

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,03% pommade

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 g de Protopy 0,03% pommade contient 0,3 mg de tacrolimus exprimé en tacrolimus monohydrate (0,03%).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Pommade

Pommade blanche à légèrement jaunâtre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Protopy doit être instauré par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Le traitement doit être intermittent et non continu.

Appliquer Protopy pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter. Protopy pommade peut être appliqué sur toutes parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif (voir rubrique 4.4).

Chaque zone affectée sera traitée par Protopy jusqu'à la disparition des lésions, puis le traitement sera arrêté. Habituellement une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé. Protopy peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Protopy ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

#### Utilisation chez l'enfant (2 ans et plus)

Le traitement doit être débuté deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. La fréquence des applications doit ensuite être réduite à une par jour jusqu'à guérison des lésions (voir rubrique 4.4).

#### Utilisation chez l'adulte (16 ans et plus)

Protopy est disponible dans deux dosages, Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade. Le traitement doit être débuté avec Protopy 0,1% deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des

lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopy 0,1% deux fois par jour doit être redémarré. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer au dosage plus faible, Protopy 0,03% pommade, si l'état clinique le permet.

#### Utilisation chez le sujet âgé (65 ans et plus)

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, l'expérience clinique dans cette population n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique.

L'impact de la réduction progressive des doses sur la fréquence des récurrences n'est pas connu compte tenu de l'arrêt brutal du traitement au cours des essais cliniques.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux macrolides en général, au tacrolimus ou à l'un des excipients.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Protopy ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.

L'effet du traitement par Protopy pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas encore été établi, et ceci doit être pris en compte lors de la prescription à cette tranche d'âge (voir rubrique 4.1).

Pendant toute la durée du traitement par Protopy, il convient de réduire l'exposition de la peau au soleil, et d'éviter l'exposition aux ultraviolets (UV) en solarium, ainsi qu'aux UVB ou UVA en association avec des psoralènes (PUVA-thérapie) (voir rubrique 5.3). Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être recommandées par le médecin traitant, comme la minimisation du temps passé au soleil, l'utilisation d'écrans solaires et la protection de la peau par des vêtements. Protopy pommade ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses.

Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullissantes sur la même zone que Protopy pommade. L'usage concomitant d'autres produits topiques n'a pas été évalué. Il n'existe pas de données sur l'utilisation simultanée par voie générale de stéroïdes ou de produits immunosuppresseurs.

L'efficacité et la tolérance de Protopy pommade n'ont pas été évaluées au cours du traitement d'une dermatite atopique présentant des signes cliniques d'infection. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopy pommade. Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles. Le traitement par Protopy peut être associé à un risque accru d'infections à herpès virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpès simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi). En présence de ces infections, le rapport bénéfice / risque du traitement par Protopy doit être évalué.

A long terme (c'est-à-dire après des années), le risque éventuel d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu (voir rubrique 5.1).

Protopy contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez des patients traités par le tacrolimus pommade, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopy, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.

De rares cas (0,8 %) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas était liée à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Les patients transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs (par exemple, le tacrolimus par voie générale) présentent un risque accru de développer des lymphomes : en conséquence, les patients traités par Protopy et qui développeraient une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à disparition complète de la lymphadénopathie. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopy devra être envisagé.

Eviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact accidentel, essuyer et rincer la zone à l'eau soigneusement.

Aucune étude clinique sur l'utilisation de Protopy pommade sous occlusion n'a été menée. L'utilisation de pansements occlusifs n'est donc pas recommandée.

Comme pour tout autre médicament topique, les patients doivent se laver les mains après l'application de la pommade, sauf si les mains sont à traiter.

Le tacrolimus est largement métabolisé par le foie et bien que les concentrations sanguines soient faibles après traitement topique, la pommade devra être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de Protopy pommade chez des patients atteints d'anomalies congénitales de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation permanente d'absorption systémique du tacrolimus. La tolérance de Protopy pommade n'a pas été établie chez des patients présentant une érythrodermie généralisée.

Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopy sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants (voir rubrique 4.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments topiques n'a été réalisée avec Protopy pommade.

Le tacrolimus n'étant pas métabolisé par la peau, il n'y a pas de risque d'interaction percutanée qui pourrait affecter le métabolisme du tacrolimus.

Le tacrolimus circulant est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) au niveau hépatique. Après application cutanée de tacrolimus en pommade, l'exposition systémique est faible (< 1,0 ng/ml) et peu susceptible d'être affectée par l'utilisation concomitante de substances inhibitrices du CYP3A4. Toutefois, d'éventuelles interactions médicamenteuses ne peuvent être écartées, et l'administration systémique concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, itraconazole, kétoconazole et diltiazem) chez des patients présentant une maladie généralisée et/ou érythrodermique devra être prudente.

Les interactions potentielles entre les vaccinations et l'application de Protopy pommade n'ont pas été évaluées. En raison du risque potentiel d'échec de la vaccination, celle-ci devra être réalisée avant le début du traitement, ou en respectant un délai de 14 jours après la dernière application de Protopy. Dans le cas de vaccins vivant atténués, ce délai sera étendu à 28 jours, ou l'utilisation d'autres types de vaccins devra être envisagée.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de tacrolimus pommade chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsqu'il est administré par voie systémique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Protopy pommade ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Les informations disponibles chez l'homme montrent qu'après administration systémique, le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Bien que l'absorption systémique de tacrolimus soit limitée après application de tacrolimus pommade, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement avec Protopy pommade.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Protopy pommade est administré par voie topique et des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont peu probables.

#### **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques, environ 50% des patients ont présenté des irritations cutanées au site d'application. Sensation de brûlure et prurit ont été très fréquents, habituellement de sévérité légère à modérée et régressant dans la semaine suivant le début du traitement. Une irritation cutanée à type d'érythème a fréquemment été observée. Sensation de chaleur, douleur, paresthésie et éruption au site d'application ont également été fréquemment observées. Des intolérances à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée) ont été rapportées fréquemment. Les patients traités peuvent présenter un risque accru de folliculite, d'acné et d'infections à herpès virus.

Les effets indésirables probablement imputables au traitement sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10) et peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : Brûlure au site d'application, prurit au site d'application  
Fréquents : Chaleur au site d'application, érythème au site d'application, douleur au site d'application, irritation au site d'application, paresthésie au site d'application, éruption au site d'application

##### Infections et infestations

Fréquents : Infections à herpès virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpes simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi)

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Folliculite, prurit  
Peu fréquents : Acné

##### Affections du système nerveux

Fréquents : Paresthésies et dysesthésies (hyperesthésie, sensation de brûlure)

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : Intolérance à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation :  
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rosacée

Après la mise sur le marché : des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés ou d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés, ont été rapportés chez des patients utilisant du tacrolimus pommade (voir rubrique 4.4).

## 4.9 Surdosage

Un surdosage suite à une application cutanée est peu probable.

En cas d'ingestion, une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique serait appropriée. Compte tenu de la nature des excipients, le lavage gastrique ou les vomissements provoqués ne sont pas recommandés.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments dermatologiques, code ATC: D11AX14

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action du tacrolimus dans la dermatite atopique n'est pas complètement élucidé. Bien que les mécanismes d'action décrits ci-dessous aient été observés, leur signification clinique dans la dermatite atopique n'est pas connue.

Par sa liaison à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), le tacrolimus inhibe les signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse des IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, sur les cellules de Langerhans isolées à partir de peau humaine saine, le tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles.

Chez l'animal, dans des modèles expérimentaux et spontanés de dermatites comparables aux dermatites atopiques de l'homme, le tacrolimus pommade supprime les réactions inflammatoires. Le tacrolimus n'a pas entraîné de réduction de l'épaisseur de la peau, ni d'atrophie cutanée chez l'animal. Chez les patients atteints de dermatite atopique, l'amélioration des lésions cutanées au cours du traitement par le tacrolimus pommade était associée à une réduction de l'expression des récepteurs Fc des cellules de Langerhans, et à une réduction de leur activité d'hyperstimulation des lymphocytes T. Le tacrolimus pommade ne modifie pas la synthèse du collagène chez l'homme.

#### Résultats des études cliniques

L'efficacité et la tolérance de Protopy ont été évaluées chez plus de 13 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phase I à III. Des données provenant de quatre essais principaux sont présentées ci-après.

Dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, de six mois, le tacrolimus pommade à 0,1% a été administré deux fois par jour à des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et comparé à un traitement à base de dermocorticoïdes (butyrate d'hydrocortisone à 0,1% sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1% sur le visage et le cou). Le critère principal était le taux de réponse à 3 mois, défini par la proportion de patients présentant au moins 60% d'amélioration du score mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) entre l'état initial et 3 mois. Le taux de réponse dans le groupe tacrolimus 0,1% (71,6%) a été significativement supérieur à celui du groupe recevant un traitement à base de dermocorticoïdes (50,8% ;  $p < 0,001$  ; Tableau 1). Les taux de réponses à 6 mois ont été comparables aux résultats à 3 mois.

Tableau 1 Efficacité à 3 mois

	Traitement à base de dermocorticoïdes§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Taux de réponse $\geq$ 60% d'amélioration du score mEASI (Critère principal)§§	50,8%	71,6%
Amélioration $\geq$ 90% selon l'évaluation globale du médecin	28,5%	47,7%

§ Traitement à base de dermocorticoïdes = butyrate d'hydrocortisone à 0,1% sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1% sur le visage et le cou

§§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

L'incidence et la nature de la plupart des événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes. Brûlures cutanées, herpès simplex, intolérance à l'alcool (rougeur du visage ou sensibilité cutanée accrue après consommation de boisson alcoolisée), picotements cutanés, hyperesthésie, acné et dermatite fongique sont apparus plus fréquemment dans le groupe tacrolimus. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans le deuxième essai, des enfants âgés de 2 à 15 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère ont été traités deux fois par jour pendant trois semaines avec du tacrolimus pommade à 0,03%, du tacrolimus pommade à 0,1% ou de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1%. Le critère principal était l'aire sous la courbe (AUC) du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à la valeur initiale pondérée sur la période de traitement. Les résultats de cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, ont montré que le tacrolimus pommade à 0,03% et à 0,1% sont significativement plus efficaces ( $p < 0,001$  pour les deux dosages) que l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% (Tableau 2).

Tableau 2 Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Médiane des AUC moyennes du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à l'état initial (Critère principal)§	64,0%	44,8%	39,8%
Amélioration $\geq 90\%$ selon l'évaluation globale du médecin	15,7%	38,5%	48,4%

§ valeurs les plus basses = amélioration la plus importante

L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Le prurit a diminué au cours du temps dans les groupes tacrolimus mais pas dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

L'objectif de la troisième étude, multicentrique, randomisée, en double aveugle, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tacrolimus pommade à 0,03% appliqué une ou deux fois par jour comparativement à l'administration deux fois par jour d'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% chez des enfants atteints de dermatite atopique modérée à sévère. La durée du traitement était de trois semaines.

Tableau 3 Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1% deux fois par jour (N=207)	Tacrolimus 0,03% une fois par jour (N=207)	Tacrolimus 0,03% deux fois par jour (N=210)
Pourcentage médian de diminution du score mEASI (Critère principal)§	47,2%	70,0%	78,7%
Amélioration $\geq 90\%$ selon l'évaluation globale du médecin	13,6%	27,8%	36,7%

§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

Le critère principal était défini comme le pourcentage de diminution du score mEASI entre l'état initial et la fin du traitement. Une amélioration supérieure a été démontrée de façon statistiquement significative pour le tacrolimus pommade à 0,03%, appliqué une et deux fois par jour comparativement à l'acétate d'hydrocortisone deux fois par jour ( $p < 0,001$  pour les deux dosages). Tacrolimus pommade 0,03% appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour (Tableau 3). L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans la quatrième étude, environ 800 patients (âge  $\geq 2$  ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1% de façon intermittente ou continue, au cours d'une étude ouverte de tolérance à long terme conduite pendant quatre ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. D'après les modifications par rapport à l'état initial du score EASI et de la surface corporelle atteinte, la dermatite atopique des patients a été améliorée lors de tous les contrôles successifs, indépendamment de leur âge. De plus, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité pendant la durée de l'étude. Chez tous les patients, l'incidence globale des effets indésirables a eu tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, et ceci indépendamment de l'âge. Les trois événements indésirables les plus rapportés ont été des symptômes grippaux (rhume, rhume banal, grippe, infections respiratoires hautes, etc.), un prurit et des brûlures cutanées. Dans cette étude à long terme, aucun événement indésirable non rapporté précédemment dans des études plus courtes et/ou antérieures n'a été observé.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données cliniques ont montré qu'après application cutanée de tacrolimus, l'exposition systémique est faible et, lorsqu'elle est mesurable, transitoire.

### Absorption

Chez les sujets sains, après application topique unique ou répétée de tacrolimus pommade, les taux systémiques ont été faibles voire nuls.

Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1%), et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par tacrolimus pommade (0,03%), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/ml. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/ml ont été transitoires. Plus la surface de peau traitée augmente, plus l'exposition systémique augmente. Toutefois, l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus décroissent tous deux au fur et à mesure de la disparition des lésions cutanées. Chez l'adulte et l'enfant avec environ 50% de la surface corporelle traitée, l'exposition systémique (c'est-à-dire l'AUC) au tacrolimus de Protopy est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

Aucune accumulation systémique n'a été notée chez des patients (adultes et enfants) traités par tacrolimus pommade de façon prolongée (jusqu'à un an).

### Distribution

Compte tenu de la faible exposition systémique après application de tacrolimus pommade, il n'est pas considéré que la forte fixation du tacrolimus aux protéines plasmatiques ( $> 98,8\%$ ) ait une conséquence clinique.

Après application topique de tacrolimus pommade, le tacrolimus est sélectivement distribué dans la peau avec un passage minimum dans la circulation générale.

### Métabolisme

Le métabolisme du tacrolimus par la peau n'est pas détectable. Le tacrolimus systémique disponible est fortement métabolisé dans le foie par le CYP3A4.



### Elimination

Après administration intraveineuse, la clairance moyenne totale du tacrolimus est faible, en moyenne, 2,25 l/h environ. La clairance hépatique du tacrolimus systémique disponible peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ou chez les patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Après applications topiques répétées de la pommade, la demi-vie moyenne du tacrolimus est estimée à 75 heures chez l'adulte et 65 heures chez l'enfant.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### Toxicité subaiguë/chronique et tolérance locale

L'application cutanée répétée de tacrolimus pommade ou de l'excipient chez le rat, le lapin et le cochon nain a entraîné de faibles réactions cutanées telles que érythème, œdème et papules.

Chez le rat le traitement à long terme avec tacrolimus pommade a conduit à une toxicité systémique avec des effets délétères sur les reins, le pancréas, les yeux et le système nerveux. Chez les rongeurs une forte exposition systémique liée à une importante absorption transdermique du tacrolimus a été mise en cause dans les effets observés. Chez le cochon nain, le seul effet systémique observé a été une faible diminution du gain de poids chez les femelles après application de fortes concentrations de tacrolimus pommade (3%).

Le lapin s'est montré une espèce particulièrement sensible à l'administration intraveineuse de tacrolimus, des effets cardiotoxiques réversibles ayant été observés.

#### Mutagenicité

Aucun potentiel mutagène n'a été relevé suite aux études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec le tacrolimus.

#### Carcinogénicité

Aucun signe de potentialité carcinogène du tacrolimus n'a été observé lors des études de carcinogénicité (souris : 18 mois, rat : 24 mois).

Au cours d'une étude de carcinogénicité par voie topique de 24 mois réalisée chez des souris avec une pommade à 0,1%, aucune tumeur cutanée n'a été observée. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des lymphomes, liée à une forte exposition systémique, a été notée.

Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos nudes ont été traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV. Les animaux traités par le tacrolimus pommade ont montré une réduction statistiquement significative du délai d'apparition de tumeur cutanée (épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

#### Reproduction

Une toxicité embryofœtale a été observée chez le rat et le lapin mais seulement à des doses entraînant une toxicité maternelle significative. Une altération fonctionnelle des spermatozoïdes a été observée chez les rats mâles à de fortes doses sous-cutanées de tacrolimus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Vaseline blanche  
Paraffine liquide  
Carbonate de propylène  
Cire d'abeille blanche  
Paraffine solide

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Tube laminé avec revêtement intérieur en polyéthylène basse densité fermé par un bouchon à vis en polypropylène blanc.

Taille des tubes : 10 g, 30 g et 60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/001

EU/1/02/202/002

EU/1/02/202/005

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28/02/2002

Date de renouvellement : 20/11/2006

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,1% pommade

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 g de Protopy 0,1% pommade contient 1,0 mg de tacrolimus exprimé en tacrolimus monohydrate (0,1%).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Pommade

Pommade blanche à légèrement jaunâtre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Protopy doit être instauré par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Le traitement doit être intermittent et non continu.

Appliquer Protopy pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter. Protopy pommade peut être appliqué sur toutes parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif (voir rubrique 4.4).

Chaque zone affectée sera traitée par Protopy jusqu'à la disparition des lésions, puis le traitement sera arrêté. Habituellement une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé. Protopy peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Protopy ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

#### Utilisation chez l'adulte (16 ans et plus)

Protopy est disponible dans deux dosages, Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade. Le traitement doit être débuté avec Protopy 0,1% deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopy 0,1% deux fois par jour doit être redémarré. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer au dosage plus faible, Protopy 0,03% pommade, si l'état clinique le permet.

#### Utilisation chez le sujet âgé (65 ans et plus)

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, l'expérience clinique dans cette population n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique.

L'impact de la réduction progressive des doses sur la fréquence des récurrences n'est pas connu compte tenu de l'arrêt brutal du traitement au cours des essais cliniques.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux macrolides en général, au tacrolimus ou à l'un des excipients.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Protopy ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.

Pendant toute la durée du traitement par Protopy, il convient de réduire l'exposition de la peau au soleil, et d'éviter l'exposition aux ultraviolets (UV) en solarium, ainsi qu'aux UVB ou UVA en association avec des psoralènes (PUVA-thérapie) (voir rubrique 5.3). Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être recommandées par le médecin traitant, comme la minimisation du temps passé au soleil, l'utilisation d'écrans solaires et la protection de la peau par des vêtements. Protopy pommade ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses.

Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullissantes sur la même zone que Protopy pommade. L'usage concomitant d'autres produits topiques n'a pas été évalué. Il n'existe pas de données sur l'utilisation simultanée par voie générale de stéroïdes ou de produits immunosuppresseurs.

L'efficacité et la tolérance de Protopy pommade n'ont pas été évaluées au cours du traitement d'une dermatite atopique présentant des signes cliniques d'infection. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopy pommade. Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles. Le traitement par Protopy peut être associé à un risque accru d'infections à herpès virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpès simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi). En présence de ces infections, le rapport bénéfice / risque du traitement par Protopy doit être évalué.

A long terme (c'est-à-dire après des années), le risque éventuel d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu (voir rubrique 5.1).

Protopy contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez des patients traités par le tacrolimus pommade, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopy, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.

De rares cas (0,8 %) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas était liée à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Les patients transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs (par exemple, le tacrolimus par voie générale) présentent un risque accru de développer des lymphomes : en conséquence, les patients traités par Protopy et qui développeraient une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à disparition complète de la lymphadénopathie. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopy devra être envisagé.

Eviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact accidentel, essuyer et rincer la zone à l'eau soigneusement.

Aucune étude clinique sur l'utilisation de Protopy pommade sous occlusion n'a été menée. L'utilisation de pansements occlusifs n'est donc pas recommandée.

Comme pour tout autre médicament topique, les patients doivent se laver les mains après l'application de la pommade, sauf si les mains sont à traiter.

Le tacrolimus est largement métabolisé par le foie et bien que les concentrations sanguines soient faibles après traitement topique, la pommade devra être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de Protopy pommade chez des patients atteints d'anomalies congénitales de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation permanente d'absorption systémique du tacrolimus. La tolérance de Protopy pommade n'a pas été établie chez des patients présentant une érythrodermie généralisée.

Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopy sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants (voir rubrique 4.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments topiques n'a été réalisée avec Protopy pommade.

Le tacrolimus n'étant pas métabolisé par la peau, il n'y a pas de risque d'interaction percutanée qui pourrait affecter le métabolisme du tacrolimus.

Le tacrolimus circulant est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) au niveau hépatique. Après application cutanée de tacrolimus en pommade, l'exposition systémique est faible (< 1,0 ng/ml) et peu susceptible d'être affectée par l'utilisation concomitante de substances inhibitrices du CYP3A4. Toutefois, d'éventuelles interactions médicamenteuses ne peuvent être écartées, et l'administration systémique concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, itraconazole, kétoconazole et diltiazem) chez des patients présentant une maladie généralisée et/ou érythrodermique devra être prudente.

Les interactions potentielles entre les vaccinations et l'application de Protopy pommade n'ont pas été évaluées. En raison du risque potentiel d'échec de la vaccination, celle-ci devra être réalisée avant le début du traitement, ou en respectant un délai de 14 jours après la dernière application de Protopy. Dans le cas de vaccins vivant atténués, ce délai sera étendu à 28 jours, ou l'utilisation d'autres types de vaccins devra être envisagée.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de tacrolimus pommade chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsqu'il est administré par voie systémique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Protopy pommade ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Les informations disponibles chez l'homme montrent qu'après administration systémique, le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Bien que l'absorption systémique de tacrolimus soit limitée après application de tacrolimus pommade, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement avec Protopy pommade.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Protopy pommade est administré par voie topique et des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont peu probables.

#### 4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques, environ 50% des patients ont présenté des irritations cutanées au site d'application. Sensation de brûlure et prurit ont été très fréquents, habituellement de sévérité légère à modérée et régressant dans la semaine suivant le début du traitement. Une irritation cutanée à type d'érythème a fréquemment été observée. Sensation de chaleur, douleur, paresthésie et éruption au site d'application ont également été fréquemment observées. Des intolérances à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée) ont été rapportées fréquemment. Les patients traités peuvent présenter un risque accru de folliculite, d'acné et d'infections à herpès virus.

Les effets indésirables probablement imputables au traitement sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10) et peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : Brûlure au site d'application, prurit au site d'application

Fréquents : Chaleur au site d'application, érythème au site d'application, douleur au site d'application, irritation au site d'application, paresthésie au site d'application, éruption au site d'application

##### Infections et infestations

Fréquents : Infections à herpès virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpes simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi)

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Folliculite, prurit

Peu fréquents : Acné

##### Affections du système nerveux

Fréquents : Paresthésies et dysesthésies (hyperesthésie, sensation de brûlure)

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : Intolérance à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rosacée

Après la mise sur le marché : des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés ou d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés, ont été rapportées chez des patients utilisant du tacrolimus pommade (voir rubrique 4.4).

#### 4.9 Surdosage

Un surdosage suite à une application cutanée est peu probable.

En cas d'ingestion, une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique serait appropriée. Compte tenu de la nature des excipients, le lavage gastrique ou les vomissements provoqués ne sont pas recommandés.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments dermatologiques, code ATC: D11AX14

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action du tacrolimus dans la dermatite atopique n'est pas complètement élucidé. Bien que les mécanismes d'action décrits ci-dessous aient été observés, leur signification clinique dans la dermatite atopique n'est pas connue.

Par sa liaison à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), le tacrolimus inhibe les signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse des IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, sur les cellules de Langerhans isolées à partir de peau humaine saine, le tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles.

Chez l'animal, dans des modèles expérimentaux et spontanés de dermatites comparables aux dermatites atopiques de l'homme, le tacrolimus pommade supprime les réactions inflammatoires. Le tacrolimus n'a pas entraîné de réduction de l'épaisseur de la peau, ni d'atrophie cutanée chez l'animal. Chez les patients atteints de dermatite atopique, l'amélioration des lésions cutanées au cours du traitement par le tacrolimus pommade était associée à une réduction de l'expression des récepteurs Fc des cellules de Langerhans, et à une réduction de leur activité d'hyperstimulation des lymphocytes T. Le tacrolimus pommade ne modifie pas la synthèse du collagène chez l'homme.

#### Résultats des études cliniques

L'efficacité et la tolérance de Protopy ont été évaluées chez plus de 13 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phase I à III. Des données provenant de quatre essais principaux sont présentées ci-après.

Dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, de six mois, le tacrolimus pommade à 0,1% a été administré deux fois par jour à des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et comparé à un traitement à base de dermocorticoïdes (butyrate d'hydrocortisone à 0,1% sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1% sur le visage et le cou). Le critère principal était le taux de réponse à 3 mois, défini par la proportion de patients présentant au moins 60% d'amélioration du score mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) entre l'état initial et 3 mois. Le taux de réponse dans le groupe tacrolimus 0,1% (71,6%) a été significativement supérieur à celui du groupe recevant un traitement à base de dermocorticoïdes (50,8% ;  $p < 0,001$  ; Tableau 1). Les taux de réponses à 6 mois ont été comparables aux résultats à 3 mois.

Tableau 1 Efficacité à 3 mois

	Traitement à base de dermocorticoïdes§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Taux de réponse $\geq$ 60% d'amélioration du score mEASI (Critère principal)§§	50,8%	71,6%
Amélioration $\geq$ 90% selon l'évaluation globale du médecin	28,5%	47,7%

§ Traitement à base de dermocorticoïdes = butyrate d'hydrocortisone à 0,1% sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1% sur le visage et le cou

§§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

L'incidence et la nature de la plupart des événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes. Brûlures cutanées, herpès simplex, intolérance à l'alcool (rougeur du visage ou sensibilité cutanée accrue après consommation de boisson alcoolisée), picotements cutanés, hyperesthésie, acné et dermatite fongique sont apparus plus fréquemment dans le groupe tacrolimus. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans le deuxième essai, des enfants âgés de 2 à 15 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère ont été traités deux fois par jour pendant trois semaines avec du tacrolimus pommade à 0,03%, du tacrolimus pommade à 0,1% ou de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1%. Le critère principal était l'aire sous la courbe (AUC) du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à la valeur initiale pondérée sur la période de traitement. Les résultats de cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, ont montré que le tacrolimus pommade à 0,03% et à 0,1% sont significativement plus efficaces ( $p < 0,001$  pour les deux dosages) que l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% (Tableau 2).

Tableau 2 Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Médiane des AUC moyennes du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à l'état initial (Critère principal)§	64,0%	44,8%	39,8%
Amélioration $\geq 90\%$ selon l'évaluation globale du médecin	15,7%	38,5%	48,4%

§ valeurs les plus basses = amélioration la plus importante

L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Le prurit a diminué au cours du temps dans les groupes tacrolimus mais pas dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

L'objectif de la troisième étude, multicentrique, randomisée, en double aveugle, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tacrolimus pommade à 0,03% appliqué une ou deux fois par jour comparativement à l'administration deux fois par jour d'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% chez des enfants atteints de dermatite atopique modérée à sévère. La durée du traitement était de trois semaines.

Tableau 3 Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1% deux fois par jour (N=207)	Tacrolimus 0,03% une fois par jour (N=207)	Tacrolimus 0,03% deux fois par jour (N=210)
Pourcentage médian de diminution du score mEASI (Critère principal)§	47,2%	70,0%	78,7%
Amélioration $\geq 90\%$ selon l'évaluation globale du médecin	13,6%	27,8%	36,7%

§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

Le critère principal était défini comme le pourcentage de diminution du score mEASI entre l'état initial et la fin du traitement. Une amélioration supérieure a été démontrée de façon statistiquement significative pour le tacrolimus pommade à 0,03%, appliqué une et deux fois par jour comparativement à l'acétate d'hydrocortisone deux fois par jour ( $p < 0,001$  pour les deux dosages). Tacrolimus pommade 0,03% appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour (Tableau 3). L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.



Dans la quatrième étude, environ 800 patients (âge  $\geq 2$  ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1% de façon intermittente ou continue, au cours d'une étude ouverte de tolérance à long terme conduite pendant quatre ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. D'après les modifications par rapport à l'état initial du score EASI et de la surface corporelle atteinte, la dermatite atopique des patients a été améliorée lors de tous les contrôles successifs, indépendamment de leur âge. De plus, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité pendant la durée de l'étude. Chez tous les patients, l'incidence globale des effets indésirables a eu tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, et ceci indépendamment de l'âge. Les trois événements indésirables les plus rapportés ont été des symptômes grippaux (rhume, rhume banal, grippe, infections respiratoires hautes, etc.), un prurit et des brûlures cutanées. Dans cette étude à long terme, aucun événement indésirable non rapporté précédemment dans des études plus courtes et/ou antérieures n'a été observé.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données cliniques ont montré qu'après application cutanée de tacrolimus, l'exposition systémique est faible et, lorsqu'elle est mesurable, transitoire.

### Absorption

Chez les sujets sains, après application topique unique ou répétée de tacrolimus pommade, les taux systémiques ont été faibles voire nuls.

Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1%), et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par tacrolimus pommade (0,03%), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/ml. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/ml ont été transitoires. Plus la surface de peau traitée augmente, plus l'exposition systémique augmente. Toutefois, l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus décroissent tous deux au fur et à mesure de la disparition des lésions cutanées. Chez l'adulte et l'enfant avec environ 50% de la surface corporelle traitée, l'exposition systémique (c'est-à-dire l'AUC) au tacrolimus de Protopic est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

Aucune accumulation systémique n'a été notée chez des patients (adultes et enfants) traités par tacrolimus pommade de façon prolongée (jusqu'à un an).

### Distribution

Compte tenu de la faible exposition systémique après application de tacrolimus pommade, il n'est pas considéré que la forte fixation du tacrolimus aux protéines plasmatiques (> 98,8%) ait une conséquence clinique.

Après application topique de tacrolimus pommade, le tacrolimus est sélectivement distribué dans la peau avec un passage minimum dans la circulation générale.

### Métabolisme

Le métabolisme du tacrolimus par la peau n'est pas détectable. Le tacrolimus systémique disponible est fortement métabolisé dans le foie par le CYP3A4.

### Elimination

Après administration intraveineuse, la clairance moyenne totale du tacrolimus est faible, en moyenne, 2,25 l/h environ. La clairance hépatique du tacrolimus systémique disponible peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ou chez les patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Après applications topiques répétées de la pommade, la demi-vie moyenne du tacrolimus est estimée à 75 heures chez l'adulte et 65 heures chez l'enfant.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

#### Toxicité subaiguë/chronique et tolérance locale

L'application cutanée répétée de tacrolimus pommade ou de l'excipient chez le rat, le lapin et le cochon nain a entraîné de faibles réactions cutanées telles que érythème, œdème et papules. Chez le rat le traitement à long terme avec tacrolimus pommade a conduit à une toxicité systémique avec des effets délétères sur les reins, le pancréas, les yeux et le système nerveux. Chez les rongeurs une forte exposition systémique liée à une importante absorption transdermique du tacrolimus a été mise en cause dans les effets observés. Chez le cochon nain, le seul effet systémique observé a été une faible diminution du gain de poids chez les femelles après application de fortes concentrations de tacrolimus pommade (3%).

Le lapin s'est montré une espèce particulièrement sensible à l'administration intraveineuse de tacrolimus, des effets cardiotoxiques réversibles ayant été observés.

#### Mutagénicité

Aucun potentiel mutagène n'a été relevé suite aux études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec le tacrolimus.

#### Carcinogénicité

Aucun signe de potentialité carcinogène du tacrolimus n'a été observé lors des études de carcinogénicité (souris : 18 mois, rat : 24 mois).

Au cours d'une étude de carcinogénicité par voie topique de 24 mois réalisée chez des souris avec une pommade à 0,1%, aucune tumeur cutanée n'a été observée. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des lymphomes, liée à une forte exposition systémique, a été notée.

Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos nudes ont été traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV. Les animaux traités par le tacrolimus pommade ont montré une réduction statistiquement significative du délai d'apparition de tumeur cutanée (épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

#### Reproduction

Une toxicité embryo/fœtale a été observée chez le rat et le lapin mais seulement à des doses entraînant une toxicité maternelle significative. Une altération fonctionnelle des spermatozoïdes a été observée chez les rats mâles à de fortes doses sous-cutanées de tacrolimus.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche  
Paraffine liquide  
Carbonate de propylène  
Cire d'abeille blanche  
Paraffine solide

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Tube laminé avec revêtement intérieur en polyéthylène basse densité fermé par un bouchon à vis en polypropylène blanc.

Taille des tubes : 10 g, 30 g et 60 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28/02/2002

Date de renouvellement : 20/11/2006

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Astellas Ireland Co. Ltd.,  
Killorglin,  
Co. Kerry,  
Irlande

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**PROTOPY 0,03% POMMADE (ETUI DE 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,03% Pommade  
Tacrolimus monohydrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 g de pommade contient : 0,3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate),

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pommade

10 g  
30 g  
60 g

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.



**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

**12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/005 10 g  
EU/1/02/202/001 30 g  
EU/1/02/202/002 60 g

**13. NUMERO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Protopy 0.03%

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**PROTOPY 0,03% POMMADE (TUBE DE 10 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Protopy 0,03% Pommade  
Tacrolimus monohydrate  
Voie cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot : {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

10 g

**6. AUTRES**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

EU/1/02/202/005

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**PROTOPY 0,03% POMMADE (TUBE DE 30 g, 60 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,03% Pommade  
Tacrolimus monohydrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 g de pommade contient : 0,3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate),

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pommade

30 g

60 g

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

**12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/001 30 g  
EU/1/02/202/002 60 g

**13. NUMERO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**PROTOPY 0,1% POMMADE (ETUI DE 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,1% Pommade  
Tacrolimus monohydrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 g de pommade contient : 1,0 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate),

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pommade

10 g  
30 g  
60 g

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

**12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/006 10 g  
EU/1/02/202/003 30 g  
EU/1/02/202/004 60 g

**13. NUMERO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Protopy 0.1%

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**PROTOPY 0,1% POMMADE (TUBE DE 10 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Protopy 0,1% Pommade  
Tacrolimus monohydrate  
Voie cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot : {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

10 g

**6. AUTRES**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

EU/1/02/202/006

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**PROTOPY 0,1% POMMADE (TUBE DE 30 g, 60 g)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Protopy 0,1% Pommade  
Tacrolimus monohydrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 g de pommade contient : 1,0 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate),

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pommade

30 g

60 g

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.



**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Allemagne

**12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/202/003 30 g  
EU/1/02/202/004 60 g

**13. NUMERO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Protopy 0,03% Pommade** Tacrolimus monohydrate

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Protopy et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopy
3. Comment utiliser Protopy
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Protopy
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE PROTOPY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

La substance active de Protopy, le tacrolimus monohydrate, est un agent immunomodulateur.

Protopy 0,03% pommade est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (eczéma) chez l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes, et chez l'enfant (2 ans et plus) qui n'ont pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes. Dans la dermatite atopique, une réaction excessive du système immunitaire de la peau provoque une inflammation (démangeaisons, rougeur, sécheresse) au niveau de la peau. Protopy soulage l'inflammation de la peau et les démangeaisons en modifiant la réaction immunitaire anormale.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PROTOPY**

##### **N'utilisez jamais Protopy**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans Protopy ou aux antibiotiques macrolides (par exemple l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine).

##### **Faites attention avec Protopy**

- Protopy pommade n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âges. Consultez votre médecin.
- L'effet du traitement par Protopy pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas été établi.
- La sécurité d'utilisation de Protopy pendant une longue période n'est pas connue. Un très petit nombre de personnes qui ont utilisé Protopy pommade ont eu des affections malignes (par exemple, lésions cutanées ou lymphomes). Cependant, un lien avec le traitement par Protopy pommade n'a pas été montré.
- Si vous avez des lésions infectées. Ne pas appliquer la pommade sur des lésions infectées.
- Si vous êtes insuffisant hépatique. Parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Protopy.

- Veuillez également informer votre médecin avant d'utiliser Protopy si vous avez une affection cutanée maligne (tumeur) ou si vous avez un système immunitaire affaibli (immunodépression) quelle qu'en soit la cause.
- Si vous avez une maladie héréditaire de la barrière cutanée comme le syndrome de Netherton ou si vous souffrez d'érythrodermie généralisée (rougeur inflammatoire et desquamation généralisée). Parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Protopy.
- Vous devez informer votre médecin si, à l'instauration du traitement, vous avez des ganglions gonflés. Si vous observez un gonflement de vos ganglions pendant le traitement par Protopy, consultez votre médecin.
- Avant une vaccination, prévenez votre médecin que vous utilisez Protopy. Les vaccinations ne doivent pas être réalisées pendant le traitement, et doivent respecter un certain délai après l'arrêt du traitement par Protopy. Pour les vaccins vivants atténués (par exemple rougeole, oreillons, rubéole ou polio oral), ce délai doit être de 28 jours; pour les vaccins inactivés (par exemple tétanos, diphtérie, coqueluche ou grippe), ce délai doit être de 14 jours.
- Evitez toute exposition prolongée de la peau au soleil ou aux UV artificiels (comme les solariums). Si vous sortez après l'application de Protopy, utilisez un écran solaire et portez des vêtements lâches couvrants pour protéger la peau du soleil. De plus, demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de protection solaire appropriées. En cas de prescription de photothérapie, informez votre médecin que vous utilisez Protopy car il est déconseillé d'utiliser simultanément Protopy et la photothérapie.
- Evitez tout contact avec les yeux ou les muqueuses (à l'intérieur de la bouche ou du nez).

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments et produits cosmétiques**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez utiliser des crèmes et des lotions hydratantes pendant votre traitement par Protopy, mais vous ne devez pas utiliser ces produits dans les deux heures qui suivent ou qui précèdent l'application de Protopy.

L'utilisation de Protopy en même temps que d'autres préparations destinées à l'application sur la peau, ou pendant un traitement par voie orale avec des corticostéroïdes (par exemple, la cortisone) ou des médicaments agissant sur le système immunitaire n'a pas été étudiée.

Avant d'être vacciné, indiquez à votre médecin que vous utilisez Protopy (voir rubrique "Faites attention avec Protopy").

#### **Aliments et boissons**

Au cours de l'utilisation de Protopy, la consommation d'alcool peut provoquer des rougeurs et des sensations de chaleur au niveau de la peau et du visage.

#### **Grossesse et allaitement**

N'utilisez pas Protopy si vous êtes enceinte et allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **3. COMMENT UTILISER PROTOPY**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Appliquez Protopy en couche mince sur toutes les surfaces à traiter.

Protopy peut être appliqué sur la plupart des parties du corps, y compris le visage, le cou, et les plis des coudes et des genoux.

Evitez l'utilisation de la pommade à l'intérieur du nez ou de la bouche et dans les yeux. En cas de contact accidentel, essuyez et rincez la zone à l'eau soigneusement.

Ne pas couvrir la zone traitée avec des bandages ou des pansements.

Après application de la pommade sur les zones à traiter, lavez-vous soigneusement les mains, si celles-ci ne sont pas à traiter.

Après une douche ou un bain, assurez-vous que votre peau est complètement sèche avant d'appliquer Protopy.

#### Enfants (2 ans et plus)

Appliquer Protopy deux fois par jour pendant au maximum trois semaines, une fois le matin et une fois le soir. Ensuite la pommade doit être utilisée une fois par jour sur chaque zone de la peau touchée jusqu'à disparition de l'eczéma.

#### Adultes (16 ans et plus)

Deux dosages de Protopy (Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade) sont disponibles chez l'adulte. Votre médecin décidera quel dosage est préférable dans votre cas. En général, le traitement est débuté avec Protopy 0,1% pommade deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopy 0,1% deux fois par jour doit être redémarré. En fonction de la réponse au traitement de votre eczéma, votre médecin décidera si la fréquence des applications peut être réduite ou si le dosage plus faible, Protopy 0,03% pommade, peut être utilisé.

Traitez chaque zone affectée jusqu'à la disparition de l'eczéma. Habituellement une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, consultez votre médecin sur les autres traitements possibles. Le traitement par Protopy peut être renouvelé si les symptômes réapparaissent.

#### **Si vous avez accidentellement avalé de la pommade**

Si vous avez accidentellement avalé de la pommade, consultez votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible. N'essayez pas de vous faire vomir.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Protopy**

Si vous avez oublié d'appliquer la pommade à l'heure habituelle, faites-le dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis continuez comme avant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Protopy est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Environ la moitié des patients qui utilisent Protopy ont des irritations de la peau à l'endroit où ils ont appliqué la pommade. Une sensation de brûlure et des démangeaisons sont très fréquents (> 10%). Ces symptômes sont généralement d'intensité faible à modérée et disparaissent en général pendant la première semaine de traitement par Protopy. D'autres effets fréquents (> 1%) sont : une rougeur de la peau, une sensation de chaleur, une douleur, une augmentation de la sensibilité cutanée (particulièrement au chaud et au froid), des picotements, une éruption, une folliculite (follicules pileux enflammés ou infectés) et des infections à virus herpes (par exemple boutons de fièvre, infections herpétiques généralisées). Des rougeurs du visage ou une irritation de la peau sont également fréquentes après la consommation d'alcool. L'acné est un effet indésirable peu fréquent. Une rosacée ou une dermatite de type rosacée a également été rapportée.

Depuis la mise sur le marché, un très petit nombre de personnes qui ont utilisé Protopy pommade ont eu des affections malignes (par exemple, lésions cutanées ou lymphomes). Cependant, aucune relation avec le traitement par Protopy pommade n'a été confirmée ni réfutée selon les preuves actuellement disponibles.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER PROTOPY**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Protopy après la date de péremption mentionnée sur le tube et l'étui après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Protopy

- La substance active est le tacrolimus monohydrate.  
Un gramme de Protopy 0,03% pommade contient 0,3 mg de tacrolimus (exprimé en tacrolimus monohydrate).
- Les autres composants sont vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche et paraffine solide.

### Qu'est ce que Protopy et contenu de l'emballage extérieur

Protopy est une pommade blanche à légèrement jaunâtre. Il est présenté en tubes contenant 10, 30 ou 60 grammes de pommade. Tous ces conditionnements peuvent ne pas être commercialisés. Protopy est disponible en deux dosages (Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade).

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Allemagne.

**Fabricant :** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlande.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **България**

Астелас Фарма Юрџп Б.В./ЕВАГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

#### **Malta**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Germanja  
Tel: +49 (0)89 454406

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

#### **Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

#### **Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2ª  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 - RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160



**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Protopy 0,1% Pommade** Tacrolimus monohydrate

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Protopy et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopy
3. Comment utiliser Protopy
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Protopy
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE PROTOPY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

La substance active de Protopy, le tacrolimus monohydrate, est un agent immunomodulateur.

Protopy 0,1% pommade est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (eczéma) chez l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Dans la dermatite atopique, une réaction excessive du système immunitaire de la peau provoque une inflammation (démangeaisons, rougeur, sécheresse) au niveau de la peau. Protopy soulage l'inflammation de la peau et les démangeaisons en modifiant la réaction immunitaire anormale.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PROTOPY**

##### **N'utilisez jamais Protopy**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans Protopy ou aux antibiotiques macrolides (par exemple l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine).

##### **Faites attention avec Protopy**

- Protopy pommade n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âges. Consultez votre médecin.
- La sécurité d'utilisation de Protopy pendant une longue période n'est pas connue. Un très petit nombre de personnes qui ont utilisé Protopy pommade ont eu des affections malignes (par exemple, lésions cutanées ou lymphomes). Cependant, un lien avec le traitement par Protopy pommade n'a pas été montré.
- Si vous avez des lésions infectées. Ne pas appliquer la pommade sur des lésions infectées.
- Si vous êtes insuffisant hépatique. Parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Protopy.
- Veuillez également informer votre médecin avant d'utiliser Protopy si vous avez une affection cutanée maligne (tumeur) ou si vous avez un système immunitaire affaibli (immunodépression) quelle qu'en soit la cause.

- Si vous avez une maladie héréditaire de la barrière cutanée comme le syndrome de Netherton ou si vous souffrez d'érythrodermie généralisée (rougeur inflammatoire et desquamation généralisée). Parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Protopy.
- Vous devez informer votre médecin si, à l'instauration du traitement, vous avez des ganglions gonflés. Si vous observez un gonflement de vos ganglions pendant le traitement par Protopy, consultez votre médecin.
- Avant une vaccination, prévenez votre médecin que vous utilisez Protopy. Les vaccinations ne doivent pas être réalisées pendant le traitement, et doivent respecter un certain délai après l'arrêt du traitement par Protopy. Pour les vaccins vivants atténués (par exemple rougeole, oreillons, rubéole ou polio oral), ce délai doit être de 28 jours; pour les vaccins inactivés (par exemple tétanos, diphtérie, coqueluche ou grippe), ce délai doit être de 14 jours.
- Evitez toute exposition prolongée de la peau au soleil ou aux UV artificiels (comme les solariums). Si vous sortez après l'application de Protopy, utilisez un écran solaire et portez des vêtements lâches couvrants pour protéger la peau du soleil. De plus, demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de protection solaire appropriées. En cas de prescription de photothérapie, informez votre médecin que vous utilisez Protopy car il est déconseillé d'utiliser simultanément Protopy et la photothérapie.
- Evitez tout contact avec les yeux ou les muqueuses (à l'intérieur de la bouche ou du nez).

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments et produits cosmétiques**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez utiliser des crèmes et des lotions hydratantes pendant votre traitement par Protopy, mais vous ne devez pas utiliser ces produits dans les deux heures qui suivent ou qui précèdent l'application de Protopy.

L'utilisation de Protopy en même temps que d'autres préparations destinées à l'application sur la peau, ou pendant un traitement par voie orale avec des corticostéroïdes (par exemple, la cortisone) ou des médicaments agissant sur le système immunitaire n'a pas été étudiée.

Avant d'être vacciné, indiquez à votre médecin que vous utilisez Protopy (voir rubrique "Faites attention avec Protopy").

#### **Aliments et boissons**

Au cours de l'utilisation de Protopy, la consommation d'alcool peut provoquer des rougeurs et des sensations de chaleur au niveau de la peau et du visage.

#### **Grossesse et allaitement**

N'utilisez pas Protopy si vous êtes enceinte et allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **3. COMMENT UTILISER PROTOPY**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Appliquez Protopy en couche mince sur toutes les surfaces à traiter.

Protopy peut être appliqué sur la plupart des parties du corps, y compris le visage, le cou, et les plis des coudes et des genoux.

Evitez l'utilisation de la pommade à l'intérieur du nez ou de la bouche et dans les yeux. En cas de contact accidentel, essuyez et rincez la zone à l'eau soigneusement.

Ne pas couvrir la zone traitée avec des bandages ou des pansements.

Après application de la pommade sur les zones à traiter, lavez-vous soigneusement les mains, si celles-ci ne sont pas à traiter.

Après une douche ou un bain, assurez-vous que votre peau est complètement sèche avant d'appliquer Protopy.

Deux dosages de Protopy (Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade) sont disponibles chez l'adulte (16 ans et plus). Votre médecin décidera quel dosage est préférable dans votre cas. En général, le traitement est débuté avec Protopy 0,1% pommade deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopy 0,1% deux fois par jour doit être redémarré. En fonction de la réponse au traitement de votre eczéma, votre médecin décidera si la fréquence des applications peut être réduite ou si le dosage plus faible, Protopy 0,03% pommade, peut être utilisé.

Traitez chaque zone affectée jusqu'à la disparition de l'eczéma. Habituellement une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, consultez votre médecin sur les autres traitements possibles. Le traitement par Protopy peut être renouvelé si les symptômes réapparaissent.

#### **Si vous avez accidentellement avalé de la pommade**

Si vous avez accidentellement avalé de la pommade, consultez votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible. N'essayez pas de vous faire vomir.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Protopy**

Si vous avez oublié d'appliquer la pommade à l'heure habituelle, faites-le dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis continuez comme avant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Protopy est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Environ la moitié des patients qui utilisent Protopy ont des irritations de la peau à l'endroit où ils ont appliqué la pommade. Une sensation de brûlure et des démangeaisons sont très fréquents (> 10%). Ces symptômes sont généralement d'intensité faible à modérée et disparaissent en général pendant la première semaine de traitement par Protopy. D'autres effets fréquents (> 1%) sont : une rougeur de la peau, une sensation de chaleur, une douleur, une augmentation de la sensibilité cutanée (particulièrement au chaud et au froid), des picotements, une éruption, une folliculite (follicules pileux enflammés ou infectés) et des infections à virus herpès (par exemple boutons de fièvre, infections herpétiques généralisées). Des rougeurs du visage ou une irritation de la peau sont également fréquentes après la consommation d'alcool. L'acné est un effet indésirable peu fréquent. Une rosacée ou une dermatite de type rosacée a également été rapportée.

Depuis la mise sur le marché, un très petit nombre de personnes qui ont utilisé Protopy pommade ont eu des affections malignes (par exemple, lésions cutanées ou lymphomes). Cependant, aucune relation avec le traitement par Protopy pommade n'a été confirmée ni réfutée selon les preuves actuellement disponibles.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER PROTOPY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Protopy après la date de péremption mentionnée sur le tube et l'étui après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Protopy

- La substance active est le tacrolimus monohydrate.  
Un gramme de Protopy 0,1% pommade contient 1,0 mg de tacrolimus (exprimé en tacrolimus monohydrate).
- Les autres composants sont vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche et paraffine solide.

### Qu'est ce que Protopy et contenu de l'emballage extérieur

Protopy est une pommade blanche à légèrement jaunâtre. Il est présenté en tubes contenant 10, 30 ou 60 grammes de pommade. Tous ces conditionnements peuvent ne pas être commercialisés. Protopy est disponible en deux dosages (Protopy 0,03% et Protopy 0,1% pommade).

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Allemagne.

**Fabricant :** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlande.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

#### **България**

Астелас Фарма Юрџп Б.В./ЕВАГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

#### **Malta**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Germanja  
Tel: +49 (0)89 454406

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

#### **Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

#### **Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2ª  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 - RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160

**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé