

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protopic 0,03% pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolímus sob a forma mono-hidratada (0,03%).

Excipiente com efeito conhecido

Butil-hidroxitolueno (E321) 15 microgramas/g de pomada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada

Pomada de cor branca a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Protopic 0,03% pomada está indicado em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade.

Tratamento da recidiva

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade)

Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos que não têm uma resposta adequada ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides tópicos.

Crianças (com idade igual ou superior a 2 anos de idade)

Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, em crianças, que não têm uma resposta adequada às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides tópicos.

Tratamento de manutenção

Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolímus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Protopic deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica.

Protopic está disponível em duas dosagens, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada.

Posologia

Tratamento da recidiva

Protopic pode ser usado para tratamento de curto prazo e de longo prazo intermitente. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo.

O tratamento com Protopic deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas. Cada região cutânea afetada deve ser tratada com Protopic até as lesões terem desaparecido, quase desaparecido ou estarem ligeiramente afetadas.

Daí para a frente, os doentes são considerados adequados para o tratamento de manutenção (ver abaixo). O tratamento deve ser reiniciado aos primeiros sinais de recorrência (recidiva) dos sintomas da doença.

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos)

O tratamento deverá iniciar-se com a aplicação de Protopic 0,1% duas vezes por dia e deve ser continuado até ao desaparecimento da lesão. O tratamento com Protopic 0,1% duas vezes por dia deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Se a situação clínica permitir, deverá tentar-se reduzir a frequência das aplicações ou utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

De um modo geral, observa-se melhoria, uma semana após o início do tratamento. Se decorridas duas semanas de tratamento não forem observados sinais de melhoria, há que considerar outras opções terapêuticas.

População idosa

Não foram realizados estudos específicos na população idosa. No entanto, a experiência clínica disponível nesta população de doentes não demonstrou a necessidade para um ajuste da dose.

População pediátrica

As crianças (com idade igual ou superior a 2 anos de idade) devem utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

O tratamento deverá iniciar-se por uma aplicação duas vezes ao dia, até às três semanas de tratamento. Depois deste período, a frequência da aplicação deverá ser reduzida para uma vez por dia, até ao desaparecimento da lesão (ver secção 4.4).

Protopic pomada não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Tratamento de manutenção

Os doentes que responderam até 6 semanas de tratamento, usando tacrolímus pomada duas vezes por dia (lesões resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afetadas), são elegíveis para o tratamento de manutenção.

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade)

Os doentes adultos devem utilizar Protopic 0,1% pomada.

Protopic pomada deve ser aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana (p. ex., segunda e quinta-feira) nas áreas normalmente afetadas pela dermatite atópica, de modo a prevenir a progressão para recidivas. Entre aplicações deve haver um intervalo de 2 a 3 dias sem tratamento com Protopic.

Após 12 meses de tratamento, deve ser realizada pelo médico uma revisão do estado do doente e deve ser tomada uma decisão sobre a continuação do tratamento de manutenção, na ausência de dados de segurança para o tratamento de manutenção para além dos 12 meses.

Se os sinais de recidiva reaparecerem, o tratamento duas vezes por dia deve ser reiniciado (ver secção de tratamento da recidiva em cima).

População idosa

Não foram realizados estudos específicos na população idosa (ver secção de tratamento da recidiva em cima).

População pediátrica

As crianças (com idade igual ou superior a 2 anos de idade) devem utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

Protopic pomada deve ser aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana (p. ex., segunda e quinta-feira) nas áreas normalmente afetadas pela dermatite atópica, de modo a prevenir a progressão para recidivas. Entre aplicações deve haver um intervalo de 2 a 3 dias sem tratamento com Protopic. A revisão do estado da criança após 12 meses de tratamento deve incluir a suspensão do tratamento para avaliar a necessidade de continuar este regime e para avaliar o curso da doença.

Protopic pomada não deve ser utilizada em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Modo de administração

Protopic pomada deve ser aplicado em camada fina nas áreas de pele afetadas ou normalmente afetadas. Protopic pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo rosto, pescoço e pregas de pele, exceto nas membranas mucosas. Protopic pomada não deve ser aplicado com oclusão uma vez que este método de administração ainda não foi estudado em doentes (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Protopic pomada, a exposição da pele à luz solar deve ser reduzida e deve ser evitado o uso de luz ultravioleta (UV) dos solários e a terapêutica com UVB ou UVA, em combinação com psoralenos (PUVA) (ver secção 5.3). Os médicos deverão aconselhar os doentes sobre os métodos de proteção solar adequados, tais como a redução do tempo de exposição solar, o uso de protetores solares e aconselhar a cobertura da pele com roupa apropriada. O Protopic pomada não deve ser aplicado em lesões consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas. O desenvolvimento de qualquer nova alteração na área tratada, distinta do eczema preexistente, deve ser vigiado pelo médico.

O uso de pomada de tacrolímus não é recomendado em doentes com uma deficiência na barreira cutânea, tal como a síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso ou doença cutânea do enxerto *versus* hospedeiro. Estas doenças cutâneas podem aumentar a absorção sistémica do tacrolímus. Foram comunicados casos pós-comercialização de aumento do nível sanguíneo de tacrolímus nestas doenças. O Protopic não deve ser utilizado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes a receber terapêutica que cause imunossupressão.

Deve-se ter precaução na aplicação de Protopic por um longo período de tempo em doentes com extenso envolvimento da pele, especialmente em crianças (ver secção 4.2). Os doentes, em particular os pediátricos, devem ser continuamente avaliados durante o tratamento com Protopic no que diz respeito à resposta ao tratamento e à necessidade de manter o tratamento. Após 12 meses, esta avaliação deve incluir a suspensão do tratamento com Protopic em doentes pediátricos (ver secção 4.2). Não foi estabelecido o efeito do tratamento com Protopic pomada sobre o desenvolvimento do sistema imunitário de crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.1).

O Protopic contém como substância ativa o tacrolímus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina, tem sido associada a risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e malignidade da pele. Nos doentes com dermatite atópica tratados com Protopic não foram detetados níveis sistémicos significativos de tacrolímus e o papel da imunossupressão local é desconhecido.

Com base nos resultados de estudos a longo prazo e da experiência, não foi confirmada uma ligação entre o tratamento com Protopic pomada e o desenvolvimento de malignidades, embora não seja possível tirar conclusões definitivas. Recomenda-se o uso de pomada de tacrolímus na dosagem mais

baixa e na frequência mais baixa durante o menor tempo necessário, conforme determinado pela avaliação médica da condição clínica (ver a secção 4.2).

A linfadenopatia foi raramente (0,8%) descrita nos ensaios clínicos. A maioria destes casos esteve relacionada com infeções (cutâneas, do trato respiratório e de dentes) e foi resolvida com terapêutica antibiótica apropriada. A linfadenopatia presente no início da terapêutica deve ser investigada e mantida sob atenção. No caso de linfadenopatia resistente, deve investigar-se a etiologia da linfadenopatia. Na ausência de uma etiologia clara para a linfadenopatia, ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve considerar-se a descontinuação de Protopic. Os doentes que desenvolverem linfadenopatia durante o tratamento devem ser monitorizados para assegurar a resolução da linfadenopatia.

Os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infeções superficiais da pele. A eficácia e a segurança de Protopic pomada no tratamento da dermatite atópica infetada clinicamente, não foram avaliadas. Antes de se iniciar o tratamento com Protopic pomada, as infeções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas. O tratamento com Protopic está associado a um risco aumentado de foliculite e infeções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi) (ver secção 4.8). Na presença destas infeções, deve ser avaliado o balanço de riscos e benefícios associados com o uso de Protopic.

Os emolientes não devem ser aplicados na mesma área cutânea nas 2 horas antes ou após a aplicação do Protopic pomada. O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi ainda avaliado. Não existe experiência relativa ao uso concomitante de esteroides sistémicos ou de agentes imunossuppressores.

Deve ser evitado o contacto da pomada com os olhos e com as mucosas. Em caso de aplicação accidental nestas zonas, a pomada deve ser cuidadosamente removida e/ou a área abrangida lavada com água.

O uso de Protopic pomada em oclusão não foi estudado nos doentes, pelo que não se recomenda a aplicação de pensos oclusivos.

Tal como para qualquer outro medicamento de aplicação tópica, os doentes devem lavar as mãos após a aplicação da pomada, caso as mãos não sejam a zona a tratar.

O tacrolímus é extensamente metabolizado no fígado e apesar de a seguir à terapêutica tópica as concentrações sanguíneas serem baixas, a pomada deve ser usada com precaução nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Este medicamento contém butil-hidroxitolueno (E 321), que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda efetuados estudos formais sobre a interação da pomada de tacrolímus com outros medicamentos tópicos.

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

O tacrolímus disponível a nível sistémico é metabolizado via o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hepático. A exposição sistémica resultante da aplicação tópica de pomada de tacrolímus é baixa (< 1,0 ng/mL) e é improvável que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias que são conhecidas como inibidoras do CYP3A4. Contudo, a possibilidade de interações não pode ser excluída e a administração sistémica concomitante de inibidores CYP3A4 (p.ex. eritromicina, itraconazol, cetaconazol e diltiazem) em doentes com doença eritrodérmica e/ou difusa, deve ser cuidadosa.

População pediátrica

Um estudo de interação com a vacina conjugada com proteína contra a *Neisseria meningitidis* do serogrupo C foi realizado em crianças com idade entre 2 e 11 anos. Não foram observados efeitos na resposta imediata à vacinação, na criação de uma memória imunológica ou na imunidade humoral e mediada por células (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de pomada de tacrolímus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração sistémica (ver secção 5.3). Desconhece-se o possível risco para o ser humano.

Protopic pomada não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Dados no ser humano demonstram que, a seguir à administração sistémica, o tacrolímus é excretado no leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistémica resultante da aplicação da pomada de tacrolímus é baixa, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com Protopic pomada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. O eritema foi uma reação adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum.

Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infeções víricas do tipo herpético.

As reações adversas suspeitas de estarem relacionadas com o tratamento, estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos. As frequências estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Infeção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo mas não limitado a: eczema herpético, foliculite, herpes simplex, infeção vírica do tipo herpética, erupção variceliforme de Kaposi		Infeção ocular por herpes*
Doenças do metabolismo e da nutrição		Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica)		
Doenças do sistema nervoso		Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido	Acne*	Rosácea* Lentigo*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação	Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação		Edema no local da aplicação*
Exames complementares de diagnóstico				Nível aumentado do fármaco* (ver secção 4.4)

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

Tratamento de manutenção

Num estudo de tratamento de manutenção (tratamento duas vezes por semana) em adultos e crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram descritos os seguintes acontecimentos adversos como ocorrendo mais frequentemente que no grupo controlo: impetigo no local de aplicação (7,7% em crianças) e infeções no local de aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são similares às notificadas nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

É pouco provável a ocorrência de sobredosagem após a aplicação tópica do medicamento. Em caso de ingestão, é conveniente tomar as medidas gerais de suporte, as quais podem incluir a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Devido à natureza do veículo da pomada, não se recomenda a indução do vômito nem a lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes para dermatite, excluindo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação do tacrolímus na dermatite atópica não é completamente compreendido. Enquanto se observou o que a seguir se descreve, o significado clínico destas observações, na dermatite atópica, não é conhecido.

Através da sua ligação a uma imunofilina citoplásmica específica (FKBP12), o tacrolímus inibe as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, como a GM-CSF, a α -TNF e γ -IFN.

In vitro, em células de Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolímus reduziu a atividade simuladora das células T. O tacrolímus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele.

Nos animais, a pomada de tacrolímus inibiu as reações inflamatórias, em modelos de dermatite experimentais e espontâneos, idênticos à dermatite atópica humana. A pomada de tacrolímus não reduz a espessura cutânea, nem atrofia a pele dos animais.

Nos doentes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas, durante o tratamento com a pomada de tacrolímus, foi associada à redução da expressão do recetor Fc nas células de Langerhans e à redução da sua atividade hiperestimuladora das células T. Nos seres humanos, a pomada de tacrolímus não afeta a síntese de colagénio.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Protopic foram avaliadas em mais de 18.500 doentes, tratados com pomada de tacrolímus, em ensaios clínicos de Fase I a Fase III. Dados de seis ensaios importantes são aqui apresentados.

Num ensaio randomizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com a duração de seis meses, a aplicação de pomada de tacrolímus 0,1%, duas vezes por dia, em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi comparada com um regime à base de corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço). O objetivo primário foi a taxa de resposta no mês 3, definida pela proporção de doentes com pelo menos 60% de melhoria no mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*) entre a baseline e o mês 3. A taxa de resposta no grupo de tacrolímus 0,1% (71,6%) foi significativamente superior à do grupo com tratamento à base de corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). As taxas de resposta no mês 6 foram comparáveis aos resultados do mês 3.

Tabela 1: Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrolímus 0,1% (N=487)
Taxa de resposta $\geq 60\%$ de melhoria no mEASI (Objetivo primário)§§	50,8%	71,6%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteroide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço

§§ valores superiores = elevada melhoria

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram similares nos dois grupos de tratamento. Ardor na pele, herpes simplex, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após a ingestão de álcool), sensação de formiguelo, hiperestésias, acne e dermatites fúngicas ocorreram com maior frequência no grupo de tratamento com tacrolímus. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No segundo ensaio, crianças com idades entre os 2 e os 15 anos, com dermatite atópica moderada a grave, receberam tratamento com pomada de tacrolímus 0,03%, pomada de tacrolímus 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, durante três semanas. O objetivo primário foi a área-sob-a-curva (AUC) do mEASI calculada ao longo do período de tratamento como uma percentagem da baseline. Os resultados deste ensaio randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação demonstraram que a pomada de tacrolímus, 0,03% e 0,1%, é significativamente mais eficaz ($p < 0,001$ para ambos) que a pomada de acetato de hidrocortisona 1% (Tabela 2).

Tabela 2: Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% (N=185)	Tacrolímus 0,03% (N=189)	Tacrolímus 0,1% (N=186)
Mediana do mEASI como Percentagem da AUC média na baseline (Objetivo primário)§	64,0%	44,8%	39,8%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valores inferiores = elevada melhoria

A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolímus do que no grupo da hidrocortisona. O prurido diminuiu ao longo do tempo no grupo do tacrolímus mas não no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o ensaio clínico.

O objetivo do terceiro estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação foi a avaliação da eficácia e segurança da pomada de tacrolímus 0,03%, aplicada uma ou duas vezes por dia, relativamente à aplicação da pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, em crianças com dermatite atópica moderada a grave. O tratamento durou até 3 semanas.

Tabela 3: Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% Duas vezes por dia (N=207)	Tacrolímus 0,03% Uma vez por dia (N=207)	Tacrolímus 0,03% Duas vezes por dia (N=210)
Mediana da diminuição percentual do mEASI (Objetivo primário)§	47,2%	70,0%	78,7%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valores superiores = elevada melhoria

O objetivo primário foi definido como a diminuição percentual do mEASI desde a baseline até ao fim do tratamento. Verificou-se uma melhoria superior, estatisticamente significativa, para a pomada de tacrolímus 0,03%, aplicada uma e duas vezes por dia, quando comparada com a pomada de acetato de hidrocortisona, aplicada duas vezes por dia ($p < 0,001$ para ambos). O tratamento com a pomada de tacrolímus 0,03%, duas vezes por dia, foi mais eficaz do que a aplicação uma vez por dia (Tabela 3). A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolímus do que no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

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

A segurança e eficácia de tacrolímus pomada no tratamento de manutenção da dermatite atópica moderada a grave, foram avaliadas em 524 doentes em dois ensaios clínicos multicêntricos de Fase III, com um desenho semelhante, um em doentes adultos (≥ 16 anos) e outro em doentes pediátricos (2 – 15 anos). Em ambos os estudos, os doentes com a doença ativa entraram no período de tratamento aberto (OLP - *Open Label Period*) durante o qual as lesões afetadas foram tratadas com tacrolímus pomada duas vezes por dia até ter sido alcançado um valor predefinido de melhoria (*Investigator's Global Assessment* [IGA] ≤ 2 , ou seja, lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas) por um máximo de 6 semanas. Posteriormente, os doentes entraram no período duplamente cego de controlo da doença (DCP - *Disease Control Period*) até 12 meses. Os doentes foram aleatorizados para receber tacrolímus pomada (0,1% em adultos; 0,03% em crianças) ou veículo, uma vez por dia, duas vezes por semana às segundas-feiras e quintas-feiras. Se ocorria exacerbação da doença, os doentes entravam no período de tratamento aberto com tacrolímus pomada duas vezes por dia por um máximo de 6 semanas até o valor IGA retomar um valor ≤ 2 .

O objetivo primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da doença que requeriam uma “intervenção terapêutica substancial” durante o DCP, definido como uma exacerbação com um IGA de 3 – 5 (isto é, doença moderada, grave ou muito grave) no primeiro dia da recidiva, e que requeria mais de 7 dias de tratamento. Ambos os estudos demonstraram benefício significativo com o tratamento com tacrolímus pomada duas vezes por semana no que diz respeito aos objetivos primário e secundário durante um período de 12 meses numa subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a grave. Numa subanálise de uma subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a grave estas diferenças permaneceram estatisticamente significativas (Tabela 4). Nestes estudos, não foram observados acontecimentos adversos não relatados previamente.

Tabela 4: Eficácia (subpopulação moderada a grave)

	Adultos, ≥ 16 anos		Crianças, 2-15 anos	
	Tacrolimus 0,1% Duas vezes por semana (N=80)	Veículo Duas vezes por semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Duas vezes por semana (N=78)	Veículo Duas vezes por semana (N=75)
Número mediano de EDs que requereram intervenção substancial ajustado para o tempo em risco (% de doentes sem ED que requereu intervenção substancial)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Tempo mediano para a primeira ED que requereu intervenção substancial	142 dias	15 dias	217 dias	36 dias
Número mediano de EDs ajustado para o tempo em risco (% de doentes sem qualquer período de ED)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Tempo mediano para a primeira ED	123 dias	14 dias	146 dias	17 dias
Percentagem média (DP) de dias de tratamento de ED	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ED: Exacerbação da doença

P<0,001 favorável a tacrolimus pomada 0,1% (adultos) e 0,03% (crianças) para os objetivos primário e secundário

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

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

A resposta primária à vacinação não foi afetada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados clínicos disponíveis demonstram que as concentrações de tacrolimus na circulação sistémica, após aplicação tópica, são baixas e, quando mensuráveis, transitórias.

Absorção

Dados obtidos com seres humanos saudáveis indicam que a exposição sistémica ao tacrolimus, após a aplicação tópica isolada ou reiterada de pomada de tacrolimus, é baixa ou mesmo nula.

As concentrações-alvo mínimas para imunossupressão sistémica para tacrolimus por via oral são de 5-20 ng/mL em doentes transplantados. A maioria dos doentes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com pomada de tacrolimus (0,03%-0,1%), em aplicação única ou reiterada, e bebés

a partir dos 5 meses tratados com pomada de tacrolímus (0,03%), apresentavam concentrações sanguíneas < 1,0 ng/mL. Nos casos em que ocorreram concentrações sanguíneas superiores a 1,0 ng/mL, estas foram transitórias. A exposição sistêmica aumenta com o aumento das zonas de tratamento. Contudo, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica do tacrolímus diminuem com a cicatrização cutânea. Tanto nos adultos como nas crianças, com uma média de 50% de superfície corporal tratada, a exposição sistêmica (i.e. AUC) de tacrolímus do Protopic pomada é aproximadamente 30 vezes inferior à observada com as doses imunossupressoras orais administradas a doentes com transplante renal e hepático. Não se conhece a concentração sanguínea mais baixa de tacrolímus, para a qual se podem observar efeitos sistêmicos. Não existem provas de acumulação sistêmica de tacrolímus nos doentes tratados (adultos e crianças) com pomada de tacrolímus por períodos de tempo prolongados (até um ano).

Distribuição

Como a exposição sistêmica com a pomada de tacrolímus é baixa, a forte ligação do tacrolímus (> 98,8%) às proteínas plasmáticas é considerada como clinicamente irrelevante. Após aplicação tópica da pomada de tacrolímus, o tacrolímus é seletivamente distribuído pela pele, com uma difusão mínima para a circulação sistêmica.

Biotransformação

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

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, o tacrolímus demonstrou ter uma taxa de depuração baixa. A média da depuração total pelo organismo é de cerca de 2,25 l/h. A eliminação hepática do tacrolímus disponível sistemicamente pode ser diminuída em indivíduos com insuficiência hepática grave, ou em indivíduos tratados simultaneamente com fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4.

Após aplicações tópicas repetidas da pomada, a semivida média do tacrolímus foi estimada entre 75 horas para os adultos e 65 horas para as crianças.

População pediátrica

A farmacocinética de tacrolímus após a aplicação tópica é similar à notificada nos adultos, com uma exposição sistêmica mínima e sem evidências de acumulação (ver acima).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida e tolerância local

A administração tópica reiterada de pomada de tacrolímus, ou do veículo da pomada, em ratos, coelhos e cobaias não esteve associada a ligeiras alterações dérmicas, tais como eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico de longo prazo de ratos, com tacrolímus, levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. Estas alterações foram provocadas pela elevada exposição sistêmica dos roedores, que resultou numa elevada absorção de tacrolímus por via transdérmica. Nas cobaias não expostas a elevadas concentrações da pomada (3%), a única alteração sistêmica observada nas fêmeas foi um ganho do peso corporal ligeiramente mais baixo.

Os coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolímus, tendo sido observados efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Ensaio realizados *in vitro* e *in vivo* não indicaram qualquer potencial genotóxico atribuível ao tacrolímus.

Carcinogenicidade

Estudos carcinogénicos sistémicos com ratinhos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram qualquer potencial carcinogénico do tacrolímus.

Num estudo de 24 meses sobre a carcinogenicidade cutânea do tacrolímus, com ratos tratados com a pomada a 0,1%, não se observaram tumores cutâneos. No mesmo estudo foi, no entanto, detetada uma maior incidência de linfomas, associada à elevada exposição sistémica.

Num estudo sobre a fotocarcinogenicidade, ratinhos albinos pelados foram tratados cronicamente com tacrolímus pomada e radiação UV. Os animais tratados com a pomada de tacrolímus mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento de tumores cutâneos (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores.

Este efeito ocorreu nas concentrações mais elevadas de 0,3% e 1%. A relevância para os humanos é atualmente desconhecida. Não está claro se o efeito do tacrolímus é devido à imunossupressão sistémica ou a um efeito local. O risco para humanos não pode ser completamente excluído uma vez que o potencial para imunossupressão local com uso a longo prazo de tacrolímus pomada é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vaselina branca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera branca de abelhas
Parafina sólida
Butil-hidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-alfatocoferol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga laminada, com revestimento interno de polietileno de baixa densidade, com fecho roscado de polipropileno branco.

Apresentações: 10 g, 30 g e 60 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2002
Data da renovação: 20 de novembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protopic 0,1% pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Protopic 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolímus sob a forma mono-hidratada (0,1%).

Excipiente com efeito conhecido

Butil-hidroxitolueno (E321) 15 microgramas/g de pomada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada

Pomada de cor branca a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Protopic 0,1% pomada está indicado em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade).

Tratamento da recidiva

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade)

Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides tópicos.

Tratamento de manutenção

Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolímus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Protopic deve ser iniciado por médicos, que tenham experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica.

Protopic está disponível em duas dosagens, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada.

Posologia

Tratamento da recidiva

Protopic pode ser usado para tratamento de curto prazo e de longo prazo intermitente. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo.

O tratamento com Protopic deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas. Cada região cutânea afetada deve ser tratada com Protopic até as lesões terem desaparecido, quase desaparecido ou estarem ligeiramente afetadas.

Daí para a frente, os doentes são considerados adequados para o tratamento de manutenção (ver abaixo). O tratamento deve ser reiniciado aos primeiros sinais de recorrência (recidiva) dos sintomas da doença.

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos)

O tratamento deverá iniciar-se com a aplicação de Protopic 0,1% duas vezes por dia e deve ser continuado até ao desaparecimento da lesão. O tratamento com Protopic 0,1% duas vezes por dia deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Se a situação clínica permitir, deverá tentar-se reduzir a frequência das aplicações ou utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

De um modo geral, observa-se melhoria uma semana após o início do tratamento. Se decorridas duas semanas de tratamento não forem observados sinais de melhoria, há que considerar outras opções terapêuticas.

População idosa

Não foram realizados estudos específicos na população idosa. No entanto, a experiência clínica disponível nesta população de doentes não demonstrou a necessidade para um ajuste da dose.

População pediátrica

Em crianças entre os 2 e os 16 anos de idade só deve ser utilizado Protopic 0,03% pomada.

Protopic pomada não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Tratamento de manutenção

Os doentes que responderam até 6 semanas de tratamento, usando tacrolímus pomada duas vezes por dia (lesões resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afetadas), são elegíveis para o tratamento de manutenção.

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade)

Os doentes adultos (com idade igual ou superior a 16 anos de idade) devem utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada deve ser aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana (p. ex., segunda e quinta-feira) nas áreas normalmente afetadas pela dermatite atópica, de modo a prevenir a progressão para recidivas. Entre aplicações deve haver um intervalo de 2 a 3 dias sem tratamento com Protopic.

Após 12 meses de tratamento, deve ser realizada pelo médico uma revisão do estado do doente e deve ser tomada uma decisão sobre a continuação do tratamento de manutenção, na ausência de dados de segurança para o tratamento de manutenção para além dos 12 meses.

Se os sinais de recidiva reaparecerem, o tratamento duas vezes por dia deve ser reiniciado (ver secção de tratamento da recidiva em cima).

População idosa

Não foram realizados estudos específicos na população idosa (ver secção de tratamento da recidiva em cima).

População pediátrica

Em crianças entre os 2 e os 16 anos de idade só deve ser utilizado Protopic 0,03% pomada.

Protopic pomada não deve ser utilizada em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Modo de administração

Protopic pomada deve ser aplicado em camada fina nas áreas de pele afetadas ou normalmente afetadas. Protopic pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo rosto, pescoço e pregas de pele, exceto nas membranas mucosas. Protopic pomada não deve ser aplicado com oclusão uma vez que este método de administração ainda não foi estudado em doentes (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Protopic pomada, a exposição da pele à luz solar deve ser reduzida e deve ser evitado o uso de luz ultravioleta (UV) dos solários e a terapêutica com UVB ou UVA, em combinação com psoralenos (PUVA) (ver secção 5.3). Os médicos deverão aconselhar os doentes sobre os métodos de proteção solar adequados, tais como a redução do tempo de exposição solar, o uso de protetores solares e aconselhar a cobertura da pele com roupa apropriada. O Protopic pomada não deve ser aplicado em lesões consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas. O desenvolvimento de qualquer nova alteração na área tratada, distinta do eczema preexistente deve ser vigiado pelo médico.

O uso de pomada de tacrolímus não é recomendado em doentes com uma deficiência na barreira cutânea, tal como a síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso ou doença cutânea do enxerto *versus* hospedeiro. Estas doenças cutâneas podem aumentar a absorção sistémica do tacrolímus. Foram comunicados casos pós-comercialização de aumento do nível sanguíneo de tacrolímus nestas doenças. O Protopic não deve ser utilizado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes a receber terapêutica que cause imunossupressão.

Deve-se ter precaução na aplicação de Protopic por um longo período de tempo em doentes com extensivo envolvimento da pele, especialmente em crianças (ver secção 4.2). Os doentes, em particular os pediátricos, devem ser continuamente avaliados durante o tratamento com Protopic no que diz respeito à resposta ao tratamento e à necessidade de manter o tratamento. Após 12 meses, esta avaliação deve incluir a suspensão do tratamento com Protopic em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

O Protopic contém como substância ativa o tacrolímus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina, tem sido associada a risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e malignidade da pele. Nos doentes com dermatite atópica tratados com Protopic não foram detetados níveis sistémicos significativos de tacrolímus e o papel da imunossupressão local é desconhecido.

Com base nos resultados de estudos a longo prazo e da experiência, não foi confirmada uma ligação entre o tratamento com Protopic pomada e o desenvolvimento de malignidades, embora não seja possível tirar conclusões definitivas. Recomenda-se o uso de pomada de tacrolímus na dosagem mais baixa e na frequência mais baixa durante o menor tempo necessário, conforme determinado pela avaliação médica da condição clínica (ver a secção 4.2).

A linfadenopatia foi raramente (0,8%) descrita nos ensaios clínicos. A maioria destes casos esteve relacionada com infeções (cutâneas, do trato respiratório e de dentes) e foi resolvida com terapêutica antibiótica apropriada. A linfadenopatia presente no início da terapêutica deve ser investigada e mantida sob atenção. No caso de linfadenopatia resistente, deve investigar-se a etiologia da linfadenopatia. Na ausência de uma etiologia clara para a linfadenopatia, ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve considerar-se a descontinuação de Protopic. Os doentes que desenvolverem linfadenopatia durante o tratamento devem ser monitorizados para assegurar a resolução da linfadenopatia.

Os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infeções superficiais da pele. A eficácia e a segurança de Protopic pomada no tratamento da dermatite atópica infetada clinicamente, não foram avaliadas. Antes de se iniciar o tratamento com Protopic pomada, as infeções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas. O tratamento com Protopic está associado a um risco aumentado de foliculite e infeções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema

herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi) (ver secção 4.8). Na presença destas infeções, deve ser avaliado o balanço de riscos e benefícios associados com o uso de Protopic.

Os emolientes não devem ser aplicados na mesma área cutânea nas 2 horas antes ou após a aplicação do Protopic pomada. O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi ainda avaliado. Não existe experiência relativa ao uso concomitante de esteroides sistémicos ou de agentes imunossuppressores.

Deve ser evitado o contacto da pomada com os olhos e com as mucosas. Em caso de aplicação accidental nestas zonas, a pomada deve ser cuidadosamente removida e/ou a área abrangida lavada com água.

O uso de Protopic pomada em oclusão não foi estudado nos doentes, pelo que não se recomenda a aplicação de pensos oclusivos

Tal como para qualquer outro medicamento de aplicação tópica, os doentes devem lavar as mãos após a aplicação da pomada, caso as mãos não sejam a zona a tratar.

O tacrolímus é extensamente metabolizado no fígado e apesar de a seguir à terapêutica tópica as concentrações sanguíneas serem baixas, a pomada deve ser usada com precaução nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Este medicamento contém butil-hidroxitolueno (E 321) que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda efetuados estudos formais sobre a interação da pomada de tacrolímus com outros medicamentos tópicos.

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

O tacrolímus disponível a nível sistémico é metabolizado via o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hepático. A exposição sistémica resultante da aplicação tópica de pomada de tacrolímus é baixa (< 1,0 ng/mL) e é improvável que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias que são conhecidas como inibidoras do CYP3A4. Contudo, a possibilidade de interações não pode ser excluída e a administração sistémica concomitante de inibidores CYP3A4 (p.ex. eritromicina, itraconazol, cetaconazol e diltiazem) em doentes com doença eritrodérmica e/ou difusa, deve ser cuidadosa.

População pediátrica

Um estudo de interação com a vacina conjugada com proteína contra a *Neisseria meningitidis* do serogrupo C foi realizado em crianças com idade entre 2 e 11 anos. Não foram observados efeitos na resposta imediata à vacinação, na criação de uma memória imunológica ou na imunidade humoral e mediada por células (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de pomada de tacrolímus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração sistémica (ver secção 5.3). Desconhece-se o possível risco para o ser humano.

Protopic pomada não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Dados no ser humano demonstram que, a seguir à administração sistêmica, o tacrolímus é excretado no leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistêmica resultante da aplicação da pomada de tacrolímus é baixa, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com Protopic pomada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. O eritema foi uma reação adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum.

Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infeções víricas do tipo herpético.

As reações adversas suspeitas de estarem relacionadas com o tratamento, estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos. As frequências estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Infeção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo mas não limitado a: eczema herpético, foliculite, herpes simplex, infeção vírica do tipo herpética, erupção variceliforme de Kaposi		Infeção ocular por herpes*
Doenças do metabolismo e da nutrição		Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica)		
Doenças do sistema nervoso		Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido	Acne*	Rosácea* Lentigo*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação	Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação		Edema no local da aplicação*
Exames complementares de diagnóstico				Nível aumentado do fármaco* (ver secção 4.4)

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

Tratamento de manutenção

Num estudo de tratamento de manutenção (tratamento duas vezes por semana) em adultos e crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram descritos os seguintes acontecimentos adversos como ocorrendo mais frequentemente que no grupo controlo: impetigo no local de aplicação (7,7% em crianças) e infeções no local de aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

É pouco provável a ocorrência de sobredosagem após a aplicação tópica do medicamento. Em caso de ingestão, é conveniente tomar as medidas gerais de suporte, as quais podem incluir a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Devido à natureza do veículo da pomada, não se recomenda a indução do vômito nem a lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes para dermatite, excluindo corticosteroides, código ATC: D11AH01

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação do tacrolímus na dermatite atópica não é completamente compreendido. Enquanto se observou o que a seguir se descreve, o significado clínico destas observações, na dermatite atópica, não é conhecido.

Através da sua ligação a uma imunofilina citoplásmica específica (FKBP12), o tacrolímus inibe as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citoquinas, como a GM-CSF, a α -TNF e γ -IFN.

In vitro, em células de Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolímus reduziu a atividade simuladora das células T. O tacrolímus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele.

Nos animais, a pomada de tacrolímus inibiu as reações inflamatórias, em modelos de dermatite experimentais e espontâneos, idênticos à dermatite atópica humana. A pomada de tacrolímus não reduz a espessura cutânea, nem atrofia a pele dos animais.

Nos doentes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas, durante o tratamento com a pomada de tacrolímus, foi associada à redução da expressão do recetor Fc nas células de Langerhans e à redução da sua atividade hiperestimuladora das células T. Nos seres humanos, a pomada de tacrolímus não afeta a síntese de colagénio.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Protopic foram avaliadas em mais de 18.500 doentes, tratados com pomada de tacrolímus em ensaios clínicos de Fase I a Fase III. Dados de seis ensaios importantes são aqui apresentados.

Num ensaio randomizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com a duração de seis meses, a aplicação de pomada de tacrolímus 0,1%, duas vezes por dia, em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi comparada com um regime à base de corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço). O objetivo primário foi a taxa de resposta no mês 3, definida pela proporção de doentes com pelo menos 60% de melhoria no mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*) entre a baseline e o mês 3. A taxa de resposta no grupo de tacrolímus 0,1% (71,6%) foi significativamente superior à do grupo com tratamento à base de corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). As taxas de resposta no mês 6 foram comparáveis aos resultados do mês 3.

Tabela 1: Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrolímus 0,1% (N=487)
Taxa de resposta $\geq 60\%$ de melhoria no mEASI (Objetivo primário)§§	50,8%	71,6%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteroide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço

§§ valores superiores = elevada melhoria

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram similares nos dois grupos de tratamento. Ardor na pele, herpes simples, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após a ingestão de álcool), sensação de formigueliro, hiperestésias, acne e dermatites fúngicas ocorreram com maior frequência no grupo de tratamento com tacrolímus. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No segundo ensaio, crianças com idades entre os 2 e os 15 anos, com dermatite atópica moderada a grave, receberam tratamento com pomada de tacrolímus 0,03%, pomada de tacrolímus 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, durante três semanas. O objetivo primário foi a área-sob-a-curva (AUC) do mEASI calculada ao longo do período de tratamento como uma percentagem da baseline. Os resultados deste ensaio randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação demonstraram que a pomada de tacrolímus, 0,03% e 0,1%, é significativamente mais eficaz ($p < 0,001$ para ambos) que a pomada de acetato de hidrocortisona 1% (Tabela 2).

Tabela 2: Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% (N=185)	Tacrolímus 0,03% (N=189)	Tacrolímus 0,1% (N=186)
Mediana do mEASI como Percentagem da AUC média na baseline (Objetivo primário)§	64,0%	44,8%	39,8%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valores inferiores = elevada melhoria

A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolímus do que no grupo da hidrocortisona. O prurido diminuiu ao longo do tempo no grupo do tacrolímus mas não no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o ensaio clínico.

O objetivo do terceiro estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação foi a avaliação da eficácia e segurança da pomada de tacrolímus 0,03%, aplicada uma ou duas vezes por dia, relativamente à aplicação da pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, em crianças com dermatite atópica moderada a grave. O tratamento durou até 3 semanas.

Tabela 3: Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% Duas vezes por dia (N=207)	Tacrolímus 0,03% Uma vez por dia (N=207)	Tacrolímus 0,03% Duas vezes por dia (N=210)
Mediana da diminuição percentual do mEASI (Objetivo primário)§	47,2%	70,0%	78,7%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valores superiores = elevada melhoria

O objetivo primário foi definido como a diminuição percentual do mEASI desde a baseline até ao fim do tratamento. Verificou-se uma melhoria superior, estatisticamente significativa, para a pomada de tacrolímus 0,03%, aplicada uma e duas vezes por dia, quando comparada com a pomada de acetato de hidrocortisona, aplicada duas vezes por dia ($p < 0,001$ para ambos). O tratamento com a pomada de tacrolímus 0,03%, duas vezes por dia, foi mais eficaz do que a aplicação uma vez por dia (Tabela 3). A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolímus do que no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

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

A segurança e eficácia de tacrolímus pomada no tratamento de manutenção da dermatite atópica moderada a grave, foram avaliadas em 524 doentes em dois ensaios clínicos multicêntricos de Fase III, com um desenho semelhante, um em doentes adultos (≥ 16 anos) e outro em doentes pediátricos (2 – 15 anos). Em ambos os estudos, os doentes com a doença ativa entraram no período de tratamento aberto (OLP - *Open Label Period*) durante o qual as lesões afetadas foram tratadas com tacrolímus pomada duas vezes por dia até ter sido alcançado um valor predefinido de melhoria (*Investigator's Global Assessment* [IGA] ≤ 2 , ou seja, lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas) por um máximo de 6 semanas. Posteriormente, os doentes entraram no período duplamente cego de controlo da doença (DCP - *Disease Control Period*) até 12 meses. Os doentes foram aleatorizados para receber tacrolímus pomada (0,1% em adultos; 0,03% em crianças) ou veículo, uma vez por dia, duas vezes por semana às segundas-feiras e quintas-feiras. Se ocorria exacerbação da doença, os doentes entravam no período de tratamento aberto com tacrolímus pomada duas vezes por dia por um máximo de 6 semanas até o valor IGA retomar um valor ≤ 2 .

O objetivo primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da doença que requeriam uma “intervenção terapêutica substancial” durante o DCP, definido como uma exacerbação com um IGA de 3 – 5 (isto é, doença moderada, grave ou muito grave) no primeiro dia da recidiva, e que requeria mais de 7 dias de tratamento. Ambos os estudos demonstraram benefício significativo com o tratamento com tacrolímus pomada duas vezes por semana no que diz respeito aos objetivos primário e secundário durante um período de 12 meses numa subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a grave. Numa subanálise de uma subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a grave estas diferenças permaneceram estatisticamente significativas (Tabela 4).

Nestes estudos não foram observados acontecimentos adversos não relatados previamente.

Tabela 4: Eficácia (subpopulação moderada a grave)

	Adultos, ≥ 16 anos		Crianças, 2-15 anos	
	Tacrolimus 0,1% Duas vezes por semana (N=80)	Veículo Duas vezes por semana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Duas vezes por semana (N=78)	Veículo Duas vezes por semana (N=75)
Número mediano de EDs que requereram intervenção substancial ajustado para o tempo em risco (% de doentes sem ED que requereu intervenção substancial)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Tempo mediano para a primeira ED que requereu intervenção substancial	142 dias	15 dias	217 dias	36 dias
Número mediano de EDs ajustado para o tempo em risco (% de doentes sem qualquer período de ED)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Tempo mediano para a primeira ED	123 dias	14 dias	146 dias	17 dias
Percentagem média (DP) de dias de tratamento de ED	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ED: Exacerbação da doença

$P < 0,001$ favorável a tacrolimus pomada 0,1% (adultos) e 0,03% (crianças) para os objetivos primário e secundário

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

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

A resposta primária à vacinação não foi afetada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados clínicos disponíveis demonstram que as concentrações de tacrolimus na circulação sistémica, após aplicação tópica, são baixas e, quando mensuráveis, transitórias.

Absorção

Dados obtidos com seres humanos saudáveis indicam que a exposição sistémica ao tacrolimus, após a aplicação tópica isolada ou reiterada de pomada de tacrolimus, é baixa ou mesmo nula.

As concentrações-alvo mínimas para imunossupressão sistémica para tacrolimus por via oral são de 5-20 ng/mL em doentes transplantados. A maioria dos doentes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com pomada de tacrolimus (0,03%-0,1%), em aplicação única ou reiterada, e bebés a partir dos 5 meses tratados com pomada de tacrolimus (0,03%), apresentavam concentrações

sanguíneas < 1,0 ng/mL. Nos casos em que ocorreram concentrações sanguíneas superiores a 1,0 ng/mL, estas foram transitórias. A exposição sistêmica aumenta com o aumento das zonas de tratamento. Contudo, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica do tacrolímus diminuem com a cicatrização cutânea. Tanto nos adultos como nas crianças, com uma média de 50% de superfície corporal tratada, a exposição sistêmica (i.e. AUC) de tacrolímus do Protopic pomada é aproximadamente 30 vezes inferior à observada com as doses imunossupressoras orais administradas a doentes com transplante renal e hepático. Não se conhece a concentração sanguínea mais baixa de tacrolímus, para a qual se podem observar efeitos sistêmicos.

Não existem provas de acumulação sistêmica de tacrolímus nos doentes tratados (adultos e crianças) com pomada de tacrolímus por períodos de tempo prolongados (até um ano).

Distribuição

Como a exposição sistêmica com a pomada de tacrolímus é baixa, a forte ligação do tacrolímus (> 98,8%) às proteínas plasmáticas é considerada como clinicamente irrelevante.

Após aplicação tópica da pomada de tacrolímus, o tacrolímus é seletivamente distribuído pela pele, com uma difusão mínima para a circulação sistêmica.

Biotransformação

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

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, o tacrolímus demonstrou ter uma taxa de depuração baixa. A média da depuração total pelo organismo é de cerca de 2,25 l/h. A eliminação hepática do tacrolímus disponível sistemicamente pode ser diminuída em indivíduos com insuficiência hepática grave, ou em indivíduos tratados simultaneamente com fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4.

Após aplicações tópicas repetidas da pomada, a semivida média do tacrolímus foi estimada entre 75 horas para os adultos e 65 horas para as crianças.

População pediátrica

A farmacocinética de tacrolímus após a aplicação tópica é similar à notificada nos adultos, com uma exposição sistêmica mínima e sem evidências de acumulação (ver acima).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida e tolerância local

A administração tópica reiterada de pomada de tacrolímus, ou do veículo da pomada, em ratos, coelhos e cobaias anãs esteve associada a ligeiras alterações dérmicas, tais como eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico de longo prazo de ratos, com tacrolímus, levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. Estas alterações foram provocadas pela elevada exposição sistêmica dos roedores, que resultou numa elevada absorção de tacrolímus por via transdérmica. Nas cobaias anãs expostas a elevadas concentrações da pomada (3%), a única alteração sistêmica observada nas fêmeas foi um ganho do peso corporal ligeiramente mais baixo.

Os coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolímus, tendo sido observados efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Ensaio realizados *in vitro* e *in vivo* não indicaram qualquer potencial genotóxico atribuível ao tacrolímus.

Carcinogenicidade

Estudos carcinogénicos sistémicos com ratinhos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram qualquer potencial carcinogénico do tacrolímus.

Num estudo de 24 meses sobre a carcinogenicidade cutânea do tacrolímus, com ratos tratados com a pomada a 0,1%, não se observaram tumores cutâneos. No mesmo estudo foi, no entanto, detetada uma maior incidência de linfomas, associada à elevada exposição sistémica.

Num estudo sobre a fotocarcinogenicidade, ratinhos albinos pelados foram tratados cronicamente com tacrolímus pomada e radiação UV. Os animais tratados com a pomada de tacrolímus mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento de tumores cutâneos (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores.

Este efeito ocorreu nas concentrações mais elevadas de 0,3% e 1%. A relevância para os humanos é atualmente desconhecida. Não está claro se o efeito do tacrolímus é devido à imunossupressão sistémica ou a um efeito local. O risco para humanos não pode ser completamente excluído uma vez que o potencial para imunossupressão local com uso a longo prazo de tacrolímus pomada é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vaselina branca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera branca de abelhas
Parafina sólida
Butil-hidroxitolueno (E321)
Todo-*rac*-alfatocoferol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga laminada, com revestimento interno de polietileno de baixa densidade, com fecho roscado de polipropileno branco.

Apresentações: 10 g, 30 g e 60 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2002
Data da renovação: 20 de novembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**PROTOPIC 0,03% POMADA (EMBALAGEM DE 10 g, 30 g, 60 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Protopic 0,03% pomada
tacrolímus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA

1 g de pomada contém: 0,3 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321), todo-*rac*-alfatocoferol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

protopic 0.03%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

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

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Protopic 0,03% pomada
tacrolímus mono-hidratado
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 g

6. OUTROS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

EU/1/02/201/005

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**PROTOPIC 0,03% POMADA (BISNAGA DE 30 g, 60 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Protopic 0,03% pomada
tacrolímus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA

1 g de pomada contém: 0,3 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321), todo-*rac*-alfatocoferol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**PROTOPIC 0,1% POMADA (EMBALAGEM DE 10 g, 30 g, 60 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Protopic 0,1% pomada
tacrolímus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA

1 g de pomada contém: 1,0 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321), todo-*rac*-alfatocoferol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

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

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Protopic 0,1% pomada
tacrolímus mono-hidratado
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 g

6. OUTROS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

EU/1/02/201/006

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**PROTOPIC 0,1% POMADA (BISNAGA DE 30 g, 60 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Protopic 0,1% pomada
tacrolímus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA

1 g de pomada contém: 1,0 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321), todo-*rac*-alfatocoferol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Protopic 0,03% pomada tacrolímus mono-hidratado

Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Protopic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Protopic
3. Como utilizar Protopic
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Protopic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Protopic e para que é utilizado

A substância ativa de Protopic, o tacrolímus mono-hidratado, é um agente imunomodulador.

Protopic 0,03% pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica moderada a grave (eczema), em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais tais como corticosteroides tópicos e em crianças (com idade superior a 2 anos de idade), que não têm uma resposta adequada às terapêuticas convencionais tais como corticosteroides tópicos.

Quando a dermatite atópica moderada a grave está tratada ou praticamente tratada até um máximo de 6 semanas de tratamento de uma recidiva, e se apresenta recidivas frequentes (ou seja, mais do que 4 vezes por ano), é possível prevenir as recidivas ou prolongar o tempo em que está livre de recidivas utilizando Protopic pomada 0,03% duas vezes por semana.

Na dermatite atópica uma hiper-reação do sistema imunitário da pele causa inflamação (prurido, eritema, desidratação). Protopic altera a resposta imunitária anómala e alivia a inflamação da pele e o prurido.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Protopic

Não utilize Protopic

- se tem alergia ao tacrolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou aos antibióticos macrólidos (p.ex. azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Protopic:

- se tiver **insuficiência hepática**.
- se tiver **uma malignidade na pele** (tumores) ou um **sistema imunitário enfraquecido** (imunocomprometido) seja qual for a causa.
- se tiver uma **doença hereditária da barreira epidérmica (da pele)**, tal como síndrome de Netherton, ictiose lamelar (escamação extensa da pele devido a um espessamento da camada exterior da pele), se tiver uma doença inflamatória da pele, tal como **pioderma gangrenoso** ou se sofrer de **eritrodermia generalizada** (vermelhidão inflamatória e escamação de toda a pele).

- se tiver a Doença Cutânea do Enxerto *versus* Hospedeiro (reação imunológica da pele que é uma complicação comum em doentes sujeitos a um transplante de medula óssea).
- se tiver **nódulos linfáticos inchados** no início do tratamento. Se durante o tratamento com Protopic os seus nódulos linfáticos ficarem inchados, consulte o seu médico.
- se tiver **feridas infetadas**. Não aplique a pomada sobre feridas infetadas.
- se notar qualquer **alteração na aparência da sua pele**, informe o seu médico.
- Com base nos resultados de estudos a longo prazo e da experiência, não foi confirmada uma ligação entre o tratamento com Protopic pomada e o desenvolvimento de malignidades, embora não seja possível tirar conclusões definitivas.
- Evite a exposição da pele durante longos períodos ao sol ou à luz solar artificial (solários). Se passa muito tempo no exterior após a aplicação de Protopic, use um protetor solar e vista roupa larga, que proteja a pele do sol. Adicionalmente, aconselhe-se com o seu médico relativamente a outros métodos apropriados de proteção solar. Se lhe for prescrita terapia à base de luz, informe o seu médico de que está a usar Protopic uma vez que não se recomenda a utilização simultânea de Protopic e de terapia à base de luz.
- Se o seu médico lhe disser para utilizar Protopic duas vezes por semana para manter a sua dermatite atópica tratada, o seu estado deve ser revisto pelo seu médico pelo menos a cada 12 meses, mesmo que se mantenha controlado. Em crianças, o tratamento de manutenção deve ser suspenso após 12 meses para avaliar se persiste a necessidade de um tratamento continuado.
- Recomenda-se o uso de pomada de tacrolimus na dosagem mais baixa e na frequência mais baixa durante o menor tempo necessário. Esta decisão deve ser baseada na avaliação do seu médico da forma como o seu eczema responde ao Protopic pomada.

Crianças

- Protopic pomada **não está aprovado para crianças com idade inferior a 2 anos**. Por isso, não deve ser utilizado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.
- O efeito do tratamento com Protopic no desenvolvimento do sistema imunitário nas crianças, especialmente nas mais novas, ainda não foi estabelecido.

Outros medicamentos e cosméticos e Protopic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Durante o tratamento com Protopic pode usar cremes e loções hidratantes, embora estes produtos só devam ser utilizados duas horas antes ou duas horas após a aplicação de Protopic.

Não foi estudado o uso simultâneo de Protopic com outras preparações a serem usadas na pele, nem com a administração oral de corticosteroides (por exemplo, cortisona) ou medicamentos que afetam o sistema imunitário.

Protopic com álcool

Durante o uso de Protopic, a ingestão de bebidas alcoólicas pode causar rubor ou vermelhidão, e sensação de calor na pele do corpo ou do rosto.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Protopic contém butil-hidroxitolueno (E 321)

Este medicamento contém butil-hidroxitolueno (E 321), que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

3. Como utilizar Protopic

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Aplique uma fina camada de Protopic nas áreas de pele afetadas.
- Protopic pode ser utilizado em praticamente todas as partes do corpo, incluindo o rosto e o pescoço, assim como nas pregas da pele dos cotovelos e joelhos.
- Evite utilizar a pomada no interior do seu nariz, boca ou nos olhos. Se o produto penetrar nestas zonas, deve limpá-las cuidadosamente e/ou enxaguá-las com água.
- Não cubra as áreas de pele em tratamento com pensos ou ligaduras.
- Depois de aplicar Protopic, lave as mãos, a menos que estas também estejam a ser tratadas.
- Antes de aplicar Protopic, após um banho ou um duche, assegure-se de que a sua pele está completamente seca.

Crianças (com idade superior a 2 anos)

Aplique Protopic 0,03% pomada duas vezes por dia, até às três semanas, uma de manhã e outra à noite.

Depois deste período, a pomada deve ser usada uma vez por dia, em cada região da pele afetada, até ao desaparecimento do eczema.

Adultos (com idade igual ou superior a 16 anos)

Para os doentes adultos (com idade igual ou superior a 16 anos) existem duas dosagens de Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada). O seu médico decidirá sobre que dosagem é melhor para si.

Normalmente, o tratamento é iniciado com Protopic 0,1% pomada, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, até o eczema desaparecer. Dependendo da resposta do seu eczema, o seu médico decidirá se a frequência da aplicação pode ser reduzida ou se pode utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

Trate cada uma das zonas afetadas até o eczema ter desaparecido completamente. Normalmente, observa-se melhoria do estado da pele dentro de uma semana após o início do tratamento. Se não observar qualquer melhoria ao fim de duas semanas, consulte o médico para que este possa prescrever outros tratamentos possíveis.

O seu médico pode referir-lhe para usar Protopic pomada duas vezes por semana quando a sua dermatite atópica estiver tratada ou praticamente tratada (Protopic 0,03% para crianças e Protopic 0,1% para adultos). Protopic pomada deve ser aplicado uma vez por dia duas vezes por semana (por exemplo, segundas-feiras e quintas-feiras) nas áreas do seu corpo frequentemente afetadas pela dermatite atópica. Deve haver um intervalo de 2-3 dias sem tratamento com Protopic entre aplicações. Se os sintomas reaparecerem, deve utilizar Protopic duas vezes por dia, como mencionado em cima, e consultar o seu médico para rever o seu tratamento.

Se ingerir acidentalmente a pomada

Se ingerir acidentalmente a pomada, consulte de imediato o seu médico ou o farmacêutico. Não tente induzir o vômito.

Caso se tenha esquecido de utilizar Protopic

Se se esqueceu de aplicar a pomada no momento estabelecido, aplique-a logo que se lembre e depois proceda como habitualmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de ardor e comichão

Estes sintomas são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem habitualmente após uma semana de aplicação de Protopic.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- vermelhidão
- sensação de calor
- dor
- aumento da sensibilidade da pele (especialmente ao calor e ao frio)
- formiguelo na pele
- erupção na pele
- infeção local na pele independente da causa, incluindo, mas não limitada a: folículos capilares inflamados ou infetados, herpes labial, infeções generalizadas de herpes simplex.
- vermelhidão facial ou irritação da pele após a ingestão de álcool também é comum

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- acne

Após o tratamento de duas vezes por semana, foram comunicadas infeções no local da aplicação em crianças e adultos. Foi notificado impetigo, uma infeção bacteriana superficial da pele que produz vesículas ou feridas em crianças.

Rosácea (vermelhidão facial), dermatite do tipo rosácea, lentigo (presença de manchas castanhas na pele), edema no local de aplicação e infeção por herpes no olho foram comunicadas durante a experiência pós-comercialização.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Protopic

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bisnaga e na caixa, a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Protopic

- A substância ativa é o tacrolímus mono-hidratado.

Um grama de Protopic 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada).

- Os outros componentes são vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321) e todo-*rac*-alfatocoferol.

Qual o aspeto de Protopic e conteúdo da embalagem

Protopic é uma pomada de cor branca a levemente amarelada. É fornecida em bisnagas com 10, 30 ou 60 gramas de pomada. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Protopic está disponível em duas dosagens (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Fabricante

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Protopic 0,1% pomada
tacrolímus mono-hidratado

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Neste folheto:

1. O que é Protopic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Protopic
3. Como utilizar Protopic
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Protopic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Protopic e para que é utilizado

A substância ativa de Protopic, o tacrolímus mono-hidratado, é um agente imunomodulador.

Protopic 0,1% pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica moderada a grave (eczema), em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais tais como corticosteroides tópicos.

Quando a dermatite atópica moderada a grave está tratada ou praticamente tratada até um máximo de 6 semanas de tratamento de uma recidiva, e se apresenta recidivas frequentes (ou seja, mais do que 4 vezes por ano), é possível prevenir as recidivas ou prolongar o tempo em que está livre de recidivas utilizando Protopic pomada 0,1% duas vezes por semana.

Na dermatite atópica uma hiper-reação do sistema imunitário da pele causa inflamação (prurido, eritema, desidratação). Protopic altera a resposta imunitária anómala e alivia a inflamação da pele e o prurido.

2. Antes de utilizar Protopic

Não utilize Protopic

- se tem alergia ao tacrolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou aos antibióticos macrólidos (p.ex. azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Protopic:

- se tiver **insuficiência hepática**.
- se tiver **uma malignidade na pele** (tumores) ou um **sistema imunitário enfraquecido** (imunocomprometido) seja qual for a causa.
- se tiver uma **doença hereditária da barreira epidérmica (da pele)**, tal como síndrome de Netherton, ictiose lamelar (escamação extensa da pele devido a um espessamento da camada exterior da pele), se tiver uma doença inflamatória da pele, tal como **pioderma gangrenoso** ou se sofrer de **eritrodermia generalizada** (vermelhidão inflamatória e escamação de toda a pele).
- se tiver a Doença Cutânea do Enxerto *versus* Hospedeiro (reação imunológica da pele que é uma complicação comum em doentes sujeitos a um transplante de medula óssea).

- se tiver **nódulos linfáticos inchados** no início do tratamento. Se durante o tratamento com Protopic os seus nódulos linfáticos ficarem inchados, consulte o seu médico.
- se tiver feridas infetadas. Não aplique a pomada sobre feridas infetadas.
- se notar qualquer **alteração na aparência da sua pele**, informe o seu médico.
- Com base nos resultados de estudos a longo prazo e da experiência, não foi confirmada uma ligação entre o tratamento com Protopic pomada e o desenvolvimento de malignidades, embora não seja possível tirar conclusões definitivas.
- Evite a exposição da pele durante longos períodos ao sol ou à luz solar artificial (solários). Se passa muito tempo no exterior após a aplicação de Protopic, use um protetor solar e vista roupa larga, que proteja a pele do sol. Adicionalmente, aconselhe-se com o seu médico relativamente a outros métodos apropriados de proteção solar. Se lhe for prescrita terapia à base de luz, informe o seu médico de que está a usar Protopic uma vez que não se recomenda a utilização simultânea de Protopic e de terapia à base de luz.
- Se o seu médico lhe disser para utilizar Protopic duas vezes por semana para manter a sua dermatite atópica tratada, o seu estado deve ser revisto pelo seu médico pelo menos a cada 12 meses, mesmo que se mantenha controlado. Em crianças, o tratamento de manutenção deve ser suspenso após 12 meses para avaliar se persiste a necessidade de um tratamento continuado.
- Recomenda-se o uso de pomada de tacrolímus na dosagem mais baixa e na frequência mais baixa durante o menor tempo necessário. Esta decisão deve ser baseada na avaliação do seu médico da forma como o seu eczema responde ao Protopic pomada.

Crianças

- Protopic 0,1% pomada **não está aprovado para crianças com idade inferior a 16 anos**. Por isso, não deve ser utilizado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.
- O efeito do tratamento com Protopic no desenvolvimento do sistema imunitário nas crianças, especialmente nas mais novas, ainda não foi estabelecido.

Outros medicamentos, cosméticos e Protopic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Durante o tratamento com Protopic, pode usar cremes e loções hidratantes, embora estes produtos só devam ser utilizados duas horas antes ou duas horas após a aplicação de Protopic.

Não foi estudado o uso simultâneo de Protopic com outras preparações a serem usadas na pele, nem com a administração oral de corticosteroides (por exemplo cortisona) ou medicamentos que afetam o sistema imunitário.

Protopic com álcool

Durante o uso de Protopic a ingestão de bebidas alcoólicas pode causar rubor ou vermelhidão, e sensação de calor na pele do corpo ou do rosto.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Protopic contém butil-hidroxitolueno (E 321)

Este medicamento contém butil-hidroxitolueno (E 321), que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

3. Como utilizar Protopic

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Aplique uma fina camada de Protopic nas áreas de pele afetadas.
- Protopic pode ser utilizado em praticamente todas as partes do corpo, incluindo o rosto e o pescoço, assim como nas pregas da pele dos cotovelos e joelhos.
- Evite utilizar a pomada no interior do seu nariz, boca ou nos olhos. Se o produto penetrar nestas zonas, deve limpá-las cuidadosamente e/ou enxaguá-las com água.
- Não cubra as áreas de pele em tratamento com pensos ou ligaduras.
- Depois de aplicar Protopic, lave as mãos, a menos que estas também estejam a ser tratadas.
- Antes de aplicar Protopic, após um banho ou um duche, assegure-se de que a sua pele está completamente seca.

Adultos (com idade igual ou superior a 16 anos)

Para os doentes adultos (com idade igual ou superior a 16 anos) existem duas dosagens de Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada). O seu médico decidirá sobre que dosagem é melhor para si.

Normalmente, o tratamento é iniciado com Protopic 0,1% pomada, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, até o eczema desaparecer. Dependendo da resposta do seu eczema, o seu médico decidirá se a frequência da aplicação pode ser reduzida ou se pode utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada.

Trate cada uma das zonas afetadas até o eczema ter desaparecido completamente. Normalmente, observa-se melhoria do estado da pele dentro de uma semana após o início do tratamento. Se não observar qualquer melhoria ao fim de duas semanas, consulte o médico para que este possa prescrever outros tratamentos possíveis.

O seu médico pode referir-lhe para usar Protopic 0,1% pomada duas vezes por semana quando a sua dermatite atópica estiver tratada ou praticamente tratada. Protopic 0,1% pomada deve ser aplicado uma vez por dia duas vezes por semana (por exemplo, segundas-feiras e quintas-feiras) nas áreas do seu corpo frequentemente afetadas pela dermatite atópica. Deve haver um intervalo de 2-3 dias sem tratamento com Protopic entre aplicações. Se os sintomas reaparecerem, deve utilizar Protopic duas vezes por dia, como mencionado em cima, e consultar o seu médico para rever o seu tratamento.

Se ingerir acidentalmente a pomada

Se ingerir acidentalmente a pomada, consulte de imediato o seu médico ou o farmacêutico. Não tente induzir o vômito.

Caso se tenha esquecido de utilizar Protopic

Se se esqueceu de aplicar a pomada no momento estabelecido, aplique-a logo que se lembre e depois proceda como habitualmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- sensação de ardor e comichão

Estes sintomas são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem habitualmente após uma semana de aplicação de Protopic.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vermelhidão
- sensação de calor

- dor
- aumento da sensibilidade da pele (especialmente ao calor e ao frio)
- formiguelo na pele
- erupção na pele
- infecção local na pele independente da causa, incluindo, mas não limitada a: folículos capilares inflamados ou infectados, herpes labial, infecções generalizadas de herpes simplex.
- vermelhidão facial ou irritação da pele após a ingestão de álcool também é comum

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas):

- acne

Após o tratamento de duas vezes por semana, foram comunicadas infecções no local da aplicação em adultos.

Rosácea (vermelhidão facial), dermatite do tipo rosácea, lentigo (presença de manchas castanhas na pele), edema no local de aplicação e infecção por herpes no olho foram comunicadas durante a experiência pós-comercialização.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Protopic

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bisnaga e na caixa, a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Protopic

- A substância ativa é o tacrolímus mono-hidratado.
Um grama de Protopic 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolímus (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida, butil-hidroxitolueno (E321) e todo-*rac*-alfatocoferol.

Qual o aspeto de Protopic e conteúdo da embalagem

Protopic é uma pomada de cor branca a levemente amarelada. É fornecida em bisnagas com 10, 30 ou 60 gramas de pomada. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Protopic está disponível em duas dosagens (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% pomada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dinamarca

Fabricante

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para tacrolimus (formulações tópicas), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em consideração os dados disponíveis na literatura, sobre o risco de uma significativa absorção sistémica, quando utilizado fora do âmbito das condições da autorização de introdução no mercado (*off-label use*) para tratar o pioderma gangrenoso, o PRAC concluiu que a informação dos medicamentos contendo tacrolimus para aplicação tópica, deveria ser alterada de forma a incluir pioderma gangrenoso, na lista de condições mencionadas no RCM para as quais o tacrolimus pomada não está recomendado.

Após rever a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos para a recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tacrolimus (formulações tópicas), o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tacrolimus (formulações tópicas) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração aos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado.