

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,03% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños (2 años de edad y mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos.

4.2 Posología y forma de administración

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

El tratamiento debe ser intermitente y no continuado.

Protopy pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas. Protopy pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopy pomada no debe aplicarse bajo oclusión (ver sección 4.4).

Todas las regiones afectadas de la piel deben tratarse con Protopy hasta que se produce la desaparición de las lesiones, y entonces se debe suspender el tratamiento. Por lo general, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones terapéuticas. Protopy puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento intermitente a largo plazo. Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento.

Protopy no está recomendado para uso en niños menores de 2 años hasta que se encuentren disponibles más datos.

Uso en niños (de 2 años de edad y mayores)

Se debe iniciar el tratamiento dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión (ver sección 4.4).

Uso en adultos (16 años de edad y mayores)

Protopy se presenta en dos concentraciones, Protopy 0,03% y Protopy 0,1% pomada. Se debe iniciar el tratamiento con Protopy 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los

síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopy 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopy 0,03% si la situación clínica lo permite.

Uso en personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

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

Debido a que los estudios de eficacia clínica fueron realizados con una interrupción repentina del tratamiento, no se dispone de información sobre si la disminución de la dosis reduce la tasa de recurrencias.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a macrólidos en general, a tacrolimus o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Protopy no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

No se ha establecido todavía el efecto del tratamiento con Protopy pomada sobre el sistema inmunitario en desarrollo del niño, especialmente en los más pequeños, y esto debe ser tenido en cuenta en la prescripción de este grupo de edad (ver sección 4.1).

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

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

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopy pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopy pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Protopy puede estar asociado a un aumento del riesgo de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopy. No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años) (ver sección 5.1).

Protopy contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección 4.8). No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopy que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico.

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

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

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

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

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

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

No se recomienda el empleo de Protopy pomada en pacientes con defectos genéticos de la barrera epidérmica como, por ejemplo, el síndrome de Netherton, ya que aumenta el potencial de absorción sistémica de tacrolimus de forma permanente. No se ha establecido la seguridad de Protopy pomada en pacientes con eritrodermia generalizado.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopy a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Tacrolimus que se absorbe y pasa al organismo se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1.0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

No se ha investigado la interacción potencial entre las vacunas y la aplicación de Protopy pomada. Debido al riesgo potencial de fracaso de la vacunación, ésta debe administrarse antes del inicio del tratamiento, o durante un intervalo sin tratamiento dejando un periodo de 14 días entre la última aplicación de Protopy y la vacunación. En el caso de vacunas vivas atenuadas, este periodo debe ampliarse a 28 días o se debe considerar el empleo de vacunas alternativas.

4.6 Embarazo y lactancia

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Protopy pomada se administra por vía tópica y es improbable que influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación
Frecuentes: Calor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación, dolor en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, exantema en la zona aplicación

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Foliculitis, prurito
Poco frecuentes: Acné

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)

Han sido notificadas las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rosácea

Post-autorización: se han descrito casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y otros tipos de linfomas, y cánceres de piel en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos dermatológicos, código ATC: D11AX14

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

Resultados de los estudios clínicos en pacientes

Se valoró la eficacia y seguridad de Protopic en más de 13.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus en estudios clínicos Fase I a III. Se presentan en este documento los datos de los cuatro principales estudios.

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

Tabla 1 Eficacia en el mes 3

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

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

§§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 2 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores inferiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 3 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

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

Distribución

Como la exposición general es escasa con la pomada de tacrolimus, se considera que la íntima unión de tacrolimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas carece de importancia clínica. Después de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus, el principio activo se libera selectivamente en la piel con absorción mínima en la circulación general.

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

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

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

Mutagénesis

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

Carcinogénesis

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

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

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

Toxicidad en la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

El producto no utilizado o el material de desecho se debe eliminar según los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/202/001
EU/1/02/202/002
EU/1/02/202/005

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/MM/AA}

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

Medicamento con autorización anulada

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,1% pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

El tratamiento debe ser intermitente y no continuado.

Protopy pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas. Protopy pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopy pomada no debe aplicarse bajo oclusión (ver sección 4.4).

Todas las regiones afectadas de la piel deben tratarse con Protopy hasta que se produce la desaparición de las lesiones, y entonces se debe suspender el tratamiento. Por lo general, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones terapéuticas. Protopy puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento intermitente a largo plazo. Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento.

Protopy no está recomendado para uso en niños menores de 2 años hasta que se encuentren disponibles más datos.

Uso en adultos (16 años de edad y mayores)

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

Uso en personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

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

Debido a que los estudios de eficacia clínica fueron realizados con una interrupción repentina del tratamiento, no se dispone de información sobre si la disminución de la dosis reduce la tasa de recurrencias.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a macrólidos en general, a tacrolimus o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Protopy no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión.

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

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

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopy pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopy pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Protopy puede estar asociado a un aumento del riesgo de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopy. No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años) (ver sección 5.1).

Protopy contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección 4.8). No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopy que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico.

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

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

No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopy pomada bajo oclusión. No se recomiendan los

apósitos oclusivos.

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

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

No se recomienda el empleo de Protopy pomada en pacientes con defectos genéticos de la barrera epidérmica como, por ejemplo, el síndrome de Netherton, ya que aumenta el potencial de absorción sistémica de tacrolimus de forma permanente. No se ha establecido la seguridad de Protopy pomada en pacientes con eritrodermia generalizado.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopy a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

No se ha investigado la interacción potencial entre las vacunas y la aplicación de Protopy pomada. Debido al riesgo potencial de fracaso de la vacunación, ésta debe administrarse antes del inicio del tratamiento, o durante un intervalo sin tratamiento dejando un periodo de 14 días entre la última aplicación de Protopy y la vacunación. En el caso de vacunas vivas atenuadas, este periodo debe ampliarse a 28 días o se debe considerar el empleo de vacunas alternativas.

4.6 Embarazo y lactancia

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Protopy pomada se administra por vía tópica y es improbable que influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación

Frecuentes: Calor en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación, dolor en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, parestesia en la zona de aplicación, exantema en la zona aplicación

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Foliculitis, prurito

Poco frecuentes: Acné

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)

Han sido notificadas las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rosácea

Post-autorización: se han descrito casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y otros tipos de linfomas, y cánceres de piel en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos dermatológicos, código ATC: D11AX14

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

Resultados de los estudios clínicos en pacientes

Se valoró la eficacia y seguridad de Protopy en más de 13.500 pacientes tratados con pomada de tacrolimus en estudios clínicos Fase I a III. Se presentan en este documento los datos de los cuatro principales estudios.

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

Tabla 1 Eficacia en el mes 3

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

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

§§ Valores superiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 2 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores inferiores = mayor mejoría

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

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

Tabla 3 Eficacia en la semana 3

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

§ Valores superiores = mayor mejoría

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

En el cuarto estudio, aproximadamente 800 pacientes (\square 2 años de edad) recibieron pomada de tacrolimus 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad abierto a largo plazo durante un máximo de 4 años, 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 3 años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Basándose en los cambios desde el periodo basal en la puntuación EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes habían

mejorado de su dermatitis atópica con independencia de su edad en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo pruebas de pérdida de eficacia durante todo el estudio clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tuvo tendencia a disminuir a medida que el estudio progresaba en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas seudogripales (resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos o de duración más reducida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis múltiples y tolerancia local

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

El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrolimus indujo toxicidad general, a saber, alteraciones de los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones obedecieron a la intensa exposición general de los roedores, resultante de la gran absorción

transdérmica de tacrolimus. La única alteración general observada en microcerdos tratados con grandes concentraciones de la pomada (3%) fue un aumento ligeramente menor del peso corporal en las hembras.

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

Mutagénesis

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

Carcinogénesis

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

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

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

Toxicidad en la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

El producto no utilizado o el material de desecho se debe eliminar según los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

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

Fecha de la primera autorización: 28/02/2002

Fecha de la renovación: 20/11/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/MM/AA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y razón social del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, sección 4.2)

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anurada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopy 0.03%

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

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

EU/1/02/202/005

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g

60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Protopy 0.1%

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

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus monohidrato
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

10 g

6. OTROS

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

EU/1/02/202/006

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus monohidrato

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g

60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Protopy 0,03% pomada Tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Protopy y para qué se utiliza
2. Antes de usar Protopy
3. Cómo usar Protopy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopy
6. Información adicional

1. QUÉ ES PROTOPY Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Protopy 0,03% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos, y en niños (2 años de edad y mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopy modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. ANTES DE USAR PROTOPY

No use Protopy

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

Tenga especial cuidado con Protopy

- Protopy pomada no está autorizada para niños menores de 2 años. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopy sobre el sistema inmunitario en desarrollo del niño, especialmente en los más pequeños.
Se desconoce la seguridad del uso de Protopy durante un largo periodo de tiempo. Un número muy reducido de personas que usaban Protopy pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo, cutánea y linfoma). Sin embargo, no se ha demostrado una relación con el tratamiento con Protopy pomada.
- Si tiene lesiones infectadas. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si sufre insuficiencia hepática. Consulte a su médico antes de utilizar Protopy.
- También hable con su médico antes de utilizar Protopy si Usted tiene alguna enfermedad maligna en la piel (tumores) o si Usted presenta un sistema inmune debilitado (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.

- Si Usted presenta una enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica como el síndrome de Netherton, o si sufre eritrodermia generalizado (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel). Consulte a su médico antes de utilizar Protopy.
- Usted debe informar a su médico si tiene inflamados los nódulos linfáticos al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopy, consulte con su médico.
- Antes de vacunarse, comuníquese a su médico que está utilizando Protopy. No deben administrarse las vacunas durante el tratamiento y durante un tiempo determinado después del tratamiento con Protopy. En el caso de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, sarampión, paperas, rubeola o polio oral) el tiempo de espera es de 28 días, en el caso de vacunas inactivadas (por ejemplo, tétanos, difteria, pertussis, o gripe) es de 14 días.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopy permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopy ya que no se recomienda emplear Protopy y terapia solar al mismo tiempo.
- Evite el contacto con los ojos o membranas mucosas (en el interior de su nariz o boca).

Toma o uso de otros medicamentos y cosméticos

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

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

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

Antes de recibir una vacuna advierta a su médico de que está usando Protopy (ver la Sección “Tenga especial cuidado con Protopy”).

Uso de Protopy con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

No utilice Protopy si está embarazada o amamantando a su bebé.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

3. CÓMO USAR PROTOPY

Siga exactamente las instrucciones de administración de Protopy de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

Protopy se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.

Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.

No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.

Lávese las manos después de aplicar Protopy si estas no necesitan tratamiento.

Antes de utilizar Protopy después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Niños (2 años de edad y mayores)

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

Adultos (16 años de edad y mayores)

Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopy (Protopy 0,03% y Protopy 0,1% pomada) para los pacientes adultos. Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para Usted. Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopy 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopy 0,1% dos veces al día. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopy 0,03%.

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

Si Vd. traga accidentalmente algo de pomada

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

Si olvidó usar Protopy

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Aproximadamente la mitad de los pacientes que utilizan Protopy presentan algún tipo de irritación cutánea donde han aplicado la pomada. Son muy frecuentes (> 10%) la sensación de quemazón y picor. Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopy. Otros efectos adversos frecuentes (> 1%) son enrojecimiento, sensación de calor, dolor, aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío), hormigueo, exantema, foliculitis (foliculos pilosos inflamados o infectados) e infecciones virales por herpes (por ejemplo, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex). Son frecuentes la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol. El acné es un efecto secundario poco frecuente. También han sido notificados rosácea y dermatitis tipo rosácea.

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

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE PROTOPY

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Protopy?

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Alemania.

Fabricante: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}.

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

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Protopy 0,1% pomada Tacrolimus monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Protopy y para qué se utiliza
2. Antes de usar Protopy
3. Cómo usar Protopy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Protopy
6. Información adicional

1. QUÉ ES PROTOPY Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Protopy 0,1% pomada se utiliza para tratar la dermatitis atópica moderada o grave (eccema) en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. En la dermatitis atópica, la reacción excesiva del sistema inmunitario de la piel causa inflamación cutánea (prurito, enrojecimiento, sequedad). Protopy modifica la respuesta inmunitaria anormal y alivia la inflamación cutánea y el prurito.

2. ANTES DE USAR PROTOPY

No use Protopy

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

Tenga especial cuidado con Protopy

- Protopy pomada no está autorizada para niños menores de 2 años. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Por favor, consulte con su médico.
- Se desconoce la seguridad del uso de Protopy durante un largo periodo de tiempo. Un número muy reducido de personas que usaban Protopy pomada tuvieron enfermedades malignas (por ejemplo, cutánea y linfoma). Sin embargo, no se ha demostrado una relación con el tratamiento con Protopy pomada.
- Si tiene lesiones infectadas. No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Si sufre insuficiencia hepática. Consulte a su médico antes de utilizar Protopy.
- También hable con su médico antes de utilizar Protopy si Usted tiene alguna enfermedad maligna en la piel (tumores) o si Usted presenta un sistema inmune debilitado (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.
- Si Usted presenta una enfermedad hereditaria de la barrera epidérmica como el síndrome de Netherton, o si sufre eritrodermia generalizado (enrojecimiento inflamatorio y descamación de toda la piel). Consulte a su médico antes de utilizar Protopy.

- Usted debe informar a su médico si tiene inflamados los nódulos linfáticos al comienzo del tratamiento. Si se inflaman sus nódulos linfáticos durante el tratamiento con Protopy, consulte con su médico.
- Antes de vacunarse, comuníquese a su médico que está utilizando Protopy. No deben administrarse las vacunas durante el tratamiento y durante un tiempo determinado después del tratamiento con Protopy. En el caso de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, sarampión, paperas, rubeola o polio oral) el tiempo de espera es de 28 días, en el caso de vacunas inactivadas (por ejemplo, tétanos, difteria, pertussis, o gripe) es de 14 días.
- Evite la exposición de la piel a largos periodos de luz solar o artificial como solarios. Si después de la aplicación de Protopy permanece un tiempo al aire libre, utilice un filtro de protección solar y lleve ropa holgada que le proteja la piel del sol. Además consulte a su médico para que le recomiende otros métodos adecuados para protegerse del sol. Si se le prescribe terapia solar informe a su médico que está utilizando Protopy ya que no se recomienda emplear Protopy y terapia solar al mismo tiempo.
- Evite el contacto con los ojos o membranas mucosas (en el interior de su nariz o boca).

Toma o uso de otros medicamentos y cosméticos

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

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

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

Antes de recibir una vacuna advierta a su médico de que está usando Protopy (ver la Sección “Tenga especial cuidado con Protopy”).

Uso de Protopy con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

No utilice Protopy si está embarazada o amamantando a su bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

3. CÓMO USAR PROTOPY

Siga exactamente las instrucciones de administración de Protopy de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

Protopy se puede usar en la mayor parte del cuerpo, incluidos la cara y el cuello y en los pliegues de los codos y rodillas.

Evite el empleo de la pomada en el interior de la nariz o de la boca, o en sus ojos. Si entra pomada en alguna de estas zonas, se debe quitar frotando minuciosamente y/o eliminar con agua.

No cubra la piel tratada con vendas ni apósitos.

Lávese las manos después de aplicar Protopy si estas no necesitan tratamiento.

Antes de utilizar Protopy después de un baño o una ducha, asegúrese de que su piel está completamente seca.

Se encuentran disponibles dos concentraciones de Protopy (Protopy 0,03% y Protopy 0,1% pomada) para los pacientes adultos (16 años de edad y mayores). Su médico decidirá qué concentración es la más adecuada para Usted. Habitualmente se inicia el tratamiento con Protopy 0,1% pomada dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, hasta que el eccema se haya eliminado. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopy 0,1% dos veces al día. Su médico decidirá si se puede disminuir la frecuencia de aplicación dependiendo de la respuesta de su eccema o se puede aplicar la pomada de concentración inferior Protopy 0,03%.

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

Si Vd. traga accidentalmente algo de pomada

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

Si olvidó usar Protopy

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Aproximadamente la mitad de los pacientes que utilizan Protopy presentan algún tipo de irritación cutánea donde han aplicado la pomada. Son muy frecuentes (> 10%) la sensación de quemazón y picor. Estos síntomas habitualmente suelen ser leves o moderados y generalmente desaparecen a la semana de usar Protopy. Otros efectos adversos frecuentes (> 1%) son enrojecimiento, sensación de calor, dolor, aumento de la sensibilidad de la piel (especialmente al calor y frío), hormigueo, exantema, foliculitis (foliculos pilosos inflamados o infectados) e infecciones virales por herpes (por ejemplo, herpes labial, infecciones generalizadas por herpes simplex). Son frecuentes la rubefacción facial o la irritación de la piel después de beber alcohol. El acné es un efecto secundario poco frecuente. También han sido notificados rosácea y dermatitis tipo rosácea.

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

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE PROTOPY

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Protopy?

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Alemania.

Fabricante: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}.

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

Medicamento con autorización anulada