA] ≤ 2, ou seja, lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas) por um período máximo de 6 semanas. Posteriormente, os pacientes entraram no período duplamente-cego de controlo da doença (DCP) até 12 meses. Os pacientes foram aleatorizados para receber tacrolímus pomada (0,1% adultos, 0,03% crianças) ou veículo, uma vez por dia, duas vezes por semana, às segundas e quintas-feiras. Se ocorresse exacerbação de doença, os pacientes eram tratados com tacrolímus pomada, sem ocultação, duas vezes por dia, por um período máximo de 6 semanas, até que o índice IGA retomasse valores ≤ 2.
O objetivo primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da doença que requeriam uma "intervenção terapêutica substancial" durante o DCP, definido como uma exacerbação com um IGA de 3-5 (ou seja, doença moderada, grave e muito grave) no primeiro dia da exacerbação e requerendo mais de 7 dias de tratamento. Ambos os estudos mostraram benefícios significativos com o tratamento com tacrolímus pomada, duas vezes por semana, em relação aos objetivos primário e secundário principal, durante um período de 12 meses numa subpopulação de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Numa subanálise de uma subpopulação de pacientes com dermatite atópica moderada a grave, essas diferenças

permaneceram estatisticamente significativas (Tabela 4). Nenhum evento adverso, não relatado anteriormente, foi observado nestes estudos.

Tabela 4
Eficácia (subpopulação moderada a grave) das pomadas inovadoras em relação ao veículo

	Adultos, ≥ 16 anos		Crianças, 2-15 anos	
	Tacrolímus 0.1% Duas vezes por semana (N=80)	Placebo Duas vezes por semana (N=73)	Tacrolímus 0.03% Duas vezes por semana	Veículo Duas vezes por semana
Número mediano de EDs que exigiram intervenção substancial ajustada para o tempo em risco (% de pacientes sem ED que requereu uma intervenção substancial	1.0 (48.8%)	5.3 (17.8%)	1.0 (46.2%)	2.9 (21.3%)
Tempo mediano para a primeira ED que exigiu intervenção substancial	142 dias	15 dias	217 dias	36 dias
Número mediano de EDs ajustado para o tempo em risco (% dos pacientes sem qualquer período de	1.0 (42.5%)	6.8 (12.3%)	1.5 (41.0%)	3.5 (14.7%)
Tempo mediano até à primeira ED	123 dias	14 dias	146 dias	17 dias
Percentagem média (SD) de dias de tratamento ED	16.1 (23.6)	39.0 (27.8)	16.9 (22.1)	29.9 (26.8)

ED: exacerbação de doença
P <0,001 favorável ao tacrolímus pomada a 0,1% (adultos) e 0,03% (crianças) para os objetivos primário e secundário principais

Foi realizado um estudo paralelo, duplamente-cego, aleatorizado com a duração de sete meses, em pacientes pediátricos (2-11 anos) com dermatite atópica moderada a grave. os pacientes de um braço do estudo, receberam tacrolímus pomada 0,03% (n = 121) duas vezes por dia durante 3 semanas e, posteriormente, uma vez por dia até ao desaparecimento das lesões. No braço comparador, os pacientes receberam pomada de acetato de hidrocortisona (AH) 1% para a cabeça e pescoço, e pomada de butirato de hidrocortisona 0,1% para tronco e membros (n = 111) duas vezes por dia, durante 2 semanas, e posteriormente, AH duas vezes por dia em todas as áreas afetadas. Durante este período, todos os pacientes e indivíduos controlo (n = 44) receberam uma imunização primária e um reforço com uma vacina conjugada com uma proteína contra a Neisseria meningitidis do serogrupo C.

O objetivo primário deste estudo foi a taxa de resposta à vacinação, definida como a percentagem de pacientes com um título de anticorpo bactericida sérico (SBA) ≥ 8 na visita da semana 5. A análise da taxa de resposta na semana 5 mostrou equivalência entre os grupos de tratamento (hidrocortisona 98,3%, tacrolímus pomada 95,4%; 7-11 anos: 100% em ambos os braços). Os resultados no grupo de controlo foram semelhantes.

A resposta primária à vacinação não foi afetada.

Eficácia clínica e dados de segurança do Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada

Num ensaio de equivalência terapêutica aleatorizado, duplamente-cego, controlado com placebo, de três braços, em grupos paralelos, multicêntrico, foram incluídos 650 pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. A duração do tratamento foi de até 6 semanas. Um total de 650 pacientes foram aleatorizados e medicados numa proporção de 2: 2: 1 com Tacrolímus Cantabria 1mg/g pomada, pomada tacrolímus 0,1% do inovador ou placebo [veículo (a base de pomada)]. Os pacientes receberam qualquer um dos produtos do estudo duas vezes por dia, durante 6 semanas, na proporção de 2: 2: 1. O braço de tratamento foi determinado pelo esquema de aleatorização. Os pacientes visitaram a clínica em 9 ocasiões diferentes para avaliação comparativa de segurança e eficácia.
Os pacientes incluídos nas populações por protocolo (PP) e com intenção de tratar (ITT) foram utilizados para a avaliação de todos os objetivos primários e secundários. Dos 650 pacientes, 547 pacientes foram qualificados para o grupo PP e 630 pacientes foram qualificados para o grupo ITT. O objetivo primário foi definido como a % média da variação da linha de base (% VLB) na pontuação total EASI para os grupos PP e ITT.

Tabela 5
Pontuação média do EASI para o grupo PP:

Parâmetro	Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada (N=220)	Pomada 0.1% do inovador (N=224)	Placebo (N=103)
Pontuação total média (DP) do EASI na linha de base	15.35 (12.150)	15.51 (11.486)	14.73 (12.203)
Pontuação total média (DP) do EASI no final do tratamento (semana 6)	3.25 (4.899)	3.03 (4.962)	8.71 (10.593)
Variação absoluta desde a linha de base até ao final do tratamento na pontuação total do EASI	12.307 (10.2213)	12.525 (9.9890)	6.282 (5.9339)

Tabela 6
Pontuação média EASI para o grupo ITT:

Parâmetro	Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada (N=253)	Pomada 0.1% do inovador (N=251)	Placebo (N=126)
Pontuação total média (DP) do EASI na linha de base	15.28 (11.835)	15.28 (11.356)	14.63 (11.501)
Pontuação total média (DP) do EASI no final do tratamento (semana 6)	3.68 (5.968)	3.20 (5.461)	9.84 (11.863)
Variação absoluta desde a linha de base até ao final do	11.975 (9.9381)	12.012 (9.9221)	6.636 (6.7981)

tratamento na pontuação total do EASI			

Tabela 7
Eficácia de Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada vs. pomada 0.1% do inovador na semana 6

Parâmetros	Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada vs. pomada 0.1% do inovador duas vezes por dia
Média da %VLB na pontuação total do EASI para o grupo PP	-2.23 % (95 % CI: -8.60 % a 4.13 %) (N=547)
Média da %VLB na pontuação total do EASI para o grupo ITT	-3.52 % (95 % CI: -11.01 % a 3.97 %) (N=630)

No grupo PP o IC de 95 % para a diferença da variação percentual média da pontuação total do EASI da linha de base para o produto de teste versus o inovador encontra-se dentro dos limites pré-especificados (-15,00 %, 15,00 %) para a equivalência terapêutica.
Tabela 8
Eficácia do Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada e da pomada 0.1% do inovador, comparados com placebo à semana 6

Parâmetros	Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada duas vezes por dia	Pomada 0.1% do inovador duas vezes por dia
Média da %VLB na pontuação total do EASI para o grupo PP em comparação com placebo	28.46% (97.5% CI: 19.62% to 37.30%) (N=547)	30.70% (97.5% CI: 21.88% to 39.51%) (N=547)
Média da %VLB na pontuação total do EASI para o grupo ITT em comparação com placebo	35.26% (97.5% CI: 25.12% to 45.41%) (N=630)	38.78% (97.5% CI: 28.62% to 48.95%) (N=630)

O limite inferior do IC de 97,5% para a diferença da variação percentual média da pontuação total do EASI da linha de base para o Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada versus placebo e a pomada 0,1 % do inovador versus placebo é maior do que 0 para o grupo PP, o que prova a superioridade do Tacrolímus Cantabria 1 mg/g pomada e a pomada 0,1 % do inovador em comparação com placebo.

A incidência e a natureza da maioria dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos de tratamento com pomadas de tacrolímus. Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram dor no local de aplicação, prurido no local de aplicação, prurido, sensação de ardor da pele, hipersensibilidade do local de aplicação, irritação da pele, pápulas do local de aplicação, calor do local de aplicação e dermatite atópica. Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais em todos os grupos de tratamento, ao longo do estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados clínicos mostraram que as concentrações de tacrolímus na circulação sistémica, após a administração tópica, são baixas e, quando mensuráveis, são transitórias.

Absorção
Os dados em seres humanos saudáveis indicam que há pouca ou nenhuma exposição sistémica, após aplicação tópica única ou repetida de tacrolímus pomada.

As concentrações-alvo mínimas para imunossupressão sistémica para tacrolímus por via oral são de 5-20 ng/mL em doentes transplantados. A maioria dos pacientes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com aplicação única ou repetida de tacrolímus pomada (0,03-0,1%), e crianças a partir dos 5 meses tratados com tacrolímus pomada (0,03%) apresentaram concentrações sanguíneas <1,0 ng/ml. Quando observadas, as concentrações sanguíneas superiores a 1,0 ng / ml foram transitórias. A exposição sistémica aumenta com o aumento das áreas de tratamento. No entanto, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica de tacrolímus diminuem à medida que a pele sara. Em adultos e crianças com uma área média de 50% de área corporal tratada, a exposição sistémica (isto é, AUC) de tacrolímus a partir da pomada de tacrolímus é aproximadamente 30 vezes menor que a observada com doses imunossupressoras orais em pacientes transplantados de rim e fígado. Não é conhecida a menor concentração sanguínea de tacrolímus para a qual se podem observar efeitos sistémicos.
Não houve evidência de acumulação sistémica de tacrolímus em pacientes (adultos e crianças) tratados com pomada de tacrolímus por períodos prolongados (até um ano).

Distribuição
Como a exposição sistémica com a pomada de tacrolímus é baixa, a alta ligação do tacrolímus (> 98,8%) às proteínas plasmáticas é considerada não clinicamente relevante.
Após a aplicação tópica de tacrolímus pomada, o tacrolímus é distribuído seletivamente na pele, com uma difusão mínima para a circulação sistémica.

Biotransformação
Não foi detetado qualquer metabolismo do tacrolímus pomada pela pele humana. O tacrolímus sistemicamente disponível é extensamente metabolizado no fígado via CYP3A4.

Eliminação
Quando administrado por via intravenosa, o tacrolímus mostrou ter uma baixa taxa de depuração. A média de depuração total pelo organismo é de aproximadamente 2,25 l/h. A depuração hepática do tacrolímus sistemicamente disponível pode ser reduzida em indivíduos com insuficiência hepática grave ou em indivíduos que são tratados em simultâneo com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A4.

Após a aplicação tópica repetida da pomada, a semivida média do tacrolímus foi estimada em 75 horas em adultos e 65 horas em crianças.

População pediátrica
A farmacocinética do tacrolímus, após a aplicação tópica, é semelhante à relatada em adultos, com exposição sistémica mínima e nenhuma evidência de acumulação (ver acima).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida e tolerância local
A administração tópica repetida de tacrolímus pomada ou do veículo da pomada em ratos, coelhos e porcos-anões, foi associada a alterações dérmicas ligeiras, como eritema, edema e pápulas.
O tratamento tópico a longo prazo de ratos com tacrolímus levou à toxicidade sistémica, incluindo alterações de rins, pâncreas, olhos e sistema nervoso. As mudanças foram causadas por alta exposição sistémica dos roedores, resultantes de alta absorção transdérmica de tacrolímus. O ganho de peso corporal ligeiramente inferior das fêmeas, foi a única alteração sistémica observada nos porcos-anões, com concentrações elevadas de pomada (3%).
Os coelhos mostraram-se especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolímus, sendo observados efeitos cardiotóxicos reversíveis.
Mutagenicidade
Ensaios in vitro e in vivo não foram indicadores de potencial genotóxico para o tacrolímus.

Carcinogenicidade
Estudos de carcinogenicidade sistémica em ratos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram potencial carcinogénico para o tacrolímus.
Num estudo de carcinogenicidade dérmica, de 24 meses, realizado em ratinhos, com pomada a 0,1%, não foi observado qualquer tumor de pele. No mesmo estudo, foi detetada uma maior incidência de linfoma em associação com a alta exposição sistémica.
Num estudo de fotocarcinogenicidade, ratos albinos sem pelo foram tratados cronicamente com pomada de tacrolímus e radiação UV. Os animais tratados com tacrolímus pomada mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento de tumores cutâneos (carcinoma de células escamosas) e aumento do número de tumores. Não está claro se o efeito do tacrolímus é devido à imunossupressão sistémica ou a um efeito local. O risco para os seres humanos não pode ser completamente descartado, já que o potencial de imunossupressão local com o uso prolongado da pomada de tacrolímus é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva
Observou-se toxicidade embrio/fetal em ratos e coelhos, mas apenas em doses capazes de provocar toxicidade significativa nas progenitoras. Nos ratos machos, em doses subcutâneas elevadas de tacrolímus notou-se uma redução da espermatogénese

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Vaselina branca
Parafina, líquida
Carbonato de propileno
Cera de abelha, branca
Parafina, dura

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Tubo fechado: 2 anos
Após a primeira abertura: 90 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tubo laminado de alumínio com revestimento interior de polietileno de baixa densidade, provido com tampa de rosca em polipropileno branco.

Tamanho das embalagens: 10 g, 30 g e 60 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IFC Skincare Portugal – Produtos Dermatológicos, Unipessoal, Lda.
Rua Tomás da Fonseca,
Torre A, 3º C-D
1600-209 Lisboa, Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo: 5846068 – Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g Pomada; tubo de 10 g
Nº Registo: 5846076 – Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g Pomada; tubo de 30 g
Nº Registo: 5846100 – Tacrolímus Cantabria 0,3 mg/g Pomada; tubo de 60 g
Nº Registo: 5750575– Tacrolímus Cantabria 1 mg/g Pomada; tubo de 10 g
Nº Registo: 5750609– Tacrolímus Cantabria 1 mg/g Pomada; tubo de 30 g
Nº Registo: 5750617– Tacrolímus Cantabria 1 mg/g Pomada; tubo de 60 g

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2026