

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,03% pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Butylhydroxytoluène (E321) 15 microgrammes/g de pommade.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade

Pommade blanche à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Protopic 0,03% pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Traitement des poussées

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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

Enfants (2 ans et plus)

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Traitement d'entretien

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Deux dosages de Protopic sont disponibles : Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade.

Posologie

Traitement des poussées

Protopic peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Le traitement ne doit pas être continu.

Le traitement par Protopic doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Chaque zone affectée de la peau sera traitée par Protopic jusqu'à disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères. Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, si approprié (voir ci-dessous). Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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

Habituellement, une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage Protopic 0,03% pommade. Le traitement doit être débuté deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. La fréquence des applications doit ensuite être réduite à une par jour jusqu'à guérison des lésions (voir rubrique 4.4).

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

Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est approprié pour les patients qui répondent à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions, ou lésions légères).

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

Les patients adultes doivent utiliser Protopic 0,1% pommade. Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.

Au-delà de 12 mois de traitement, le patient doit être revu par le médecin afin de décider de la poursuite du traitement d'entretien en l'absence de données de tolérance au-delà de 12 mois dans le traitement d'entretien.

Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement bi-quotidien doit être redémarré (voir la rubrique « Traitement des poussées » ci-dessus).

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (voir la rubrique « Traitement des poussées » ci-dessus).

Population pédiatrique

Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage Protopic 0,03% pommade. Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.

L'examen de l'enfant après 12 mois de traitement doit comprendre l'interruption du traitement afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement et de suivre l'évolution de la maladie.

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

Mode d'administration

Appliquer Protopic pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. Protopic pommade peut être appliqué sur toutes les parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif car ce mode d'administration n'a pas été étudié chez des patients (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux macrolides en général ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'utilisation du tacrolimus pommade n'est pas recommandée chez des patients atteints d'anomalies de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, l'ichthyose lamellaire, l'érythrodermie généralisée, pyoderma gangrenosum ou la maladie cutanée du greffon contre l'hôte, en raison du risque d'augmentation de l'absorption systémique du tacrolimus. Des cas d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus ont été rapportés dans ces affections depuis la mise sur le marché. Protopic ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ou chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.

Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopic sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants (voir rubrique 4.2). Pendant toute la durée du traitement par Protopic, la réponse au traitement et la nécessité de continuer le traitement des patients et en particulier des enfants, doivent être évalués de façon continue. Après 12 mois, chez les enfants, cette évaluation doit comprendre l'interruption du traitement (voir rubrique 4.2). L'effet du traitement par Protopic pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établi (voir rubrique 4.1).

Protopic contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopic, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus et une immunosuppression locale n'est pas connue.

D'après les résultats des études à long terme et de l'expérience liée à l'utilisation du produit, aucun lien entre le traitement par Protopic pommade et le développement d'affections malignes n'a été confirmé, mais des conclusions définitives ne peuvent être établies. Il est recommandé d'utiliser le tacrolimus pommade au dosage le plus bas, à la fréquence la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte nécessaire, tel que déterminé lors de l'examen clinique du médecin (voir rubrique 4.2).

De rares cas (0,8%) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas était liée à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopic devra être envisagé. Les patients qui développent une lymphadénopathie pendant le traitement doivent être surveillés afin de s'assurer de la résolution de la lymphadénopathie. Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles.

L'efficacité et la tolérance de Protopic pommade n'ont pas été évaluées au cours du traitement d'une dermatite atopique présentant des signes cliniques d'infection. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopic pommade. Le traitement par Protopic est associé à un risque accru de folliculite et d'infections à herpes virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpès simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi) (voir rubrique 4.8). En présence de ces infections, le rapport bénéfice / risque du traitement par Protopic doit être évalué.

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

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

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

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

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

Avertissements relatifs aux excipients

Protopic pommade contient comme excipient du butylhydroxytoluène (E321), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

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

Population pédiatrique

Les interactions avec des vaccins conjugués contre *Neisseria meningitidis* (séro groupe C) ont été étudiées chez des enfants de 2 à 11 ans. Aucun effet sur la réponse primaire à la vaccination, sur l'acquisition d'une mémoire immunitaire, ni sur l'immunité à médiation humorale et cellulaire n'a été observé (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Il n'y a aucune donnée disponible concernant la fécondité.

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

Protopic pommade n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection cutanée locale indépendamment d'une étiologie spécifique comprenant entre autres :		Herpès oculaire*

		Eczéma herpeticum, Folliculite, Herpes simplex, Infection à herpès virus, Eruption varicelliforme de Kaposi *		
Troubles du métabolisme et nutritifs		Intolérance à l'alcool (rougissement facial ou irritation cutanée après consommation d'une boisson alcoolisée)		
Troubles du système nerveux		Paresthésie et dysesthésie (hyperesthésie, sensation de brûlure)		
Troubles cutanés et des tissus sous- cutanés		Prurit	Acné*	Rosacée* Lentigo*
Troubles généraux et états du site d'administration	Brûlure au site d'application, Prurit au site d'application	Chaleur au site d'application, Erythème au site d'application, Douleur au site d'application, Irritation au site d'application, Paresthésie au site d'application, Eruption au site d'application		Oedème au site d'application*
Investigations				Augmentation du taux sanguin de tacrolimus* (voir rubrique 4.4)

*Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation

Traitement d'entretien

Dans une étude en traitement d'entretien (traitement deux fois par semaine) chez l'adulte et chez l'enfant avec une dermatite atopique modérée à sévère, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés que dans le groupe témoin : impétigo au site d'application (7,7% chez l'enfant) et infections au site d'application (6,4% chez l'enfant et 6,3% chez l'adulte).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage suite à une application cutanée est peu probable.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents pour la dermatite, corticostéroïdes exclus, Code ATC : D11AH01

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance de Protopic ont été évaluées chez plus de 18 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phase I à III. Des données provenant de six essais principaux sont présentées ci-après.

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

Tableau 1: Efficacité à 3 mois

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

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

§§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

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

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

Tableau 2: Efficacité à 3 semaines

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

§ valeurs les plus basses = amélioration la plus importante

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

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

Tableau 3: Efficacité à 3 semaines

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

§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

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

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

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus pommade dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées chez 524 patients au cours de deux études multicentriques de Phase III à la méthodologie similaire, l'une chez des patients adultes (≥ 16 ans) et l'autre chez des enfants (2 -15 ans). Dans ces deux études, les patients en phase active de la maladie étaient inclus pendant une période en ouvert (PO) de 6 semaines maximum au cours de laquelle les lésions étaient traitées par tacrolimus pommade deux fois par jour jusqu'à amélioration selon un score prédéfini (Évaluation globale de l'investigateur [IGA] ≤ 2 , c'est-à-dire disparition ou quasi disparition des lésions ou dermatite atopique légère). Par la suite, les patients continuaient par une période de contrôle de la maladie (PCM) en double aveugle jusqu'à 12 mois. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit tacrolimus pommade (0,1% chez l'adulte ; 0,03% chez l'enfant) soit l'excipient, une fois par jour deux fois par semaine le lundi et le jeudi. Si une exacerbation de la maladie survenait, les patients étaient traités en ouvert par tacrolimus pommade deux fois par jour pendant un maximum de 6 semaines jusqu'à ce que le score IGA redevienne ≤ 2 .

Le critère principal de ces 2 études était le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une « intervention thérapeutique substantielle » au cours de la PCM, défini comme une exacerbation avec un IGA entre 3 et 5 (c'est-à-dire dermatite atopique modérée, sévère ou très sévère) le premier jour de la poussée et nécessitant plus de 7 jours de traitement. Les 2 études ont montré un avantage significatif du traitement par tacrolimus pommade deux fois par semaine en ce qui concerne le critère principal et les principaux critères secondaires sur une période de 12 mois dans la population poolée de patients avec une dermatite atopique légère à sévère. Dans une sous-analyse de la population poolée de patients avec une dermatite atopique modérée à sévère, ces différences sont restées statistiquement

significatives (Tableau 4). Aucun effet indésirable autre que ceux précédemment rapportés n'a été observé dans ces études.

Tableau 4: Efficacité (sous population modérée à sévère)

	Adultes, ≥ 16 ans		Enfants, 2-15 ans	
	Tacrolimus 0,1% Deux fois par semaine (N = 80)	Excipient Deux fois par semaine (N = 73)	Tacrolimus 0,03% Deux fois par semaine (N = 78)	Excipient Deux fois par semaine (N = 75)
Nombre médian d'EM nécessitant une intervention substantielle ajusté selon le délai de survenue (% de patients sans EM nécessitant une intervention substantielle)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Délai médian de survenue de la première EM nécessitant une intervention substantielle	142 jours	15 jours	217 jours	36 jours
Nombre médian d'EM ajusté selon le délai de survenue (% de patients sans périodes d'EM)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Délai médian de survenue de la première EM	123 jours	14 jours	146 jours	17 jours
Pourcentage moyen (SD) de jours sous traitement pour EM	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EM : exacerbation de la maladie

P<0,001 en faveur de tacrolimus pommade 0,1% (adulte) et 0,03% (enfant) pour le critère principal et les principaux critères secondaires

Un essai clinique randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle, d'une durée de sept mois, a été réalisé chez des enfants (2 à 11 ans) souffrant de dermatite atopique modérée à sévère. Dans un bras, les patients ont été traités par Protopic 0,03% pommade (n=121) deux fois par jour pendant 3 semaines puis une fois par jour jusqu'à guérison. Dans le bras comparateur, les patients ont été traités par de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% (AH) sur le visage et le cou et par du butyrate d'hydrocortisone pommade à 0,1% sur le tronc et les extrémités (n=111) deux fois par jour pendant 2 semaines puis par AH deux fois par jour sur toutes les zones atteintes. Pendant cette période, tous les patients et des sujets témoins (n=44) ont reçu une immunisation primaire et un rappel avec un vaccin conjugué contre *Neisseria meningitidis* (séro groupe C).

Le critère principal de cette étude était le taux de réponse à la vaccination, défini comme le pourcentage de patients présentant un titre d'anticorps sériques bactéricides (ASB) ≥ 8 à la semaine 5. L'analyse à la semaine 5 a mis en évidence un taux de réponse équivalent entre les groupes de

traitement (hydrocortisone 98,3%, tacrolimus pommade 95,4% ; 7 à 11 ans : 100% dans les deux bras). Dans le groupe témoin, les résultats étaient similaires. La réponse primaire à la vaccination n'a pas été affectée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Les concentrations cibles pour obtenir une immunosuppression systémique avec le tacrolimus oral sont de 5 à 20 ng/ml chez les patients transplantés. Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1%), et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par tacrolimus pommade (0,03%), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/ml. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/ml ont été transitoires. Plus la surface de peau traitée augmente, plus l'exposition systémique augmente. Toutefois, l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus décroissent tous deux au fur et à mesure de la disparition des lésions cutanées. Chez l'adulte et l'enfant avec environ 50% de la surface corporelle traitée, l'exposition systémique (c'est-à-dire l'AUC) au tacrolimus de Protopic pommade est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du tacrolimus après application topique sont similaires à celles rapportées chez l'adulte : une absorption systémique minime et aucune indication d'accumulation (voir ci-dessus).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée et tolérance locale

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

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

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

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

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

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

Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos nues ont été traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV. Les animaux traités par le tacrolimus pommade ont montré une réduction statistiquement significative du délai d'apparition de tumeur cutanée (épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. Cet effet est survenu avec des concentrations plus élevées à 0,3% et 1%. La pertinence de ces données chez l'Homme n'est pas connue à ce jour. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

Toxicité sur la reproduction

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche
Paraffine liquide
Carbonate de propylène
Cire d'abeille blanche
Paraffine solide
Butylhydroxytoluène (E321)
Tout-*rac*-alpha-tocophérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Taille des tubes : 10 g, 30 g et 60 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 février 2002
Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,1% pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Butylhydroxytoluène (E321) 15 microgrammes/g de pommade.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade

Pommade blanche à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Protopic 0,1% pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus).

Traitement des poussées

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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

Traitement d'entretien

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Deux dosages de Protopic sont disponibles : Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade.

Posologie

Traitement des poussées

Protopic peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Le traitement ne doit pas être continu.

Le traitement par Protopic doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Chaque zone affectée de la peau sera traitée par Protopic jusqu'à disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères. Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, si approprié (voir ci-dessous).

Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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

Habituellement, une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Seul Protopic 0,03% pommade doit être utilisé chez les enfants âgés de 2 à 16 ans.

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

Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est approprié pour les patients qui répondent à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions, ou lésions légères).

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

Les patients adultes (16 ans et plus) doivent utiliser Protopic 0,1% pommade. Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.

Au-delà de 12 mois de traitement, le patient doit être revu par le médecin afin de décider de la poursuite du traitement d'entretien en l'absence de données de tolérance au-delà de 12 mois dans le traitement d'entretien.

Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement bi-quotidien doit être redémarré (voir la rubrique « Traitement des poussées » ci-dessus).

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (voir la rubrique « Traitement des poussées » ci-dessus).

Population pédiatrique

Seul Protopic 0,03% pommade doit être utilisé chez les enfants âgés de 2 à 16 ans.

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

Mode d'administration

Appliquer Protopic pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. Protopic pommade peut être appliqué sur toutes les parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif car ce mode d'administration n'a pas été étudié chez des patients (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux macrolides en général ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'utilisation du tacrolimus pommade n'est pas recommandée chez des patients atteints d'anomalies de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, l'ichthyose lamellaire, l'érythrodermie généralisée, pyoderma gangrenosum ou la maladie cutanée du greffon contre l'hôte, en raison du risque d'augmentation de l'absorption systémique du tacrolimus. Des cas d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus ont été rapportés dans ces affections depuis la mise sur le marché. Protopic ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ou chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.

Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopic sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants (voir rubrique 4.2). Pendant toute la durée du traitement par Protopic, la réponse au traitement et la nécessité de continuer le traitement des patients et en particulier des enfants, doivent être évalués de façon continue. Après 12 mois, chez les enfants, cette évaluation doit comprendre l'interruption du traitement (voir rubrique 4.2).

Protopic contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopic, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus et une immunosuppression locale n'est pas connue.

D'après les résultats des études à long terme et de l'expérience liée à l'utilisation du produit, aucun lien entre le traitement par Protopic pommade et le développement d'affections malignes n'a été confirmé, mais des conclusions définitives ne peuvent être établies. Il est recommandé d'utiliser le tacrolimus pommade au dosage le plus bas, à la fréquence la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte nécessaire, tel que déterminé lors de l'examen clinique du médecin (voir rubrique 4.2).

De rares cas (0,8%) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas était liée à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopic devra être envisagé. Les patients qui développent une lymphadénopathie pendant le traitement doivent être surveillés afin de s'assurer de la résolution complète de la lymphadénopathie.

Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles. L'efficacité et la tolérance de Protopic pommade n'ont pas été évaluées au cours du traitement d'une dermatite atopique présentant des signes cliniques d'infection. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopic pommade. Le traitement par Protopic est associé à un risque accru de folliculite et d'infections à herpes virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpès simplex [herpès labial], éruption

varicelliforme de Kaposi) (voir rubrique 4.8). En présence de ces infections, le rapport bénéfice / risque du traitement par Protopic doit être évalué.

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

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

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

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

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

Avertissements relatifs aux excipients

Protopic pommade contient comme excipient du butylhydroxytoluène (E321), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

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

Population pédiatrique

Les interactions avec des vaccins conjugués contre *Neisseria meningitidis* (séro groupe C) ont été étudiées chez des enfants de 2 à 11 ans. Aucun effet sur la réponse primaire à la vaccination, sur l'acquisition d'une mémoire immunitaire, ni sur l'immunité à médiation humorale et cellulaire n'a été observé (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Il n'y a aucune donnée disponible concernant la fécondité.

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

Protopic pommade n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection cutanée locale indépendamment d'une étiologie spécifique comprenant entre autres : Eczéma herpeticum, Folliculite, Herpes simplex, Infection à herpès virus, Eruption varicelliforme de Kaposi *		Herpès oculaire*
Troubles du métabolisme et nutritifs		Intolérance à l'alcool (rougissement facial ou irritation cutanée après consommation d'une boisson alcoolisée)		
Troubles du système nerveux		Paresthésie et dysesthésie (hyperesthésie, sensation de brûlure)		

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Prurit	Acné*	Rosacée* Lentigo*
Troubles généraux et états du site d'administration	Brûlure au site d'application, Prurit au site d'application	Chaleur au site d'application, Erythème au site d'application, Douleur au site d'application, Irritation au site d'application, Paresthésie au site d'application, Eruption au site d'application		Oedème au site d'application*
Investigations				Augmentation du taux sanguin de tacrolimus* (voir rubrique 4.4)

*Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation

Traitement d'entretien

Dans une étude en traitement d'entretien (traitement deux fois par semaine) chez l'adulte et chez l'enfant avec une dermatite atopique modérée à sévère, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés que dans le groupe témoin : impétigo au site d'application (7,7% chez l'enfant) et infections au site d'application (6,4% chez l'enfant et 6,3% chez l'adulte).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage suite à une application cutanée est peu probable.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents pour la dermatite, corticostéroïdes exclus, Code ATC : D11AH01

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

In vitro, sur les cellules de Langerhans isolées à partir de peau humaine saine, le tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles. Chez l'animal, dans des modèles expérimentaux et spontanés de dermatites comparables aux dermatites atopiques de l'homme, le tacrolimus pommade supprime les réactions inflammatoires. Le tacrolimus n'a pas entraîné de réduction de l'épaisseur de la peau, ni d'atrophie cutanée chez l'animal. Chez les patients atteints de dermatite atopique, l'amélioration des lésions cutanées au cours du traitement par le tacrolimus pommade était associée à une réduction de l'expression des récepteurs Fc des cellules de Langerhans, et à une réduction de leur activité d'hyperstimulation des lymphocytes T. Le tacrolimus pommade ne modifie pas la synthèse du collagène chez l'homme.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance de Protopic ont été évaluées chez plus de 18 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phase I à III. Des données provenant de six essais principaux sont présentées ci-après.

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

Tableau 1: Efficacité à 3 mois

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

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

§§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

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

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

Tableau 2: Efficacité à 3 semaines

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

§ valeurs les plus basses = amélioration la plus importante

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

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

Tableau 3: Efficacité à 3 semaines

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

§ valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

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

Dans la quatrième étude, environ 800 patients (âge ≥ 2 ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1% de façon intermittente ou continue, au cours d'une étude ouverte de tolérance à long terme conduite pendant quatre ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. D'après les modifications par rapport à l'état initial du score EASI et de la surface corporelle atteinte, la dermatite atopique des patients a été améliorée lors de tous les contrôles successifs, indépendamment de leur âge. De plus, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité pendant la durée de l'étude. Chez tous les patients, l'incidence globale des effets indésirables a eu tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancement de l'étude,

et ceci indépendamment de l'âge. Les trois événements indésirables les plus rapportés ont été des symptômes grippaux (rhume, rhume banal, grippe, infections respiratoires hautes, etc.), un prurit et des brûlures cutanées. Dans cette étude à long terme, aucun événement indésirable non rapporté précédemment dans des études plus courtes et/ou antérieures n'a été observé.

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus pommade dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées chez 524 patients au cours de deux études multicentriques de Phase III à la méthodologie similaire, l'une chez des patients adultes (≥ 16 ans) et l'autre chez des enfants (2 -15 ans). Dans ces deux études, les patients en phase active de la maladie étaient inclus pendant une période en ouvert (PO) de 6 semaines maximum au cours de laquelle les lésions étaient traitées par tacrolimus pommade deux fois par jour jusqu'à amélioration selon un score prédéfini (Évaluation globale de l'investigateur [IGA] ≤ 2 , c'est-à-dire disparition ou quasi disparition des lésions ou dermatite atopique légère). Par la suite, les patients continuaient par une période de contrôle de la maladie (PCM) en double aveugle jusqu'à 12 mois. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit tacrolimus pommade (0,1% chez l'adulte ; 0,03% chez l'enfant) soit l'excipient, une fois par jour deux fois par semaine le lundi et le jeudi. Si une exacerbation de la maladie survenait, les patients étaient traités en ouvert par tacrolimus pommade deux fois par jour pendant un maximum de 6 semaines jusqu'à ce que le score IGA redevienne ≤ 2 .

Le critère principal de ces 2 études était le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une « intervention thérapeutique substantielle » au cours de la PCM, défini comme une exacerbation avec un IGA entre 3 et 5 (c'est-à-dire dermatite atopique modérée, sévère ou très sévère) le premier jour de la poussée et nécessitant plus de 7 jours de traitement. Les 2 études ont montré un avantage significatif du traitement par tacrolimus pommade deux fois par semaine en ce qui concerne le critère principal et les principaux critères secondaires sur une période de 12 mois dans la population poolée de patients avec une dermatite atopique légère à sévère. Dans une sous-analyse de la population poolée de patients avec une dermatite atopique modérée à sévère, ces différences sont restées statistiquement significatives (Tableau 4). Aucun effet indésirable autre que ceux précédemment rapportés n'a été observé dans ces études.

Tableau 4: Efficacité (sous population modérée à sévère)

	Adultes, ≥ 16 ans		Enfants, 2-15 ans	
	Tacrolimus 0,1% Deux fois par semaine (N = 80)	Excipient Deux fois par semaine (N = 73)	Tacrolimus 0,03% Deux fois par semaine (N = 78)	Excipient Deux fois par semaine (N = 75)
Nombre médian d'EM nécessitant une intervention substantielle ajusté selon le délai de survenue (% de patients sans EM nécessitant une intervention substantielle)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Délai médian de survenue de la première EM nécessitant une intervention substantielle	142 jours	15 jours	217 jours	36 jours
Nombre médian d'EM ajusté selon le délai de survenue (% de	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)

patients sans périodes d'EM)				
Délai médian de survenue de la première EM	123 jours	14 jours	146 jours	17 jours
Pourcentage moyen (SD) de jours sous traitement pour EM	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EM : exacerbation de la maladie

P<0,001 en faveur de tacrolimus pommade 0,1% (adulte) et 0,03% (enfant) pour le critère principal et les principaux critères secondaires

Un essai clinique randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle, d'une durée de sept mois, a été réalisé chez des enfants (2 à 11 ans) souffrant de dermatite atopique modérée à sévère. Dans un bras, les patients ont été traités par Protopic 0,03% pommade (n=121) deux fois par jour pendant 3 semaines puis une fois par jour jusqu'à guérison. Dans le bras comparateur, les patients ont été traités par de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1% (AH) sur le visage et le cou et par du butyrate d'hydrocortisone pommade à 0,1% sur le tronc et les extrémités (n=111) deux fois par jour pendant 2 semaines puis par AH deux fois par jour sur toutes les zones atteintes. Pendant cette période, tous les patients et des sujets témoins (n=44) ont reçu une immunisation primaire et un rappel avec un vaccin conjugué contre *Neisseria meningitidis* (sérogroupe C).

Le critère principal de cette étude était le taux de réponse à la vaccination, défini comme le pourcentage de patients présentant un titre d'anticorps sériques bactéricides (ASB) ≥ 8 à la semaine 5. L'analyse à la semaine 5 a mis en évidence un taux de réponse équivalent entre les groupes de traitement (hydrocortisone 98,3%, tacrolimus pommade 95,4% ; 7 à 11 ans : 100% dans les deux bras). Dans le groupe témoin, les résultats étaient similaires.

La réponse primaire à la vaccination n'a pas été affectée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Les concentrations cibles pour obtenir une immunosuppression systémique avec le tacrolimus oral sont de 5 à 20 ng/ml chez les patients transplantés. Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1%), et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par tacrolimus pommade (0,03%), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/ml. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/ml ont été transitoires. Plus la surface de peau traitée augmente, plus l'exposition systémique augmente. Toutefois, l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus décroissent tous deux au fur et à mesure de la disparition des lésions cutanées. Chez l'adulte et l'enfant avec environ 50% de la surface corporelle traitée, l'exposition systémique (c'est-à-dire l'AUC) au tacrolimus de Protopic pommade est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du tacrolimus après application topique sont similaires à celles rapportées chez l'adulte : une absorption systémique minime et aucune indication d'accumulation (voir ci-dessus).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée et tolérance locale

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

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

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

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

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

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

Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos nues ont été traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV. Les animaux traités par le tacrolimus pommade ont montré une réduction statistiquement significative du délai d'apparition de tumeur cutanée (épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. Cet effet est survenu avec des concentrations plus élevées à 0,3% et 1%. La pertinence de ces données chez l'Homme n'est pas connue à ce jour. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

Toxicité sur la reproduction

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche
Paraffine liquide
Carbonate de propylène
Cire d'abeille blanche
Paraffine solide
Butylhydroxytoluène (E321)
Tout-*rac*-alpha-tocophérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Taille des tubes : 10 g, 30 g et 60 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/201/003

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 février 2002

Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlande

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,03% Pommade
Tacrolimus monohydrate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321), tout-*rac*-alpha-tocophérol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

10 g
30 g
60 g

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

PROTOPIC 0,03% POMMADE (TUBE DE 10 g)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Protopic 0,03% Pommade
Tacrolimus monohydrate
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 g

6. AUTRE

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

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

EU/1/02/201/005

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,03% Pommade
Tacrolimus monohydrate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321), tout-*rac*-alpha-tocophérol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

30 g
60 g

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,1% Pommade
Tacrolimus monohydrate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321), tout-*rac*-alpha-tocophérol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

10 g
30 g
60 g

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

PROTOPIC 0,1% POMMADE (TUBE DE 10 g)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Protopic 0,1% Pommade
Tacrolimus monohydrate
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 g

6. AUTRE

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

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

EU/1/02/201/006

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Protopic 0,1% Pommade
Tacrolimus monohydrate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321), tout-*rac*-alpha-tocophérol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

30 g
60 g

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Protopic 0,03% Pommade Tacrolimus monohydrate

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Protopic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopic
3. Comment utiliser Protopic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Protopic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Protopic et dans quel cas est-il utilisé

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

Protopic 0,03% pommade est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (eczéma) chez l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes, et chez l'enfant (2 ans et plus) qui n'ont pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes.

Une fois que la dermatite atopique modérée à sévère a disparu ou a quasiment disparu après un maximum de 6 semaines de traitement d'une poussée, et si vous êtes fréquemment sujet à des poussées (au moins 4 par an), il peut être possible de prévenir la réapparition des poussées ou de prolonger la durée pendant laquelle vous n'avez pas de poussées en utilisant Protopic 0,03% pommade deux fois par semaine.

Dans la dermatite atopique, une réaction excessive du système immunitaire de la peau provoque une inflammation (démangeaisons, rougeur, sécheresse) au niveau de la peau. Protopic soulage l'inflammation de la peau et les démangeaisons en modifiant la réaction immunitaire anormale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopic

N'utilisez jamais Protopic

- Si vous êtes allergique au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou aux antibiotiques macrolides (par exemple l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Protopic :

- Si vous êtes **insuffisant hépatique**.
- Si vous avez une **affection cutanée maligne** (tumeur) ou si vous avez un **système immunitaire affaibli** (immunodépression) quelle qu'en soit la cause.

- Si vous avez une **maladie héréditaire de la barrière cutanée** comme le syndrome de Netherton, une ichthyose lamellaire (desquamation étendue de la peau due à un épaissement de la couche externe de la peau), ou si vous avez une maladie inflammatoire de la peau telle que **pyoderma gangrenosum**, ou si vous souffrez d'**érythrodermie généralisée** (rougeur inflammatoire et desquamation généralisée).
- Si vous avez une maladie cutanée du greffon contre l'hôte (réaction immunitaire au niveau de la peau qui est une complication fréquente chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse).
- Si vous avez des **ganglions gonflés**. Si vous observez un gonflement de vos ganglions pendant le traitement par Protopic, consultez votre médecin.
- Si vous avez des **lésions infectées**. Ne pas appliquer la pommade sur des lésions infectées.
- Si vous remarquez des **modifications quelconques de l'aspect de votre peau**, veuillez en informer votre médecin.
- D'après les résultats des études à long terme et de l'expérience liée à l'utilisation du produit, aucun lien entre le traitement par Protopic pommade et le développement d'affections malignes n'a été confirmé, mais des conclusions définitives ne peuvent être établies.
- Evitez toute exposition prolongée de la peau au soleil ou aux UV artificiels (comme les solariums). Si vous sortez après l'application de Protopic, utilisez un écran solaire et portez des vêtements lâches et couvrants pour protéger la peau du soleil. De plus, demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de protection solaire appropriées. En cas de prescription de photothérapie, informez votre médecin que vous utilisez Protopic car il est déconseillé d'utiliser simultanément Protopic et la photothérapie.
- Si votre médecin vous demande d'utiliser Protopic deux fois par semaine afin de maintenir l'absence de lésions de dermatite atopique, vous devrez revoir votre médecin au moins tous les 12 mois même si votre dermatite atopique est contrôlée. Chez l'enfant, le traitement d'entretien doit être suspendu après 12 mois afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement ou non.
- Il est recommandé d'utiliser Protopic pommade au dosage le plus bas, à la fréquence la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte nécessaire. Cette décision doit être déterminée par l'évaluation de votre médecin des résultats de Protopic pommade sur votre eczéma.

Enfants

- Protopic pommade n'est **pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans**. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âges. Consultez votre médecin.
- L'effet du traitement par Protopic pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas été établi.

Autres médicaments, produits cosmétiques et Protopic

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

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

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

Protopic avec de l'alcool

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Protopic contient du butylhydroxytoluène (E321)

Protopic contient du butylhydroxytoluène (E321), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. Comment utiliser Protopic

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Appliquez Protopic en couche mince sur toutes les surfaces à traiter.
- Protopic peut être appliqué sur la plupart des parties du corps, y compris le visage, le cou, et les plis des coudes et des genoux.
- Evitez l'utilisation de la pommade à l'intérieur du nez ou de la bouche et dans les yeux. En cas de contact accidentel, essuyez et rincez la zone à l'eau soigneusement.
- Ne pas couvrir la zone traitée avec des bandages ou des pansements.
- Après application de la pommade sur les zones à traiter, lavez-vous soigneusement les mains, si celles-ci ne sont pas à traiter.
- Après une douche ou un bain, assurez-vous que votre peau est complètement sèche avant d'appliquer Protopic.

Utilisation chez les enfants (2 ans et plus)

Appliquer Protopic 0,03% pommade deux fois par jour pendant au maximum trois semaines, une fois le matin et une fois le soir. Ensuite la pommade doit être utilisée une fois par jour sur chaque zone de la peau touchée jusqu'à disparition de l'eczéma.

Utilisation chez les adultes (16 ans et plus)

Deux dosages de Protopic (Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade) sont disponibles chez l'adulte (16 ans et plus). Votre médecin décidera quel dosage est préférable dans votre cas.

En général, le traitement est débuté avec Protopic 0,1% pommade deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, jusqu'à guérison des lésions. En fonction de la réponse au traitement de votre eczéma, votre médecin décidera si la fréquence des applications peut être réduite ou si le dosage plus faible, Protopic 0,03% pommade, peut être utilisé.

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

Votre médecin pourra vous demander d'utiliser Protopic pommade deux fois par semaine une fois que votre dermatite atopique aura disparue ou quasiment disparue (Protopic 0,03% pour l'enfant et Protopic 0,1% pour l'adulte). Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones de votre corps habituellement affectées par la dermatite atopique. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.

Si les symptômes réapparaissent, vous devrez utiliser Protopic deux fois par jour comme indiqué ci-dessus et consulter votre médecin pour revoir votre traitement.

Si vous avez accidentellement avalé de la pommade

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

Si vous oubliez d'utiliser Protopic

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (susceptibles de survenir chez plus d'1 personne sur 10):

- sensation de brûlure et démangeaisons

Ces symptômes sont habituellement d'intensité faible à modérée et disparaissent en général pendant la première semaine de traitement par Protopic.

Fréquents (susceptibles de survenir chez 1 personne sur 10):

- rougeurs de la peau
- sensation de chaleur
- douleur
- augmentation de la sensibilité cutanée (particulièrement au chaud et au froid)
- picotements
- éruptions
- infection cutanée locale indépendamment d'une cause spécifique comprenant entre autres : inflammations ou infections des follicules pileux, boutons de fièvre, infections herpétiques généralisées
- des rougeurs du visage ou une irritation de la peau sont également fréquentes après la consommation d'alcool

Peu fréquents (susceptibles de survenir chez 1 personne sur 100):

- acné

A la suite d'un traitement de deux fois par semaine, des infections au site d'application ont été rapportées chez l'enfant et chez l'adulte. Des cas d'impétigo (infection cutanée superficielle d'origine bactérienne se manifestant habituellement sous forme de bulles ou de lésions sur la peau) ont été rapportés chez l'enfant.

Depuis la mise sur le marché, des cas de rosacée (rougeur du visage), de dermatite à type de rosacée, de lentigo (présence de taches planes et brunes sur la peau), d'œdème au site d'application et d'herpès oculaire ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Protopic

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Protopic

- La substance active est le tacrolimus monohydrate.
Un gramme de Protopic 0,03% pommade contient 0,3 mg de tacrolimus (exprimé en tacrolimus monohydrate).
- Les autres composants sont vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321) et tout-*rac*-alpha-tocophérol.

Comment se présente Protopic et contenu de l'emballage extérieur

Protopic est une pommade blanche à légèrement jaunâtre. Il est présenté en tubes contenant 10, 30 ou 60 grammes de pommade. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Protopic est disponible en deux dosages (Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

Fabricant

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlande

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Protopic 0,1% Pommade

Tacrolimus monohydrate

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Protopic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopic
3. Comment utiliser Protopic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Protopic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Protopic et dans quel cas est-il utilisé

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

Protopic 0,1% pommade est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (eczéma) chez l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Une fois que la dermatite atopique modérée à sévère a disparu ou a quasiment disparu après un maximum de 6 semaines de traitement d'une poussée, et si vous êtes fréquemment sujet à des poussées (au moins 4 par an), il peut être possible de prévenir la réapparition des poussées ou de prolonger la durée pendant laquelle vous n'avez pas de poussées en utilisant Protopic 0,1% pommade deux fois par semaine.

Dans la dermatite atopique, une réaction excessive du système immunitaire de la peau provoque une inflammation (démangeaisons, rougeur, sécheresse) au niveau de la peau. Protopic soulage l'inflammation de la peau et les démangeaisons en modifiant la réaction immunitaire anormale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Protopic

N'utilisez jamais Protopic

- Si vous êtes allergique au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou aux antibiotiques macrolides (par exemple l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Protopic:

- Si vous êtes **insuffisant hépatique**.
- Si vous avez une **affection cutanée maligne** (tumeur) ou si vous avez un **système immunitaire affaibli** (immunodépression) quelle qu'en soit la cause.
- Si vous avez une **maladie héréditaire de la barrière cutanée** comme le syndrome de Netherton, une ichthyose lamellaire (desquamation étendue de la peau due à un épaissement

de la couche externe de la peau), ou si vous avez une maladie inflammatoire de la peau telle que **pyoderma gangrenosum**, ou si vous souffrez d'**érythrodermie généralisée** (rougeur inflammatoire et desquamation généralisée).

- Si vous avez une maladie cutanée du greffon contre l'hôte (réaction immunitaire au niveau de la peau qui est une complication fréquente chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse).
- Si vous avez des **ganglions gonflés**. Si vous observez un gonflement de vos ganglions pendant le traitement par Protopic, consultez votre médecin.
- Si vous avez des **lésions infectées**. Ne pas appliquer la pommade sur des lésions infectées.
- Si vous remarquez des **modifications quelconques de l'aspect de votre peau**, veuillez en informer votre médecin.
- D'après les résultats des études à long terme et de l'expérience liée à l'utilisation du produit, aucun lien entre le traitement par Protopic pommade et le développement d'affections malignes n'a été confirmé, mais des conclusions définitives ne peuvent être établies.
- Evitez toute exposition prolongée de la peau au soleil ou aux UV artificiels (comme les solariums). Si vous sortez après l'application de Protopic, utilisez un écran solaire et portez des vêtements lâches et couvrants pour protéger la peau du soleil. De plus, demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de protection solaire appropriées. En cas de prescription de photothérapie, informez votre médecin que vous utilisez Protopic car il est déconseillé d'utiliser simultanément Protopic et la photothérapie.
- Si votre médecin vous demande d'utiliser Protopic deux fois par semaine afin de maintenir l'absence de lésions de dermatite atopique, vous devrez revoir votre médecin au moins tous les 12 mois même si votre dermatite atopique est contrôlée. Chez l'enfant, le traitement d'entretien doit être suspendu après 12 mois afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement ou non.
- Il est recommandé d'utiliser Protopic pommade au dosage le plus bas, à la fréquence la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte nécessaire. Cette décision doit être déterminée par l'évaluation de votre médecin des résultats de Protopic pommade sur votre eczéma

Enfants

- Protopic 0,1% pommade n'est **pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 16 ans**. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âges. Consultez votre médecin.
- L'effet du traitement par Protopic pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas été établi.

Autres médicaments, produits cosmétiques et Protopic

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

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

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

Protopic avec de l'alcool

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Protopic contient du butylhydroxytoluène (E321)

Protopic contient du butylhydroxytoluène (E321), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. Comment utiliser Protopic

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Appliquez Protopic en couche mince sur toutes les surfaces à traiter.
- Protopic peut être appliqué sur la plupart des parties du corps, y compris le visage, le cou, et les plis des coudes et des genoux.
- Évitez l'utilisation de la pommade à l'intérieur du nez ou de la bouche et dans les yeux. En cas de contact accidentel, essuyez et rincez la zone à l'eau soigneusement.
- Ne pas couvrir la zone traitée avec des bandages ou des pansements.
- Après application de la pommade sur les zones à traiter, lavez-vous soigneusement les mains, si celles-ci ne sont pas à traiter.
- Après une douche ou un bain, assurez-vous que votre peau est complètement sèche avant d'appliquer Protopic.

Utilisation chez les adultes (16 ans et plus)

Deux dosages de Protopic (Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade) sont disponibles chez l'adulte (16 ans et plus). Votre médecin décidera quel dosage est préférable dans votre cas.

En général, le traitement est débuté avec Protopic 0,1% pommade deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, jusqu'à guérison des lésions. En fonction de la réponse au traitement de votre eczéma, votre médecin décidera si la fréquence des applications peut être réduite ou si le dosage plus faible, Protopic 0,03% pommade, peut être utilisé.

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

Votre médecin pourra vous demander d'utiliser Protopic 0,1% pommade deux fois par semaine une fois que votre dermatite atopique aura disparue ou quasiment disparue. Protopic 0,1% pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones de votre corps habituellement affectées par la dermatite atopique. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.

Si les symptômes réapparaissent, vous devrez utiliser Protopic deux fois par jour comme indiqué ci-dessus et consulter votre médecin pour revoir votre traitement.

Si vous avez accidentellement avalé de la pommade

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

Si vous oubliez d'utiliser Protopic

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (susceptibles de survenir chez plus d'1 personne sur 10):

- sensation de brûlure et démangeaisons

Ces symptômes sont habituellement d'intensité faible à modérée et disparaissent en général pendant la première semaine de traitement par Protopic.

Fréquents (susceptibles de survenir chez 1 personne sur 10):

- rougeurs de la peau
- sensation de chaleur
- douleur
- augmentation de la sensibilité cutanée (particulièrement au chaud et au froid)
- picotements
- éruptions
- infection cutanée locale indépendamment d'une cause spécifique comprenant entre autres : inflammations ou infections des follicules pileux, boutons de fièvre, infections herpétiques généralisées
- des rougeurs du visage ou une irritation de la peau sont également fréquentes après la consommation d'alcool

Peu fréquents (susceptibles de survenir chez 1 personne sur 100):

- acné

A la suite d'un traitement de deux fois par semaine, des infections au site d'application ont été rapportées chez l'adulte.

Depuis la mise sur le marché, des cas de rosacée (rougeur du visage), de dermatite à type de rosacée, de lentigo (présence de taches planes et brunes sur la peau), d'œdème au site d'application et d'herpès oculaire ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Protopic

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Protopic

- La substance active est le tacrolimus monohydrate.
Un gramme de Protopic 0,1% pommade contient 1,0 mg de tacrolimus (exprimé en tacrolimus monohydrate).
- Les autres composants sont vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide, butylhydroxytoluène (E321) et tout-*rac*-alpha-tocophérol.

Comment se présente Protopic et contenu de l'emballage extérieur

Protopic est une pommade blanche à légèrement jaunâtre. Il est présenté en tubes contenant 10, 30 ou 60 grammes de pommade. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Protopic est disponible en deux dosages (Protopic 0,03% et Protopic 0,1% pommade).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemark

Fabricant

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlande

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant tacrolimus (formulations topiques), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le risque d'absorption systémique significative en cas d'utilisation hors AMM pour traiter le pyoderma gangrenosum provenant de cas répertoriés dans la littérature, le PRAC a conclu que les informations produits des spécialités contenant du tacrolimus topique doivent être modifiées pour ajouter le pyoderma gangrenosum à la liste des affections mentionnées dans le RCP pour lesquelles le tacrolimus sous forme pommade n'est pas recommandé.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP était d'accord avec les conclusions dans leur ensemble ainsi qu'avec les motifs de la recommandation du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à tacrolimus (formulations topiques), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le tacrolimus (formulations topiques) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de(s) autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.