

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,03% pomada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

#### Tratamiento de brotes

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

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

*Niños (2 años de edad y mayores)*

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

#### Tratamiento de mantenimiento

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

#### Posología

##### Tratamiento de brotes

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

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

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

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

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

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

*Personas de edad avanzada*

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

*Población pediátrica*

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

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

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

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

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

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

*Personas de edad avanzada*

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

*Población pediátrica*

Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada.

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

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

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

#### Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades.

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

No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años) (ver sección 5.1).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección 4.8). Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico.

La linfadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron

con una terapia adecuada de antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Protopic y que desarrollan una linfadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic.

No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.1).

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción entre la pomada de tacrolimus y otros medicamentos administrados por vía tópica.

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

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

##### *Población pediátrica*

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad.

##### Embarazo

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

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

##### Lactancia

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

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

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

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

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

#### Post-comercialización

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas y cánceres de piel, en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección 4.4).

#### Tratamiento de mantenimiento

En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos

adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos).

#### *Población pediátrica*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos dermatológicos, código ATC: D11AH01

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

Tabla 1 Eficacia en el mes 3

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

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

§§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 2 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores inferiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 3 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

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

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

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

Tabla 4 Eficacia (subpoblación moderada a grave)

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

DE: exacerbación de la enfermedad

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

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

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

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

### Eliminación

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

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

### *Población pediátrica*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

La administración tópica múltiple de pomada de tacrolimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y microcerdos produjo ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas. El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrolimus indujo toxicidad general, a saber, alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones obedecieron a la intensa exposición general de los roedores, resultante de la gran absorción transdérmica de tacrolimus. La única alteración general observada en microcerdos tratados con grandes

concentraciones de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras.

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

#### Mutagénesis

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

#### Carcinogénesis

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

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

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

#### Toxicidad en la reproducción

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Parafina blanda blanca  
Parafina líquida  
Carbonato de propileno  
Cera de abejas blanca  
Parafina dura

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 28/02/2002  
Fecha de la renovación: 20/11/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{DD/MM/AAAA}

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,1% pomada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

#### Tratamiento de brotes

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

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

#### Tratamiento de mantenimiento

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

#### Posología

#### Tratamiento de brotes

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

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

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

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

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

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

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

#### Tratamiento de mantenimiento

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

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

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

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

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

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

#### Forma de administración

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

### 4.3 **Contraindicaciones**

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

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades.

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

No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años) (ver sección 5.1).

Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección 4.8). Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico.

La linfadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Protopic y que desarrollan una linfadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic.

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción entre la pomada de tacrolimus y otros medicamentos administrados por vía tópica.

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

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

##### *Población pediátrica*

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad.

##### Embarazo

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

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

#### Lactancia

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

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

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

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100,</math> <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1000,</math> <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección 4.4)

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

#### Post-comercialización

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas y cánceres de piel, en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección 4.4).

#### Tratamiento de mantenimiento

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos dermatológicos, código ATC: D11AH01

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

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

Tabla 1 Eficacia en el mes 3

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

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

§§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 2 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores inferiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 3 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos o de duración más reducida.

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

La variable principal en ambos estudios fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que precisaron de una “intervención terapéutica sustancial” durante el periodo DCP, definiendo una exacerbación como un índice IGA de 3-5 (por ej. enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó de más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios mostraron un beneficio significativo con el tratamiento con tacrolimus dos veces a la semana con respecto a las variables primaria y secundarias clave durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica leve a grave. En un subanálisis del grupo de población de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). En estos estudios no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran descrito con anterioridad.

Tabla 4 Eficacia (subpoblación moderada a grave)

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

DE: exacerbación de la enfermedad

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

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

En uno de los brazos, los pacientes recibieron Protopic 0,03% pomada (n=121) dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo comparador los pacientes recibieron una pomada de acetato de hidrocortisona (AH) al 1% en cabeza y cuello y una pomada de butirato de hidrocortisona al 0,1% (n=111) en tronco y extremidades dos veces al día durante 2 semanas, y a continuación AH dos veces al día en todas las áreas afectadas. Durante este periodo todos los pacientes y sujetos del grupo control (n=44) recibieron una inmunización primaria y una reexposición con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

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

La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

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

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

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

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

### Eliminación

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

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

### *Población pediátrica*

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

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

### Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

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

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

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

### Mutagénesis

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

### Carcinogénesis

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

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

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

### Toxicidad en la reproducción

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Parafina blanda blanca  
Parafina líquida  
Carbonato de propileno  
Cera de abejas blanca  
Parafina dura

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

#### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 28/02/2002  
Fecha de la renovación: 20/11/2006

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{DD/MM/AAAA}

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

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,03% Pomada  
Tacrolimus monohidrato

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Pomada

10 g  
30 g  
60 g

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Protopic 0.03%

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Protopic 0,03% Pomada  
Tacrolimus monohidrato  
Uso cutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 g

**6. OTROS**

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

EU/1/02/201/005

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,03% Pomada  
Tacrolimus monohidrato

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Pomada

30 g

60 g

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,1% Pomada  
Tacrolimus monohidrato

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Pomada

10 g  
30 g  
60 g

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Protopic 0.1%

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Protopic 0,1% Pomada  
Tacrolimus monohidrato  
Uso cutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 g

**6. OTROS**

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

EU/1/02/201/006

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Protopic 0,1% Pomada  
Tacrolimus monohidrato

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Pomada

30 g

60 g

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Protopic 0,03% pomada Tacrolimus monohidrato

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

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

#### **Contenido del prospecto:**

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

#### **1. Qué es Protopic y para qué se utiliza**

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

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

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

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic**

##### **No use Protopic**

- Si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de Protopic, o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico si:

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

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

- presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
  - tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
  - si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
  - si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Se desconoce la seguridad del uso de Protopic durante un largo periodo de tiempo. Un número muy reducido de personas que usaban Protopic pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo, de piel o linfoma). Sin embargo, no se ha demostrado una relación con el tratamiento con Protopic pomada.
  - Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
  - Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.

### **Niños**

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

### **Uso de Protopic con otros medicamentos y cosméticos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

### **Uso de Protopic con alcohol**

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

### **Embarazo y lactancia**

No utilice Protopic si está embarazada o en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

## **3. Cómo usar Protopic**

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

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

### **Niños (2 años de edad y mayores)**

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

### **Adultos (16 años de edad y mayores)**

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

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

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

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

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

### **Si usted traga accidentalmente algo de pomada**

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

### **Si olvidó usar Protopic**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- sensación de quemazón y picor

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

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

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

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

- acné

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

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

Desde que se encuentra disponible en el mercado, un número muy reducido de personas que han utilizado Protopic pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo linfoma, incluyendo linfoma de piel y otros tumores de piel). Sin embargo, no se ha confirmado o rechazado hasta el momento según la evidencia disponible una relación con el tratamiento con Protopic pomada.

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Protopic**

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Protopic**

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

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

**Titular de la autorización de comercialización:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca.

**Responsable de la fabricación:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 225 992 272

#### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

#### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

#### **Malta**

PHARMA COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

#### **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 SA  
Tél: +33 1 3014 40 00

#### **Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**Hrvatska**

Remedia d.o.o.  
Tel:+385 1 3778 770

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 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

**România**

LEO Pharma A/S România  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

PHARMAGAN d.o.o.  
Tel: +386 4 2366 700

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 5939 6236

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +44 1844 347333

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

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

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Protopic 0,1% pomada Tacrolimus monohidrato

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

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

### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Protopic y para que se utiliza

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

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

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

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Protopic

##### No use Protopic

- Si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de Protopic, o a antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si:

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

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

- presenta una enfermedad cutánea de injerto contra huésped (una reacción inmune de la piel que es una complicación común en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea).
- tiene **inflamados los nódulos linfáticos** al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopic, consulte con su médico.
- si tiene **lesiones infectadas**. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- si observa cualquier **cambio en el aspecto de su piel**, por favor informe a su médico.
- Se desconoce la seguridad del uso de Protopic durante un largo periodo de tiempo. Un número muy reducido de personas que usaban Protopic pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo, de piel o linfoma). Sin embargo, no se ha demostrado una relación con el tratamiento con Protopic pomada.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopic permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopic ya que no se recomienda emplear Protopic y terapia solar al mismo tiempo.
- Si su médico le dice que utilice Protopic dos veces por semana para mantener la desaparición de su dermatitis atópica, su estado debe ser revisado por su médico al menos cada 12 meses aunque ésta permanezca controlada. En niños se debe suspender el tratamiento de mantenimiento después de 12 meses, para evaluar si todavía existe la necesidad de un tratamiento continuado.

### Niños

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

### Uso de Protopic con otros medicamentos y cosméticos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

### Uso de Protopic con alcohol

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

### Embarazo y lactancia

No utilice Protopic si está embarazada o en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

## 3. Cómo usar Protopic

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

- Aplique Protopic como una capa fina en las zonas afectadas de su piel.

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

Adultos (16 años de edad y mayores)

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

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

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

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

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

#### **Si usted traga accidentalmente algo de pomada**

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

#### **Si olvidó usar Protopic**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- sensación de quemazón y picor

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

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

- enrojecimiento
- sensación de calor

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

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

- acné

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

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

Desde que se encuentra disponible en el mercado, un número muy reducido de personas que han utilizado Protopic pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo linfoma, incluyendo linfoma de piel y otros tumores de piel). Sin embargo, no se ha confirmado o rechazado hasta el momento según la evidencia disponible una relación con el tratamiento con Protopic pomada.

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Protopic**

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Protopic**

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

**Aspecto del producto y contenido del envase**

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

**Titular de la autorización de comercialización:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca.

**Responsable de la fabricación:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 225 992 272

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO SA  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

Remedia d.o.o.  
Tel:+385 1 3778 770

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma A/S România  
Tel: +40 213121963

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 1 490 8924

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κόπος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

PHARMAGAN d.o.o.  
Tel: +386 4 2366 700

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 5939 6236

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +44 1844 347333

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

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