Protopic

1. DÉNOMINATION DU MÈDICAMENT

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%).

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 au principe actif, 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 ou la maladie cutanée du greffon contre l'hôte, en raison du risque d'augmentation de l'absorption systémique du tacrolimus. L'utilisation de tacrolimus par voie orale dans le traitement de ces affections cutanées n'est également pas recommandée. Des cas d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus ont été rapportés dans ces affections depuis la mise sur le marché.

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).

A long terme (c'est-à-dire après des années), le risque éventuel d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu (voir rubrique 5.1).
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 des patients traités par le tacrolimus pommade, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés (à savoir des lymphomes cutanés à cellules T) et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Protopic ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.

Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopic, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.

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. Les patients transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs (par exemple, le tacrolimus par voie générale) présentent un risque accru de développer des lymphomes : en conséquence, les patients traités par Protopic et qui développeraient une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à disparition complète de la lymphadénopathie. 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.

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. Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles. Le traitement par Protopic peut être 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 émollientes 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).

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 Protopic 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* (sérogroupe 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

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

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.

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

Protopic pommade n'a aucun effet ou qu'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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 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 systemes d'organe	**Très fréquent ≥1/10**	**Fréquent ≥1/100, <1/10**	**Peu fréquent ≥1/1000, <1/100**	**Inconnu (ne peut pas être évalué à partir 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

Après la mise sur le marché
Des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés (à savoir des lymphomes cutanés à cellules T) ou d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés, ont été rapportés chez des patients utilisant du tacrolimus pommade (voir rubrique 4.4).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

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 : Autres médicaments dermatologiques, 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 évènements 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 évènements 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 évènement 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* (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.
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 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.

Métabolisme
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 subaiguë/chronique 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 que 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 nudes 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. 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.

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

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 produit 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 :28/02/2002
Date de renouvellement : 20/11/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16-06-2016

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