

**PROTOPIC®
(tacrolimo)**

**Pomada
0,3 mg/g (0,03%)
1 mg/g (0,1%)**

LEO Pharma Ltda.

Bula do Profissional de Saúde



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopic®
tacrolimo

APRESENTAÇÕES

Pomada 0,3 mg/g (0,03%): embalagem contendo uma bisnaga com 10 g.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Pomada 1,0 mg/g (0,1%): embalagem contendo uma bisnaga com 10 g ou 30 g.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

VIA DERMATOLÓGICA
NÃO DEVE SER UTILIZADA PARA USO OFTALMOLÓGICO

COMPOSIÇÃO

Protopic® 0,3 mg/g (0,03%):

Cada grama contém 0,3 mg de tacrolimo (equivalente a 0,306 mg de tacrolimo monoidratado).

Excipientes: petrolato branco, petrolato líquido, carbonato de propileno, cera branca de abelha, parafina, racealfatocoferol, butil-hidroxitolueno.

Protopic® 1,0 mg/g (0,1%):

Cada grama contém 1,0 mg de tacrolimo (equivalente a 1,02 mg de tacrolimo monoidratado).

Excipientes: petrolato branco, petrolato líquido, carbonato de propileno, cera branca de abelha, parafina, racealfatocoferol, butil-hidroxitolueno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O princípio ativo de Protopic®, tacrolimo monoidratado, é um agente imunomodulador.

Tratamento:

Protopic® pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica (também chamada de eczema) em pacientes (com dois anos de idade ou mais) que não possuem uma boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais.

Protopic® pomada proporciona alívio para os sintomas e controla os surtos.

Manutenção:

Protopic® pode ser utilizado na manutenção do tratamento de dermatite atópica para prevenção de surtos dos sintomas e para prolongar os intervalos livres de surtos em pacientes que possuem alta frequência de exacerbação da doença (isto é, 4 ou mais vezes por ano) que tiveram uma resposta inicial a um tratamento máximo de 6 semanas, 2 vezes ao dia, com tacrolimo pomada (lesões que desapareceram, lesões que quase desapareceram ou áreas levemente afetadas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Protopic® foram verificadas em mais de 18.500 pacientes, tratados com Protopic® pomada, em estudos clínicos de Fase I a III. Os dados dos seis maiores estudos estão aqui apresentados.



Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de 6 meses, a pomada de Protopic® 1,0 mg/g (0,1%) foi administrada duas vezes ao dia em adultos com dermatite atópica moderada a grave e comparado com um regime baseado em corticosteroide tópico (butirato de hidrocortisona 0,1% pomada no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% pomada na face e pescoço).

O desfecho primário foi a taxa de resposta no mês 3 definida como a proporção de pacientes com, ao menos, 60% de melhora no mEASI (*Modified Eczema Area and Severity Index* - Índice Modificado de Gravidade e Área de Eczema) entre a linha de base e o mês 3. A taxa de resposta do grupo de tacrolimo 1,0 mg/g (0,1%) (71,6%) foi significativamente maior do que no grupo tratado com regime baseado em corticosteroide tópico (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). A taxa de resposta no mês 6 foi comparável aos resultados no mês 3.

Tabela 1. Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteroide tópico § (N = 485)	Tacrolimo 1,0 mg/g (0,1%) (N = 487)
Taxa de resposta de $\geq 60\%$ de melhora na mEASI (desfecho primário) §§	50,8%	71,6%
Melhora de $\geq 90\%$ na avaliação médica global	28,5%	47,7%

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

§§ Valores maiores = melhor resposta.

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos tratados. Ardor na pele, herpes simples, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após ingestão de álcool), formigamento cutâneo, hiperestesia, dermatite fúngica ou acne ocorreram com mais frequência no grupo tratado com tacrolimo. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais em nenhum grupo tratado por este estudo.

No segundo estudo, crianças com 2 a 15 anos com dermatite atópica moderada a grave, receberam o tratamento duas vezes ao dia, por três semanas, com pomada de tacrolimo 0,3 mg/g (0,03%), pomada de tacrolimo 1,0 mg/g (0,1%) ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%. O desfecho primário foi a área sobre a curva (ASC) do mEASI como uma média de porcentagem de linha de base sobre todo o período de tratamento. Os resultados deste estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, mostraram que tacrolimo pomada, 0,3 mg/g (0,03%) e 1,0 mg/g (0,1%), foi significativamente mais efetivo ($p < 0,001$ para ambos) que acetato de hidrocortisona 1% pomada (Tabela 2).

Tabela 2. Eficácia na semana 3

	acetato de hidrocortisona 1% (N = 185)	tacrolimo 0,3 mg/g (0,03%) (N = 189)	tacrolimo 1,0 mg/g (0,1%) (N = 186)
Mediana de mEASI como porcentagem da ASC média da linha de base (desfecho primário) §	64,0%	44,8%	39,8%
Melhora $\geq 90\%$ na avaliação médica global	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores menores = melhor resposta.

A incidência de ardor local na pele foi maior nos grupos tratados com tacrolimo do que nos grupos tratados com hidrocortisona. O prurido foi reduzido ao longo do tempo no grupo tratado com tacrolimo, mas não no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.



A proposta do terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, foi para a avaliação de segurança e eficácia de tacrolimo pomada 0,3 mg/g (0,03%) aplicada uma ou duas vezes ao dia em relação à administração de duas vezes ao dia de acetato de hidrocortisona pomada 1% em crianças com dermatite atópica grave a moderada. A duração do tratamento foi de até 3 semanas.

O desfecho primário foi definido como a porcentagem de diminuição de mEASI desde a linha de base até o final do tratamento. Uma melhora estatisticamente significativa foi verificada para tacrolimo pomada 0,3 mg/g (0,03%) uma e duas vezes ao dia comparado com acetato de hidrocortisona pomada duas vezes ao dia ($p < 0,001$ para ambos). Tratamento duas vezes ao dia com tacrolimo pomada 0,3 mg/g (0,03%) foi mais eficaz que a administração uma vez ao dia. A incidência de ardor local na pele foi maior no grupo tratado com tacrolimo do que no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.

No quarto estudo, aproximadamente 800 pacientes (idade ≥ 2 anos) receberam tacrolimo pomada 1,0 mg/g (0,1%) intermitentemente ou continuamente em um estudo de segurança de longa duração, aberto, por até 4 anos, com 300 pacientes recebendo o tratamento por, ao menos, 3 anos e 79 pacientes recebendo o tratamento por um período mínimo de 42 meses. Baseada nas alterações da linha de base no escore EASI e área de superfície corporal afetada, pacientes independentemente da idade apresentaram melhora em sua dermatite atópica em todos os pontos de tempo subsequentes. Além disso, não houve nenhuma evidência de perda de eficácia durante o estudo clínico. A incidência geral de eventos adversos tendeu a diminuição ao longo do estudo para todos os pacientes, independente da idade. Os três efeitos adversos mais comuns relatados foram sintomas de gripe (resfriado, calafrio, influenza, aumento da infecção respiratória etc.), prurido e ardor na pele. Nenhum efeito adverso não relatado anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração foi observado neste estudo de longa duração.

A eficácia e segurança de tacrolimo pomada em tratamento de manutenção da dermatite atópica leve à grave foram verificadas em 524 pacientes em dois estudos clínicos multicêntricos de Fase III, de desenho similar, um em pacientes adultos (≥ 16 anos) e outro em pacientes pediátricos (2 - 15 anos). Em ambos os estudos, pacientes com doença ativa entraram em um período de tratamento aberto (OLP) durante o qual as lesões foram tratadas com tacrolimo pomada duas vezes ao dia até a melhora ser evidenciada em um escore pré-definido (Avaliação Global do Investigador – IGA ≤ 2 , isto é, pele sem lesões, quase sem lesões ou doença leve) por um máximo de 6 semanas.

Depois disso, os pacientes entraram em um período de controle da patologia (DCP), duplo-cego, por até 12 meses. Os pacientes foram randomizados para receber tacrolimo pomada (adultos 1,0 mg/g (0,1%); crianças 0,3 mg/g (0,03%)) ou placebo, duas vezes por semana, às segundas e quintas-feiras. Se uma exacerbação da doença ocorresse, os pacientes eram tratados com tacrolimo pomada duas vezes ao dia por um máximo de 6 semanas até que o escore de IGA retornasse a ≤ 2 .

O desfecho primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da doença (DE) que necessitaram de uma “intervenção terapêutica substancial” durante o DCP, definida como uma exacerbação com um IGA de 3 - 5 (isto é, patologia moderada, grave e muito grave), no primeiro dia de surto e que necessitaram de mais de 7 dias de tratamento.

Ambos os estudos mostraram significativo benefício com o tratamento duas vezes por semana com tacrolimo pomada com relação aos desfechos primários e secundários por um período de 12 meses (Tabela 3). Nenhum efeito adverso não relatado previamente foi observado nestes estudos.



Tabela 3. Eficácia

	Adultos ≥ 16 anos		Crianças de 2-15 anos	
	tacrolimo 1,0 mg/g (0,1%) 2x por semana (N = 80)	placebo 2x por semana (N = 73)	tacrolimo 0,3 mg/g (0,03%) 2x por semana (N = 78)	placebo 2x por semana (N = 75)
Mediana do número de DEs que necessitaram de intervenção substancial ajustados por tempo ao risco (% de pacientes sem DE necessitando de intervenção substancial)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana do tempo para o primeiro DE necessitando de intervenção substancial	142 dias	15 dias	217 dias	36 dias
Mediana do número de DEs ajustadas por tempo ao risco (% de pacientes sem nenhum período com DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana do tempo ao primeiro DE	123 dias	14 dias	146 dias	17 dias
Porcentagem média (SD) de dias de tratamento de DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: Exacerbação da patologia

$p < 0,001$ em favor de tacrolimo pomada 1,0 mg/g (0,1%) (adultos) e 0,3 mg/g (0,03%) (crianças) para os desfechos primários e secundários.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes para dermatites, exceto corticoides, Código ATC: D11AH01.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação de tacrolimo em dermatite atópica não está completamente elucidado. Embora as características que seguem tenham sido observadas, a significância clínica destas observações na dermatite atópica ainda é desconhecida.

Por meio da ligação com uma imunofilina citoplasmática específica (FKBP12), tacrolimo inibe a via de transdução de sinal dependente de cálcio em células T, prevenindo a transcrição e síntese de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, tais como, GM-CSF, TNF- α e INF- γ .

In vitro, o tacrolimo reduz a atividade estimulante das células T em células de Langerhans isoladas de pele humana normal. Além disso, o tacrolimo demonstrou inibir a liberação de mediadores inflamatórios cutâneos por mastócitos, basófilos e eosinófilos.

Em animais, tacrolimo pomada suprime as reações inflamatórias em modelos de dermatite espontânea e experimental que se assemelham à dermatite atópica humana. Tacrolimo pomada não reduz a espessura da pele e não causa atrofia da pele em animais.

Em pacientes com dermatite atópica, a melhora das lesões na pele durante o tratamento com pomada de tacrolimo foi associada com a redução de expressão de receptor Fc em células de Langerhans e uma redução de sua atividade hiperestimulante para células T.



Tacrolimo pomada não afeta a síntese de colágenos em humanos.

Propriedades farmacocinéticas

Dados clínicos demonstraram que as concentrações de tacrolimo no sistema circulatório após administração tópica são baixas e, quando medidas, são transitórias.

Absorção

Dados de voluntários humanos saudáveis indicam que há baixa ou nenhuma exposição sistêmica ao tacrolimo, após uma ou repetidas aplicações tópicas de tacrolimo pomada.

As concentrações mínimas alvo para imunossupressão sistêmica para tacrolimo oral são de 5-20 ng/mL em pacientes transplantados. A maioria dos pacientes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com uma ou repetidas aplicações de tacrolimo pomada (0,03-0,1%) e crianças na idade de cinco meses tratadas com tacrolimo pomada 0,3 mg/g (0,03%) apresentaram concentrações séricas < 1,0 ng/mL. Quando observadas, concentrações séricas acima de 1,0 ng/mL foram transitórias. A exposição sistêmica aumenta com o aumento das áreas tratadas. Entretanto, tanto a extensão quanto a taxa de absorção tópica de tacrolimo diminuem à medida em que a pele apresenta melhora. Tanto em adultos como em crianças com uma média de 50% da superfície corporal tratada, a exposição sistêmica (isto é, ASC) de tacrolimo proveniente de Protopic® foi de, aproximadamente, 30 vezes menos que aquela vista com doses de imunossupressores via oral, em pacientes com transplante hepático e renal. A menor concentração sanguínea de tacrolimo em que se observam efeitos sistêmicos não é conhecida.

Não existe evidência de acúmulo sistêmico de tacrolimo em pacientes (adultos e crianças) tratados por períodos prolongados (mais de 1 ano) com pomada de tacrolimo.

Distribuição

Como a exposição sistêmica é baixa com pomada de tacrolimo, a maior ligação de tacrolimo às proteínas plasmáticas (> 98,8%) não é considerada clinicamente relevante.

Após aplicação tópica de tacrolimo pomada, o tacrolimo é seletivamente distribuído para a pele com uma difusão mínima para dentro do sistema circulatório.

Metabolismo

O metabolismo de tacrolimo pela pele humana não foi detectável. O tacrolimo disponível sistemicamente é extensivamente metabolizado no fígado pela CYP3A4.

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, tacrolimo demonstrou uma taxa de depuração baixa. A média de depuração total do corpo é de aproximadamente 2,25 L/h. O clearance hepático de tacrolimo disponível sistemicamente pode ser reduzido em pacientes com dano hepático grave ou em pacientes que são tratados concomitantemente com drogas que são potentes inibidoras da CYP3A4.

Após aplicações tópicas consecutivas de pomada, a meia-vida média de tacrolimo é estimada em 75 horas para adultos e 65 horas para crianças.

População pediátrica: a farmacocinética de tacrolimo após aplicação tópica é semelhante à relatada em adultos, com exposição sistêmica mínima e sem evidência de acúmulo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.



Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exposição da pele à luz do sol deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) provenientes de um solário, terapia com UVB e UVA em combinação com psoralens (PUVA), deve ser evitada durante o uso de Protopic® pomada. Os médicos devem aconselhar seus pacientes a utilizarem métodos de proteção solar apropriados, tais como, minimização do tempo de exposição ao sol, uso de filtro solar e cobrir a pele com roupas adequadas. Protopic® pomada não deve ser aplicado em lesões que sejam consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas. O surgimento de mudanças nas lesões dentro da área tratada, que sejam diferentes do eczema prévio, devem ser avaliadas pelo médico.

Após aplicação tópica de Protopic® pomada, há pouca ou nenhuma exposição sistêmica em pacientes com dermatite atópica. Entretanto, o uso de Protopic® pomada não é recomendado em pacientes com defeitos genéticos na barreira epidérmica, tais como síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritroderma generalizado, pioderma gangrenoso ou doença do enxerto versus hospedeiro cutânea. Estas condições de pele podem aumentar a exposição sistêmica do tacrolimo. Foram relatados casos pós-comercialização de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo nessas condições. Protopic® não deve ser utilizado em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida ou em pacientes fazendo uso de medicamentos que causem imunossupressão.

Cuidados devem ser observados na aplicação de Protopic® em pacientes com comprometimento em áreas extensas da pele e por longos períodos de utilização, especialmente em crianças. Os pacientes, especialmente os pediátricos, devem ser avaliados continuamente durante o tratamento com Protopic® quanto à resposta ao tratamento e à necessidade contínua de tratamento. Após 12 meses, essa avaliação deve incluir a suspensão do tratamento com Protopic® em pacientes pediátricos. O efeito do tratamento de Protopic® pomada no sistema imune em desenvolvimento de crianças com idade inferior a 2 anos não foi estabelecido.

Protopic® contém a substância ativa tacrolimo, um inibidor da calcineurina. Em pacientes transplantados, a exposição sistêmica prolongada a imunossupressores potentes seguidas de administração sistêmica de inibidores da calcineurina têm sido associada com um risco aumentado de desenvolver linfomas e malignidades na pele.

Em pacientes utilizando tacrolimo pomada, foram relatados casos de linfomas cutâneos e de outros tipos de câncer de pele. Entretanto, não foi confirmada ou foi refutada uma ligação direta ao tratamento com Protopic® pomada nas evidências disponíveis. Pacientes com dermatite atópica tratados com Protopic® não apresentaram níveis de tacrolimo sistêmicos significantes. Linfadenopatia foi incomum (0,8%) nos relatos em estudos clínicos. A maioria desses casos foi relacionada a infecções (pele, trato respiratório, dente) e foram solucionadas com terapia antibiótica adequada.

Pacientes transplantados em regime de tratamento com imunossupressores (tais como, tacrolimo sistêmico) têm alto risco de desenvolver linfomas; portanto, pacientes que recebem Protopic® e desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorados para garantir que esta linfadenopatia irá se resolver. Linfadenopatia presente no início do tratamento deve ser investigada e mantida sob vigilância. No caso de linfadenopatia persistente, a etiologia desta patologia deve ser investigada. Na ausência de etiologia clara para esta patologia



ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Protopic®. Os pacientes que desenvolvem linfadenopatia durante o tratamento devem ser monitorados para garantir que a linfadenopatia se resolva.

Pacientes com dermatite atópica são predispostos a infecções superficiais da pele. Protopic® pomada não foi avaliado quanto à sua segurança e eficácia no tratamento de dermatite atópica clinicamente infectada. Antes do início do tratamento com pomada de Protopic®, contaminações clínicas nos locais do tratamento devem ser descartadas. O tratamento com Protopic® pode estar associado com o aumento dos riscos de foliculite e infecção com herpes vírus (herpes simples – eczema herpético, herpes simples – úlcera aberta, erupção variceliforme de Kaposi). Na presença destas infecções, o balanço entre riscos e benefícios, associados com o uso de Protopic®, deve ser avaliado.

Emolientes não devem ser aplicados na mesma área antes de duas horas após a aplicação de Protopic® pomada.

O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi avaliado. Não há relatos do uso concomitante de esteroides sistêmicos ou agentes imunossupressores.

O potencial para imunossupressão local (provavelmente resultante de infecções ou malignidades cutâneas) em longa duração (isto é, durante um período de anos) é desconhecido (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

O uso em mucosas não é recomendado. Cuidados devem ser tomados para evitar o contato com os olhos e mucosas. Se o produto for acidentalmente aplicado nestas áreas, a pomada deve ser totalmente removida e o local deve ser lavado com água.

O uso de Protopic® pomada sob oclusão não foi estudado em pacientes, portanto seu uso sob oclusão não é recomendado. Roupas oclusivas também não são recomendadas.

Como com qualquer medicamento de uso tópico, os pacientes devem lavar suas mãos após a aplicação, se as mãos não estiverem sendo tratadas.

Tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações séricas sejam baixas nas terapias tópicas, a pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência hepática.

Protopic® contém butil-hidroxitolueno (E321) como excipiente, que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contato) ou irritação nos olhos e nas mucosas.

Gravidez

Não existem dados adequados para o uso de Protopic® pomada em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva após administração sistêmica. O risco potencial em humanos é desconhecido. Protopic® pomada não deve ser utilizado durante os períodos de gestação, a menos que seja claramente necessário.

Uso durante a gestação: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do



cirurgião-dentista.

Amamentação

Dados com humanos demonstraram que, após administração sistêmica, tacrolimo é excretado no leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistêmica a partir da aplicação de tacrolimo é baixa, amamentação durante o tratamento com Protopic® não é recomendada.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade disponíveis.

Dados de segurança não clínica

Toxicidade na repetição de doses e tolerância local

Administração tópica repetida de tacrolimo pomada ou de placebo da pomada em ratos, coelhos e porcos da Índia, foi associada com leves mudanças na pele, tais como, eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico em longo prazo com tacrolimo em ratos levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. As mudanças foram causadas por alta exposição sistêmica dos roedores, resultando em alta absorção transdérmica de tacrolimo. Pequeno aumento de peso em fêmeas foi a única alteração sistêmica observada em porcos da Índia em altas concentrações de pomada (3%).

Coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolimo, com observação de efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Testes *in vitro* e *in vivo* não indicaram genotoxicidade potencial de tacrolimo.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade sistêmica em camundongos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram nenhum potencial carcinogênico de tacrolimo.

Em um estudo de carcinogenicidade dérmica de 24 meses, realizado em camundongos com pomada a 1,0 mg/g (0,1%), nenhum tumor na pele foi observado. No mesmo estudo, um aumento na incidência de linfoma foi detectado em associação com alta exposição sistêmica.

Em um estudo fotocarcinogênico, camundongos albinos sem pelos foram tratados cronicamente com tacrolimo pomada e radiação UV. Os animais tratados com tacrolimo mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento do tumor na pele (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores. Este efeito ocorreu nas concentrações mais altas de 0,3% e 1%. A relevância para humanos é atualmente desconhecida. Não está claro se o efeito de tacrolimo é devido à



imunossupressão sistêmica ou a um efeito local. O risco para humanos não está completamente esclarecido, uma vez que é desconhecido o potencial para imunossupressão local com o uso de tacrolimo em longa duração.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade fetal/embrionária foi observada em ratos e coelhos, mas somente nas doses que causam significativa toxicidade em animais com filhotes. Redução na função de esperma foi verificada em ratos machos em altas doses subcutâneas de tacrolimo.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo no efeito da habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado.

Protopic® pomada é administrado topicamente e não se espera que tenha efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interações medicamentosas tópicas convencionais com tacrolimo pomada não foram conduzidos. Tacrolimo não é metabolizado na pele humana, indicando que não há nenhum potencial para interações percutâneas que possam afetar o metabolismo de tacrolimo.

O tacrolimo disponível sistemicamente é metabolizado via citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4).

A exposição sistêmica a partir da aplicação tópica de tacrolimo pomada é baixa ($< 1,0$ ng/mL) e não se espera que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias desconhecidas que sejam inibidoras de CYP3A4. Entretanto, a possibilidade de interações não pôde ser determinada e a administração sistêmica concomitante de inibidores da CYP3A4 conhecidos (tais como, eritromicina, itraconazol, cetoconazol e diltiazem) em pacientes com surtos e/ou doença eritrodérmica, deve ser feita com cautela.

Uma interação potencial entre vacinação e aplicação de Protopic® pomada não foi investigada. Devido ao risco potencial de falha na vacinação, a vacina deve ser administrada antes do início do tratamento ou durante um intervalo sem tratamento, com um período de 14 dias entre a última aplicação de Protopic® e a vacina. Em caso de vacina atenuada, este período deve ser de 28 dias, ou o uso de uma terapia alternativa deve ser considerado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir de sua data de fabricação.

A data de validade refere-se ao último dia do mês.

Certifique-se que a tampa da bisnaga esteja devidamente fechada.

Nunca deixe Protopic® no porta-luvas do carro.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use este medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Protopic® é uma pomada branca a levemente amarelada.

Protopic® 0,3 mg/g (0,03%) está disponível em cartucho e bisnaga com uma faixa na cor verde claro.

Protopic® 1,0 mg/g (0,1%) está disponível em cartucho e bisnaga com uma faixa na cor azul claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Protopic® pomada 0,3 mg/g (0,03%) e 1,0 mg/g (0,1%) deve ser prescrito por um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.

Protopic® pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração. O tratamento não deve ser contínuo em longo prazo.

Protopic® pomada deve ser aplicado como uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas.

Protopic® pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas. Protopic® pomada não deve ser aplicado sob oclusão já que esse modo de uso não foi estudado em pacientes.

Como com qualquer medicamento de uso tópico, os pacientes devem lavar suas mãos após aplicação, caso as mãos não estiverem sendo tratadas.

Idosos: Estudos específicos não foram conduzidos em pacientes idosos. Entretanto, a experiência clínica disponível nesta população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.

- Tratamento

O tratamento com Protopic® deve ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Cada região afetada da pele deve ser tratada com Protopic® até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou as áreas estejam levemente afetadas.

Subsequentemente, se considerado conveniente, a manutenção do tratamento deve ser iniciada (ver abaixo). Nos primeiros sinais de recorrência (surto) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Geralmente, uma melhora é verificada dentro de uma semana após o início do tratamento. Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Uso pediátrico entre 2 e 15 anos

O tratamento com Protopic® pomada 0,3 mg/g (0,03%) deve ser iniciado 2 vezes ao dia por até 3 semanas. Após, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez ao dia até o desaparecimento da lesão.

Protopic® pomada não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade até que estejam disponíveis mais dados.

Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos

Protopic® pomada está disponível em duas concentrações, 0,3 mg/g (0,03%) e 1,0 mg/g (0,1%), para pacientes acima de 16 anos.

O tratamento deve ser iniciado com Protopic® pomada 1,0 mg/g (0,1%) 2 vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão.

Se os sintomas reaparecerem, um tratamento com Protopic® 1,0 mg/g (0,1%) duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Uma tentativa deve ser feita para reduzir a frequência de aplicação ou para utilizar a concentração menor, Protopic® 0,3 mg/g (0,03%) pomada, se as condições clínicas permitirem.



- Manutenção

Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo pomada duas vezes ao dia (lesões que desapareceram, quase desapareceram ou áreas levemente afetadas) são apropriados para a manutenção do tratamento.

Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada pelo médico responsável e uma decisão deverá ser tomada sobre a continuação do tratamento de manutenção na ausência de dados de segurança para o tratamento de manutenção para além de 12 meses.

Em crianças, esta revisão deve incluir suspensão do tratamento para avaliação da necessidade de continuar o regime e para avaliar o curso da patologia.

Uso pediátrico entre 2 e 15 anos

Protopic® pomada 0,3 mg/g (0,03%) deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda e quinta-feira) nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com Protopic®.

Protopic® pomada não deve ser usada em crianças com menos de 2 anos até que mais dados estejam disponíveis.

Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos

Protopic® pomada 0,3 mg/g (0,03%) ou Protopic® pomada 1,0 mg/g (0,1%) deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda e quinta-feira) nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com Protopic®. Se um sinal de surto ocorrer, o tratamento duas vezes ao dia deve ser reiniciado (ver seção Tratamento acima).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, aproximadamente 50% dos pacientes mostraram algum tipo de irritação na pele como reação adversa no local de aplicação. Sensação de queimação e prurido são muito comuns, usualmente na intensidade de leve a moderada e tendem a melhorar dentro de uma semana após o início do tratamento. Eritema foi uma reação adversa de irritação de pele comum. Sensação de aquecimento, dor, parestesia e erupção no local de aplicação foram também comumente observadas. Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação na pele após o consumo de bebidas alcoólicas) foram comuns. Os pacientes podem apresentar risco aumentado de foliculite, acne e infecções por herpes vírus.

Reações adversas foram classificadas por incidência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema Órgãos	de de	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações			infecção local na pele independentemente da etiologia específica,		Infecção por Herpes Oftálmico*



		incluindo, mas não limitada a eczema herpético, foliculite, herpes simples, infecção pelo vírus do herpes, erupção variceliforme de Kaposi*		
Desordens no metabolismo e nutrição		Intolerância ao álcool (rubor facial e irritação na pele após o consumo de bebida alcoólica)		
Desordens no sistema nervoso		Parestesia e disestesia (hiperestesia, sensação de queimação).		
Desordens no tecido subcutâneo e pele		Prurido	Acne*	Rosácea* Lentigo*
Desordens gerais e condições no local de administração	Queimação no local de aplicação, prurido no local de aplicação	Calor no local de aplicação, eritema no local de aplicação, dor no local de aplicação, irritação no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, <i>rash</i> no local de aplicação		Edema no local de aplicação*
Investigações				Aumento dos níveis de tacrolimo no sangue*, ¹

*Reação adversa reportada em experiência pós-comercialização

¹Para pacientes que fazem uso sistêmico de tacrolimo e possuem algum defeito na barreira da pele, foi observado aumento dos níveis de tacrolimo no sangue

Em um estudo do tratamento de manutenção (tratamento duas vezes na semana), em adultos e crianças com dermatite atópica moderada a grave, os seguintes efeitos adversos ocorreram mais frequentemente que no grupo controle: impetigo no local da aplicação (7,7% em crianças) e infecção no local da aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).



● Dermatology
beyond the skin

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes aos relatados em adultos.

Experiência pós-comercialização

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico: causa de malignidade, incluindo a cutânea e outros tipos de linfomas, e câncer de pele, foram relatadas em pacientes utilizando tacrolimo pomada (vide item 5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram recebidas notificações de reações adversas associadas à sobredosagem de Protopic® pomada. Superdose após administração dermatológica não é esperada.

Se ingerido, medidas de suporte gerais devem ser aplicadas. Estas podem incluir monitorando dos sinais vitais e observação do estado clínico. Devido à natureza do veículo da pomada, indução ao vômito ou lavagem gástrica não são recomendados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8569.0007

Produzido por:

LEO Laboratories Ltd.
Dublin, Irlanda

Registrado por:

LEO Pharma Ltda.
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 1645, Cj. 71
CEP 04571-011 - São Paulo - SP
CNPJ 11.424.477/0001-10

Importado por:

LEO Pharma Ltda.
Itapevi – SP

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/08/2025.

Protopic® é uma marca registrada da LEO Pharma A/S.





• Dermatology
beyond the skin

Versão da bula: Protopic_VPS08 (CCDS eDoc-000659557 v4.0 + EU SmPC eDoc-000593873 v.18)

PROTOPIC® (tacrolimo)
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA



Dermatology
beyond the skin

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/08/2025	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/08/2025	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/08/2025	- 3. Quando não devo usar este medicamento? - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP07	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
							- 4. Contraindicações - 5. Advertências e precauções	VPS08	
			26/06/2025	839494/25-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF		- 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP06	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
							- 2. Resultados de eficácia - 5. Advertências e precauções - 6. Interações medicamentosas - 9. Reações adversas	VPS07	

25/06/2025	0832540/25-1	10450 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2025	0832540/25-1	10450 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2025	- Composição - 3. Quando não devo usar este medicamento? - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 6. Como devo usar este medicamento? - 8. Quais males que este medicamento pode causar? - 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP05	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
							- Composição - 2. Resultados de eficácia - 3. Características farmacológicas - 4. Contraindicações - 5. Advertências e precauções - 8. Posologia e modo de usar - 9 Reações adversas - 10. Superdose	VPS06	

12/12/2023	1413681/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2023	1413681/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2023	- Apresentações - Composição - 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres legais	VP04 VPS05	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
17/10/2022	4829268/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2021	1214237/21-9	10984 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	12/09/2022	- Composição - Dizeres Legais	VP03	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
				1214119/21-4	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	12/09/2022		VPS04	
13/09/2021	3614429/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/09/2021	3614429/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/09/2021	- 8. Posologia e modo de usar	VPS03	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)

19/04/2021	1495305/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2021	1495305/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2021	- Identificação do medicamento - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? - Alterações editoriais ao longo de todo texto	VP02	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
							- Identificação do medicamento - 4. Contraindicações - 5. Advertências e precauções - 6. Interações medicamentosas - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações adversas - Alterações editoriais ao longo de todo texto		

13/02/2019	0135197/19-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/03/2017	0451931/17-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/08/2017	- Dizeres legais	VP01	Pomada 0,3 mg/g (0,03%) Pomada 1,0 mg/g (0,1%)
							- Dizeres legais	VPS01	