

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,03%).

Excipiente con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Protopic 0,03% pomada está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad.

Tratamiento de brotes

Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores)

Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Niños (2 años de edad y mayores)

Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes

Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo.

El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores)

Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite.

Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis.

Población pediátrica

Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Se debe iniciar el tratamiento aplicándolo dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión (ver sección 4.4).

Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores)

Los pacientes adultos deben utilizar Protopic 0,1% pomada.

Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic.

Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses.

Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Población pediátrica

Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic.

En niños, la revisión de su situación al cabo de 12 meses de tratamiento, debe incluir la suspensión del tratamiento para evaluar la necesidad de continuar con esta posología y valorar la evolución de la enfermedad.

Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración

Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solarío, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada (ver sección 5.3). Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas. El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2). No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus sistémico y se desconoce el papel de la inmunosupresión local.

No se pueden extraer conclusiones definitivas, no obstante, en base a los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible, en función de la evaluación de la condición clínica por parte del médico (ver sección 4.2).

La linfadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. Se debe vigilar a los pacientes que sufren linfadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic está asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección 4.8). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica.

Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos.

Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento.

Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada (ver sección 5.2).

Advertencias sobre excipientes

Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus.

Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus.

El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado

ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común.

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes.

A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Tratamiento de mantenimiento

En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos).

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.

Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo cual impide la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citocinas como GM-CSF, TNF- α y IFN- γ .

In vitro, en células de Langerhans aisladas de piel humana normal, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

En animales, la pomada de tacrolimus ha suprimido las reacciones inflamatorias en modelos experimentales y espontáneos de dermatitis semejantes a la dermatitis atópica humana. La pomada de tacrolimus no redujo el espesor de la piel y no produjo atrofia cutánea en animales.

En pacientes con dermatitis atópica, la mejoría de las lesiones de la piel durante el tratamiento con pomada de tacrolimus se asoció con una expresión reducida del receptor Fc sobre las células de Langerhans, y con una reducción de su actividad hiperestimuladora frente a las células T. La pomada de tacrolimus no afecta a la síntesis de colágeno en seres humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus en estudios clínicos Fase I a III. Se presentan en este documento los datos de los seis principales estudios.

En un estudio de 6 meses, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se administró pomada de tacrolimus 0,1% dos veces al día a adultos con dermatitis atópica moderada a grave y se comparó con una pauta basada en corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona al 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 60% en el mEASI (Índice de Severidad y Área de Eccema modificado) entre el periodo basal y el mes 3. La tasa de respuesta (71,6%) en el grupo de tacrolimus 0,1% fue significativamente

superior que en el grupo de tratamiento basado en corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabla 1). Las tasas de respuesta en el mes 6 fueron comparables con los resultados a 3 meses.

Tabla 1: Eficacia en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrolimus al 0,1% (N=487)
Tasa de mejora de $\geq 60\%$ en mEASI (Variable principal de valoración)§§	50,8%	71,6%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	28,5%	47,7%

§ Pauta de corticosteroides tópicos = butirato de hidrocortisona 0,1% en tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona 1% en cara y cuello

§§ Valores superiores = mayor mejoría

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron parecidas en los dos grupos de tratamiento. La sensación de quemazón, la infección por herpes simplex, intolerancia al alcohol (rubor facial o sensibilidad en la piel después de la toma de alcohol), hormigueo en la piel, hiperestesia, acné y dermatitis micótica se produjeron con más frecuencia en el grupo de tratamiento con tacrolimus. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el segundo estudio, niños de 2 a 15 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave recibieron tratamiento con dos aplicaciones al día de pomada de tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más efectiva ($p < 0,001$ para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% (Tabla 2).

Tabla 2: Eficacia en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% (N=185)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio clínico.

El propósito del tercer estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado fue la valoración de la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus al 0,03% aplicada una o dos veces al día con respecto a la administración dos veces al día de la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en niños con dermatitis atópica moderada a grave. La duración del tratamiento fue de un máximo de 3 semanas.

Tabla 3: Eficacia en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% Dos veces al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Una vez al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable principal de valoración)§	47,2%	70,0%	78,7%
Mejoría \geq 90% en la Evaluación Global por el Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día comparado con la pomada de acetato de hidrocortisona dos veces al día ($p < 0,001$ para ambas). El tratamiento dos veces al día con pomada de tacrolimus al 0,03% fue más efectivo que la administración una vez al día (Tabla 3). La incidencia de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el cuarto estudio, aproximadamente 800 pacientes (\geq 2 años de edad) recibieron pomada de tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo pruebas de pérdida de eficacia durante todo el estudio clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tuvo tendencia a disminuir a medida que el estudio progresaba en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas seudogripales (resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos o de duración más reducida.

Se evaluó la eficacia y seguridad de tacrolimus pomada en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica leve a grave en 524 pacientes en dos ensayos clínicos multicéntricos fase III de diseño similar, uno en pacientes adultos (\geq 16 años) y otro en pacientes pediátricos (2-15 años). En ambos estudios los pacientes con la enfermedad activa entraron en un periodo abierto (OLP) durante el que se trataron sus lesiones con tacrolimus pomada dos veces al día hasta que su mejoría alcanzó una puntuación predefinida (Evaluación Global del Investigador [IGA] \leq 2 es decir, desaparición, casi desaparición ó enfermedad leve) durante un máximo de 6 semanas. A continuación, los pacientes entraron en un periodo de control de la enfermedad doble ciego (DCP) durante un máximo de 12 meses. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tacrolimus pomada (adultos 0,1%; niños 0,03%) ó vehículo, una vez al día dos veces a la semana los lunes y jueves. Si se produce una exacerbación de la enfermedad, se tratará a los pacientes con tacrolimus pomada en abierto dos veces al día durante un máximo de 6 semanas hasta que el índice IGA vuelva a ser \leq 2.

La variable principal en ambos estudios fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que precisaron de una “intervención terapéutica sustancial” durante el periodo DCP, definiendo una exacerbación como un índice IGA de 3-5 (por ej. enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó de más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios mostraron un beneficio significativo con el tratamiento con tacrolimus dos veces a la semana con respecto a las variables primaria y secundarias clave durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica leve a grave. En un subanálisis del grupo de población de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

En estos estudios no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran descrito con anterioridad.

Tabla 4: Eficacia (subpoblación moderada a grave)

	Adultos, ≥ 16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrolimus 0,1% Dos veces a la semana (N=80)	Vehículo Dos veces a la semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Dos veces a la semana (N=78)	Vehículo Dos veces a la semana (N=75)
Mediana del n° de DEs que precisan una intervención sustancial por tiempo al riesgo (% de pacientes sin DE que precisan de una intervención sustancial)	1,0 (48,8%)	5,3% (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE que precisa intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días
Mediana del número de DEs ajustados por tiempo al riesgo (% de pacientes sin ningún periodo DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE	123 días	14 días	146 días	17 días
Media (DS) del porcentaje de días de tratamiento de la DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbación de la enfermedad

$P < 0,001$ a favor de tacrolimus pomada 0,1% (adultos) y 0,03% (niños) para las variables primaria y secundarias clave

Se realizó un ensayo de 7 meses de duración, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos en pacientes pediátricos (2-11 años) con dermatitis atópica de moderada a grave.

En uno de los brazos, los pacientes recibieron Protopic 0,03% pomada (n=121) dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo comparador los pacientes recibieron una pomada de acetato de hidrocortisona (AH) al 1% en cabeza y cuello y una pomada de butirato de hidrocortisona al 0,1% (n=111) en tronco y extremidades dos veces al día durante 2 semanas, y a continuación AH dos veces al día en todas las áreas afectadas.

Durante este periodo todos los pacientes y sujetos del grupo control (n=44) recibieron una inmunización primaria y una reexposición con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

La variable principal de este estudio fue la tasa de respuesta a la vacunación, definida como el porcentaje de pacientes con un título de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) ≥ 8 en la visita de la semana 5. El análisis de la tasa de respuesta en la semana 5 mostró una equivalencia entre los grupos de tratamiento (hidrocortisona 98,3%, pomada de tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.

La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus en la circulación general tras la administración tópica son bajas y, cuando se pueden medir, transitorias.

Absorción

Datos de seres humanos sanos indican que la exposición general a tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.

La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus oral es de 5-20 ng/ml en pacientes sometidos a trasplante. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con aplicación única o múltiple de pomada de tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (0,03%), presentaron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando las concentraciones sanguíneas excedieron de 1,0 ng/ml, fueron pasajeras. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento. Sin embargo, a medida que la piel se cura, disminuye la extensión y el grado de absorción tópica de tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic pomada es aproximadamente 30 veces menor a la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. No se conoce la mínima concentración sanguínea de tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.

No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución

Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.

Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación

No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.

Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica

La farmacocinética de tacrolimus después de su aplicación tópica es similar a la notificada en adultos, con una exposición sistémica mínima y sin evidencia de acumulación (ver más arriba).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

La administración tópica múltiple de pomada de tacrolimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y microcerdos produjo ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas.

El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrolimus indujo toxicidad general, a saber, alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones obedecieron a la intensa exposición general de los roedores, resultante de la gran absorción transdérmica de tacrolimus. La única alteración general observada en microcerdos tratados con grandes concentraciones de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras.

Se comprobó que los conejos eran especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotoxicos reversibles.

Mutagénesis

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* no han indicado potencial genotóxico de tacrolimus.

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.

En un estudio de carcinogénesis dérmica de 24 meses de duración, realizado en ratones con la pomada al 0,1%, no se detectaron tumores cutáneos. En el mismo estudio se observó un aumento de la incidencia de linfomas en asociación con una elevada exposición sistémica.

En un estudio de fotocarcinogénesis se trataron crónicamente ratones lampiños albinos con pomada de tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. Este efecto se produjo en las concentraciones más altas del 0,3% y el 1%. Actualmente se desconoce la relevancia en humanos. No está claro si el efecto de tacrolimus se debe a inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede excluir completamente el riesgo en humanos ya que se desconoce el potencial de inmunosupresión local con el uso a largo plazo de pomada de tacrolimus.

Toxicidad en la reproducción

Se ha observado toxicidad embrio/fetal en ratas y conejos, pero solo con dosis que provocaron una toxicidad importante en las madres. En ratas macho se observó una reducción de la función espermática después de la administración por vía subcutánea de dosis elevadas de tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*- α -tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco.

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001
EU/1/02/201/002
EU/1/02/201/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,1%).

Excipiente con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Protopic 0,1% pomada está indicado en adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores).

Tratamiento de brotes

Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores)

Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada.

Posología

Tratamiento de brotes

Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo.

El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación).

Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores)

Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite.

Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis.

Población pediátrica

En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada.

Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento.

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores)

Los pacientes adultos (16 años de edad y mayores) deben utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic.

Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses.

Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Población pediátrica

En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada.

Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos.

Forma de administración

Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solarium, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada (ver sección 5.3). Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas. El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Pacientes, especialmente pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic No se han encontrado niveles significativos de tacrolimus sistémico y se desconoce el papel de la inmunosupresión local.

No se pueden extraer conclusiones definitivas, no obstante, en base a los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible, en función de la evaluación de la condición clínica por parte del médico (ver sección 4.2).

La linfadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. Se debe vigilar a los pacientes que sufren linfadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic está asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección

4.8). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic.

No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica.

Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos.

Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento.

Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada (ver sección 5.2).

Advertencias sobre excipientes

Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus.

Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus.

El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a

partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común.

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes.

A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Tratamiento de mantenimiento

En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica. A pesar de observarse lo que se describe a continuación, no se conoce el significado clínico de estas observaciones en la dermatitis atópica.

Merced a su unión a una inmunofilina citoplásmica específica (FKBP12), tacrolimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, lo cual impide la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citocinas como GM-CSF, TNF- α y IFN- γ .

In vitro, en células de Langerhans aisladas de piel humana normal, tacrolimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T. También se ha mostrado que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

En animales, la pomada de tacrolimus ha suprimido las reacciones inflamatorias en modelos experimentales y espontáneos de dermatitis semejantes a la dermatitis atópica humana. La pomada de tacrolimus no redujo el espesor de la piel y no produjo atrofia cutánea en animales.

En pacientes con dermatitis atópica, la mejoría de las lesiones de la piel durante el tratamiento con pomada de tacrolimus se asoció con una expresión reducida del receptor Fc sobre las células de Langerhans, y con una reducción de su actividad hiperestimuladora frente a las células T. La pomada de tacrolimus no afecta a la síntesis de colágeno en seres humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 18.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus en estudios clínicos Fase I a III. Se presentan en este documento los datos de los seis principales estudios.

En un estudio de 6 meses, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se administró pomada de tacrolimus 0,1% dos veces al día a adultos con dermatitis atópica moderada a grave y se comparó con una pauta basada en corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona al 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). La variable principal de valoración fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 60% en el mEASI (Índice de Severidad y Área de Eccema modificado) entre el periodo basal y el mes 3. La tasa de respuesta (71,6%) en el grupo de tacrolimus 0,1% fue significativamente superior que en el grupo de tratamiento basado en corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabla 1). Las tasas de respuesta en el mes 6 fueron comparables con los resultados a 3 meses.

Tabla 1: Eficacia en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrolimus al 0,1% (N=487)
Tasa de mejora de $\geq 60\%$ en mEASI (Variable principal de valoración)§§	50,8%	71,6%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	28,5%	47,7%

§ Pauta de corticosteroides tópicos = butirato de hidrocortisona 0,1% en tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona 1% en cara y cuello

§§ Valores superiores = mayor mejoría

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron parecidas en los dos grupos de tratamiento. La sensación de quemazón, la infección por herpes simplex, intolerancia al alcohol (rubor facial o sensibilidad en la piel después de la toma de alcohol), hormigueo en la piel, hiperestesia, acné y dermatitis micótica se produjeron con más frecuencia en el grupo de tratamiento con tacrolimus. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el segundo estudio, niños de 2 a 15 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave recibieron tratamiento con dos aplicaciones al día de pomada de tacrolimus al 0,03%, pomada de tacrolimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1% durante tres semanas. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promediado a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado demostraron que la pomada de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% es significativamente más efectiva ($p < 0,001$ para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% (Tabla 2).

Tabla 2: Eficacia en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% (N=185)	Tacrolimus al 0,03% (N=189)	Tacrolimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó a lo largo del tiempo en los grupos de tacrolimus pero no en el de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio clínico.

El propósito del tercer estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado fue la valoración de la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus al 0,03% aplicada una o dos veces al día con respecto a la administración dos veces al día de la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en niños con dermatitis atópica moderada a grave. La duración del tratamiento fue de un máximo de 3 semanas.

Tabla 3: Eficacia en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% Dos veces al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Una vez al día (N=207)	Tacrolimus al 0,03% Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable principal de valoración)§	47,2%	70,0%	78,7%
Mejoría \geq 90% en la Evaluación Global por el Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrolimus 0,03% administrada una vez al día y dos veces al día comparado con la pomada de acetato de hidrocortisona dos veces al día ($p < 0,001$ para ambas). El tratamiento dos veces al día con pomada de tacrolimus al 0,03% fue más efectivo que la administración una vez al día (Tabla 3). La incidencia de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrolimus que en el grupo de hidrocortisona. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o constantes vitales en ningún grupo de tratamiento a lo largo del estudio.

En el cuarto estudio, aproximadamente 800 pacientes (\geq 2 años de edad) recibieron pomada de tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo pruebas de pérdida de eficacia durante todo el estudio clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tuvo tendencia a disminuir a medida que el estudio progresaba en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas seudogripales (resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos o de duración más reducida.

Se evaluó la eficacia y seguridad de tacrolimus pomada en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica leve a grave en 524 pacientes en dos ensayos clínicos multicéntricos fase III de diseño similar, uno en pacientes adultos (\geq 16 años) y otro en pacientes pediátricos (2-15 años). En ambos estudios los pacientes con la enfermedad activa entraron en un periodo abierto (OLP) durante el que se trataron sus lesiones con tacrolimus pomada dos veces al día hasta que su mejoría alcanzó una puntuación predefinida (Evaluación Global del Investigador [IGA] \leq 2 es decir, desaparición, casi desaparición ó enfermedad leve) durante un máximo de 6 semanas. A continuación, los pacientes entraron en un periodo de control de la enfermedad doble ciego (DCP) durante un máximo de 12 meses. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tacrolimus pomada (adultos 0,1%; niños 0,03%) ó vehículo, una vez al día dos veces a la semana los lunes y jueves. Si se produce una exacerbación de la enfermedad, se tratará a los pacientes con tacrolimus pomada en abierto dos veces al día durante un máximo de 6 semanas hasta que el índice IGA vuelva a ser \leq 2.

La variable principal en ambos estudios fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que precisaron de una “intervención terapéutica sustancial” durante el periodo DCP, definiendo una exacerbación como un índice IGA de 3-5 (por ej. enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó de más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios mostraron un beneficio significativo con el tratamiento con tacrolimus dos veces a la semana con respecto a las variables primaria y secundarias clave durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica leve a grave. En un subanálisis del grupo de población de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

En estos estudios no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran descrito con anterioridad.

Tabla 4: Eficacia (subpoblación moderada a grave)

	Adultos, ≥ 16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrolimus 0,1% Dos veces a la semana (N=80)	Vehículo Dos veces a la semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Dos veces a la semana (N=78)	Vehículo Dos veces a la semana (N=75)
Mediana del nº de DEs que precisan una intervención sustancial por tiempo al riesgo (% de pacientes sin DE que precisan de una intervención sustancial)	1,0 (48,8%)	5,3% (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE que precisa intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días
Mediana del número de DEs ajustados por tiempo al riesgo (% de pacientes sin ningún periodo DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE	123 días	14 días	146 días	17 días
Media (DS) del porcentaje de días de tratamiento de la DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbación de la enfermedad

P<0,001 a favor de tacrolimus pomada 0,1% (adultos) y 0,03% (niños) para las variables primaria y secundarias clave

Se realizó un ensayo de 7 meses de duración, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos en pacientes pediátricos (2-11 años) con dermatitis atópica de moderada a grave.

En uno de los brazos, los pacientes recibieron Protopic 0,03% pomada (n=121) dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo comparador los pacientes recibieron una pomada de acetato de hidrocortisona (AH) al 1% en cabeza y cuello y una pomada de butirato de hidrocortisona al 0,1% (n=111) en tronco y extremidades dos veces al día durante 2 semanas, y a continuación AH dos veces al día en todas las áreas afectadas.

Durante este periodo todos los pacientes y sujetos del grupo control (n=44) recibieron una inmunización primaria y una reexposición con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

La variable principal de este estudio fue la tasa de respuesta a la vacunación, definida como el porcentaje de pacientes con un título de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) ≥ 8 en la visita de la semana 5. El análisis de la tasa de respuesta en la semana 5 mostró una equivalencia entre los grupos

de tratamiento (hidrocortisona 98,3%, pomada de tacrolimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares. La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrolimus en la circulación general tras la administración tópica son bajas y, cuando se pueden medir, transitorias.

Absorción

Datos de seres humanos sanos indican que la exposición general a tacrolimus es escasa o nula después de la aplicación tópica única o múltiple de pomada de tacrolimus.

La concentración mínima diana para la inmunosupresión sistémica mediante tacrolimus oral es de 5-20 ng/ml en pacientes sometidos a trasplante. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con aplicación única o múltiple de pomada de tacrolimus (0,03 - 0,1%), y los niños a partir de 5 meses de edad tratados con pomada de tacrolimus (0,03%), presentaron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando las concentraciones sanguíneas excedieron de 1,0 ng/ml, fueron pasajeras. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento. Sin embargo, a medida que la piel se cura, disminuye la extensión y el grado de absorción tópica de tacrolimus. Tanto en adultos como en niños con una media de un 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrolimus a partir de Protopic pomada es aproximadamente 30 veces menor a la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. No se conoce la mínima concentración sanguínea de tacrolimus a la que se pueden observar efectos sistémicos.

No se han apreciado indicios de acumulación general de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) tratados durante periodos prolongados (hasta 1 año) con pomada de tacrolimus.

Distribución

Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica.

Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Biotransformación

No se ha detectado metabolismo de tacrolimus en la piel humana. Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha comprobado que tacrolimus posee un aclaramiento reducido. La eliminación total media del organismo es de 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrolimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que están siendo tratados simultáneamente con fármacos que son potentes inhibidores de CYP3A4.

Tras la administración tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrolimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica

La farmacocinética de tacrolimus después de su aplicación tópica es similar a la notificada en adultos, con una exposición sistémica mínima y sin evidencia de acumulación (ver más arriba).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

La administración tópica múltiple de pomada de tacrolimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y microcerdos produjo ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas.

El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrolimus indujo toxicidad general, a saber, alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones

obedecieron a la intensa exposición general de los roedores, resultante de la gran absorción transdérmica de tacrolimus. La única alteración general observada en microcerdos tratados con grandes concentraciones de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras.

Se comprobó que los conejos eran especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrolimus, pues se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

Mutagénesis

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* no han indicado potencial genotóxico de tacrolimus.

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no han puesto de relieve potencial carcinógeno de tacrolimus.

En un estudio de carcinogénesis dérmica de 24 meses de duración, realizado en ratones con la pomada al 0,1%, no se detectaron tumores cutáneos. En el mismo estudio se observó un aumento de la incidencia de linfomas en asociación con una elevada exposición sistémica.

En un estudio de fotocarcinogénesis se trataron crónicamente ratones lampiños albinos con pomada de tacrolimus y radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrolimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo del desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un incremento del número de tumores. Este efecto se produjo en las concentraciones más altas del 0,3% y el 1%. Actualmente se desconoce la relevancia en humanos. No está claro si el efecto de tacrolimus se debe a inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede excluir completamente el riesgo en humanos ya que se desconoce el potencial de inmunosupresión local con el uso a largo plazo de pomada de tacrolimus.

Toxicidad en la reproducción

Se ha observado toxicidad embrio/fetal en ratas y conejos, pero solo con dosis que provocaron una toxicidad importante en las madres. En ratas macho se observó una reducción de la función espermática después de la administración por vía subcutánea de dosis elevadas de tacrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanda blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera de abejas blanca
Parafina dura
Butilhidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*- α -tocoferol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco.

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002
Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,03% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/005 10 g
EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,03% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,03% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 0,3 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

PROTOPIC 0,1% POMADA (CAJA DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/006 10 g
EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 10 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,1% POMADA (TUBO DE 30 g, 60 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Protopic 0,1% Pomada
tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de pomada contiene: 1,0 mg de tacrolimus (como monohidrato),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321), todo-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Protopic 0,03% pomada tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,03% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos, y en niños (2 años de edad y mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,03% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic

- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:

- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa

externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma gangrenoso** o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).

- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños

- Protopic pomada **no está autorizada para niños menores de 2 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol

Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Niños (2 años de edad y mayores)

Aplique Protopic 0,03% pomada dos veces al día durante un máximo de tres semanas, una vez por la mañana y otra vez por la noche. Posteriormente se debe utilizar la pomada una vez al día en cada zona de la piel afectada hasta que desaparezca el eccema.

Adultos (16 años de edad y mayores)

Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido (Protopic 0,03% para niños y Protopic 0,1% para adultos). Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.

Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada

Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic

Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):

- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en niños y adultos. El impétigo, una infección bacteriana superficial de la piel que habitualmente produce ampollas o llagas, ha sido comunicada en niños.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic

- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
Un gramo de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-*rac*- α -tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario
Protopic 0,1% pomada
tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Protopic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic
3. Cómo usar Protopic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Protopic y para que se utiliza

El principio activo de Protopic, tacrolimus monohidrato, es un agente inmunomodulador.

Protopic 0,1% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

Una vez que la dermatitis atópica de moderada a grave desaparece o casi desaparece después de hasta 6 semanas de tratamiento de un brote, y si sufre brotes frecuentes (es decir, 4 ó más al año) se puede prevenir que vuelvan a aparecer los brotes ó prolongar el tiempo libre de brotes utilizando Protopic 0,1% pomada dos veces a la semana.

En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopic modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

No use Protopic

- Si es alérgico al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Protopic:

- Si tiene **insuficiencia hepática**.
- Si tiene alguna **enfermedad maligna en la piel** (tumores) o si presenta un **sistema inmunitario debilitado** (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si presenta una **enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica** como el síndrome de Netherton, ictiosis lamelar (amplia descamación de la piel debida a un engrosamiento de la capa externa de la piel), si presenta una enfermedad inflamatoria de la piel como **pioderma**

gangrenoso o si sufre **eritrodermia generalizada** (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel).

- Si presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- Si tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- Si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Tras obtener los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.
- Se recomienda utilizar Protopic pomada con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible. Esta decisión debe basarse en la evaluación de su médico sobre cómo responde su eccema a Protopic pomada.

Niños

- Protopic 0,1% pomada **no está autorizada para niños menores de 16 años**. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño, especialmente en los más pequeños.

Otros medicamentos, cosméticos y Protopic

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado, ha podido utilizar recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede emplear cremas y lociones hidratantes durante el tratamiento con Protopic, pero no durante las dos horas anteriores y las dos horas siguientes a la aplicación de Protopic.

No se ha estudiado el empleo de Protopic al mismo tiempo que otros preparados de uso cutáneo o simultáneamente con corticosteroides (por ej. cortisona) o medicamentos que afectan al sistema inmune administrados por vía oral.

Uso de Protopic con alcohol

Mientras se usa Protopic, el consumo de alcohol puede provocar rubefacción o enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321)

Protopic contiene butilhidroxitolueno (E321), que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Protopic

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.
- Protopic se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.
- Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.
- No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.
- Lávese las manos después de aplicar Protopic si estas no necesitan tratamiento.
- Antes de utilizar Protopic después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Adultos (16 años de edad y mayores)

Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopic (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para usted.

Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopic 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03%.

Trate cada región afectada de su piel hasta que el eccema haya desaparecido. Se suele observar mejoría en el plazo de una semana. Si no aprecia ninguna mejoría después de dos semanas, consulte a su médico con miras a otros posibles tratamientos.

Puede que su médico le diga que utilice Protopic 0,1% pomada dos veces por semana una vez que su dermatitis atópica haya desaparecido o casi desaparecido. Protopic 0,1% pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ej. lunes y jueves) en las áreas de su cuerpo que habitualmente están afectadas por la dermatitis atópica. Deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic entre las aplicaciones.

Si los síntomas reaparecen debe utilizar Protopic dos veces al día, tal y como se indica anteriormente, e ir a ver a su médico para que revise su tratamiento.

Si usted traga accidentalmente algo de pomada

Si alguien traga accidentalmente la pomada, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible. No intente provocar el vómito.

Si olvidó usar Protopic

Si usted olvida aplicar la pomada en el momento previsto, hágalo tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de quemazón y picor

Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopic.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- enrojecimiento
- sensación de calor
- dolor
- aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío)
- hormigueo
- exantema
- infecciones locales de piel con independencia de su causa específica, que incluyen pero no se limitan a: folículos pilosos inflamados o infectados, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex
- la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol también es frecuente

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):

- acné

Tras el tratamiento dos veces por semana, se han comunicado infecciones en el lugar de aplicación en adultos.

También han sido comunicados rosácea (enrojecimiento facial), dermatitis tipo rosácea, lentigo (presencia en la piel de manchas planas de color marrón), edema en el lugar de aplicación e infecciones por herpes en los ojos durante la post-comercialización.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Protopic

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Protopic

- El principio activo es tacrolimus monohidrato.
Un gramo de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus (como tacrolimus monohidrato).
- Los demás componentes son parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura, butilhidroxitolueno (E321) y todo-rac- α -tocoferol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Protopic es una pomada blanca o ligeramente amarillenta. Se presenta en tubos con 10, 30 ó 60 gramos de pomada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Protopic se presenta en dos concentraciones (Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada).

Titular de la autorización de comercialización

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublín 12
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tacrolimus (formulaciones tópicas), las conclusiones científicas son las siguientes:

En base a los datos disponibles de casos descritos en la literatura sobre el riesgo de absorción sistémica significativa cuando el medicamento se utilizó/ se ha utilizado para el tratamiento de pioderma gangrenoso sin cumplir las condiciones de autorización (off-label use), el PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen tacrolimus de uso tópico debe modificarse para incluir el pioderma gangrenoso en la lista de afecciones mencionadas en la ficha técnica para las que no se recomienda la pomada de tacrolimus.

Habiendo revisado las recomendaciones del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tacrolimus (formulaciones tópicas), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tacrolimus (formulaciones tópicas) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.