

Imunomodulador tópico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Protopic®

Nome genérico: tacrolimo

Forma(s) farmacêutica(s), via(s) de administração e apresentação(ões)

Pomada 0,03% - bisnaga com 10 g ou 30 g. Uso tópico.

Pomada 0,1% - bisnaga com 10 g ou 30 g. Uso tópico.

USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO

Composição

Princípio ativo: cada 1 grama de pomada **Protopic®** a 0,03% possui 0,3 mg de tacrolimo. Cada 1 grama de pomada **Protopic®** a 0,1% possui 1,0 mg de tacrolimo.

Excipientes: petrolato branco, óleo mineral, carbonato de propileno, cera branca e parafina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopic® pertence a uma nova classe de medicamento que age de maneira seletiva sobre as substâncias que desencadeiam o eczema (dermatite atópica). Por atuar de forma específica, diferente dos corticóides, **Protopic®** não causa atrofia da pele, estrias e outros efeitos colaterais comuns a estes medicamentos, sendo considerado um medicamento inovador.

Protopic® proporciona alívio dos sintomas do eczema já na primeira semana de tratamento, na maioria dos casos.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Protopic® pomada é indicado para tratar o eczema (dermatite atópica) e para controlar esta doença a longo prazo. Este medicamento proporciona alívio dos sintomas e pode ser usado em adultos e crianças.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Antes de iniciar o uso de **Protopic®**, assegure-se de contar para seu médico caso você:

- Seja alérgico a qualquer medicamento, inclusive a tacrolimo ou a qualquer um dos ingredientes de **Protopic®**;
- Esteja usando quaisquer outros medicamentos de prescrição;

- Esteja recebendo qualquer forma de tratamento com luz artificial, como camas de bronzamento e fototerapia com raios ultravioleta A ou ultravioleta B;
- Esteja usando qualquer medicamento vendido sem prescrição ou qualquer remédio natural ou erva;
- Esteja usando qualquer outro tipo de produto na pele;
- Esteja grávida ou pretenda engravidar;
- Esteja amamentando;

Advertências/ Precauções

O uso de **Protopic**[®] pomada pode causar sintomas transitórios no local, tais como queimação da pele (sensação de queimação, formigamento, irritação) ou prurido. Os sintomas localizados são mais comuns durante os primeiros dias da aplicação de **Protopic**[®] pomada, sendo geralmente resolvidos assim como a melhora das lesões de dermatite atópica. Os pacientes devem minimizar ou evitar a exposição à luz natural ou artificial (camas de bronzamento ou fototerapia UVA/UVB) enquanto estiverem usando **Protopic**[®] pomada.

Principais interações medicamentosas

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa tópica com **Protopic**[®] pomada. Baseado em sua extensão mínima de absorção, as interações de **Protopic**[®] pomada com drogas administradas de forma sistêmica não podem ser excluídas, mas é improvável que ocorram. Provável interação de **Protopic**[®] durante administração concomitante com os inibidores da CYP 3A4.

Protopic[®] pomada não deve ser usado por via oral.

Gravidez e amamentação

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

Não foram realizados estudos sobre o uso de tacrolimo aplicado de forma tópica em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução foram realizados com tacrolimo administrado de forma sistêmica em ratos e coelhos. Os efeitos adversos nos fetos foram observados principalmente nos níveis de dose oral que foram tóxicos para as crias. Tacrolimo, administrado por via oral em doses de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado com toxicidade materna assim como com o aumento na incidência de abortos. Somente em doses mais altas, também foi observada a incidência aumentada de malformações e variações de desenvolvimento.

Protopic[®] pomada deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justifica o risco potencial para o feto.

Lactação

Embora a absorção sistêmica de tacrolimo após a aplicação tópica de **Protopic**[®] pomada é mínima em relação à administração sistêmica, sabe-se que tacrolimo é excretado no leite humano. Portanto, a amamentação deve ser evitada durante o uso de **Protopic**[®] pomada.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 2 anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

- Lavar as mãos antes de aplicar **Protopic**[®];
- Aplicar uma camada fina de **Protopic**[®] em todas as áreas da pele com eczema diagnosticado pelo seu médico;
- A pomada deve ser aplicada duas vezes ao dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas;
- Não cubra a pele que está sendo tratada com bandagens, panos ou ataduras;
- Não tome banho de imersão, de chuveiro ou nade imediatamente depois de aplicar **Protopic**[®].
- Caso suas mãos não estejam sendo tratadas, lave-as com água e sabão após aplicar **Protopic**[®] para remover toda a pomada.

Protopic[®] pomada possui duas dosagens (0,03% ou 0,1%). Seu médico deve decidir qual dosagem é melhor para você.

Protopic[®] deve ser usado somente na sua pele. **Protopic**[®] não deve ser ingerido.

Protopic[®] deve ser usado somente para tratar eczema (dermatite atópica) que foi diagnosticada por um médico.

Não interrompa o uso de **Protopic**[®] sem consultar antes seu médico.

Caso você não note uma melhora de seu eczema ou caso seu eczema apresente agravamento dentro das primeiras semanas de tratamento, informe seu médico.

Se você precisa andar ou ficar ao ar livre após aplicar **Protopic**[®] use roupa que proteja a área tratada do sol.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer outro medicamento, **Protopic**[®] pode causar reações adversas. As mais comuns são: ardência, sensação de queimação ou coceira da pele que está sendo tratada. Na maioria dos casos, estas reações são leves a moderadas e normalmente desaparecem após os primeiros dias de uso de **Protopic**[®].

Os efeitos colaterais menos freqüentes incluem espinha, infecção no pêlo, dor de cabeça, sensibilidade aumentada da pele a temperaturas frias ou quentes e sintomas semelhantes à gripe. Enquanto você estiver usando **Protopic**[®] a bebida alcoólica pode causar vermelhidão na pele ou na face e sensação de calor. Eventualmente, poderá ocorrer formigamento da pele, dificuldade na digestão, “cobreiro” ou dor muscular. Procure seu médico se os efeitos colaterais persistirem ou se tornarem desconfortáveis.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Protopic[®] pomada não deve ser usado por via oral. A ingestão oral de **Protopic**[®] pode causar efeitos adversos associados com a administração sistêmica de tacrolimo. Caso ocorra ingestão oral, deve ser procurado suporte médico.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30 °C). Nunca deixe **Protopic**[®] no porta-luvas de seu carro. Assegure-se que a tampa do tubo esteja firmemente fechada. Mantenha **Protopic**[®] fora do alcance das crianças.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Protopic[®] pomada contém tacrolimo, um macrolídeo imunossupressor produzido por *Streptomyces tsukubaensis*. Está indicado para uso dermatológico tópico. A fórmula química do **Protopic**[®] pomada é $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$.

Protopic[®] inibe a ativação do linfócito-T, ligando-se inicialmente a uma proteína intracelular, FKBP-12. Um complexo de tacrolimo-FKBP-12, cálcio, calmodulina e calcineurina é formado a seguir, inibindo a atividade da fosfatase-calcineurina. Foi demonstrado que este efeito previne a desfosforilação e translocação do fator nuclear das células T ativadas (NF-AT), um componente nuclear previsto para iniciar a transcrição do gene e formação de linfocinas (tais como interleucina-2, interferon-gama). **Protopic**[®] também inibe a transcrição de genes que incluem o código IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF e TNF- α , todos envolvidos nos primeiros estágios das células T ativadas e postulados a desempenhar papéis significativos na patogênese da dermatite atópica. Adicionalmente, **Protopic**[®] demonstrou inibir a liberação de mediadores

pré-formados das células tronco da pele e basófilos, e regular de forma decrescente a expressão de FcεRI nas células de Langerhans.

Os dados disponíveis demonstram que a penetração de **Protopic**[®] pomada na pele intacta é muito limitada ou inexistente após aplicação única ou repetida em voluntários saudáveis. Estudos clínicos em pacientes com dermatite atópica demonstraram que o **Protopic**[®] pomada é absorvido de forma mínima na circulação sistêmica após aplicação única ou repetida de **Protopic**[®] pomada nas concentrações de 0,03% a 0,3%. Apesar da aplicação tópica prolongada e repetida durante períodos de até 1 ano, não existe evidência baseada nas concentrações sanguíneas de que tacrolimo se acumula de forma sistêmica. Não foi realizada uma determinação direta de biodisponibilidade; porém, uma comparação dos dados da área sob a curva (AUC) após a administração tópica em relação aos dados históricos da AUC após administração oral e intravenosa indica que a biodisponibilidade de **Protopic**[®] pomada aplicada sobre a pele irritada (dermatite atópica) em relação à administração oral é < 5%; a biodisponibilidade absoluta é < 0,5%.

A aplicação de tacrolimo pomada (0,03% – 0,3%) não afetou a pigmentação cutânea em microporcos. **Protopic**[®] pomada não afeta a síntese de colágeno, reduz a espessura da pele ou causa atrofia da pele em humanos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois mil oitocentos e quarenta e sete (2847) pacientes foram tratados com **Protopic**[®] pomada nos estudos fase 2 e 3, em todo o mundo. Três estudos randomizados, duplo-cego, veículo-controlado, multicêntrico, fase 3, foram realizados para avaliar a eficácia de **Protopic**[®] pomada no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Em todos os três estudos, uma porcentagem significativamente maior ($p < 0,001$) dos pacientes alcançou pelo menos 90% de melhora baseada na avaliação geral da resposta clínica pelo médico (o limite de eficácia primária pré-definida) em ambos grupos de tratamento com **Protopic**[®] pomada comparado ao grupo de tratamento com veículo. Geralmente, a melhora ocorreu dentro da primeira semana de tratamento. Pacientes tratados com **Protopic**[®] pomada também apresentaram melhora significativamente maior ($p < 0,001$) na avaliação da qualidade de vida geral (QOL) comparado aos pacientes tratados com veículo. A avaliação da QOL foi baseada em instrumentos de QOL validados, que incluíram sintomas e sensações, sono, lazer, atividades, trabalho, escola, férias, relacionamento pessoal e tratamento. Quinhentos e setenta e um (571) pacientes foram avaliados nos estudos de segurança a longo-prazo durante até um ano. Nestes estudos, as respostas clínicas tornaram-se evidentes dentro da primeira semana de tratamento. A melhora continuou e foi mantida ao longo da duração de todo o estudo.

3. INDICAÇÕES

Protopic[®] pomada, 0,03% e 0,1%, são indicadas para o tratamento a curto e longo-prazo de sinais e sintomas de dermatite atópica em pacientes adultos e pediátricos (> 2 anos de idade).

4. CONTRA INDICAÇÕES

Protopic[®] pomada é contra-indicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do produto.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Protopic[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (15° a 30 °C).

Protopic[®] está indicado para uso tópico. Deve ser aplicada uma camada fina de **Protopic**[®] sobre as áreas afetadas duas vezes ao dia.

6. POSOLOGIA

Protopic[®] 0,03% e **Protopic**[®] 0,1% devem ser aplicados de forma tópica duas vezes ao dia como uma fina camada sobre as áreas afetadas da pele.

O uso de **Protopic**[®] pomada sob oclusão não foi estudado, portanto, não é recomendado usar proteções oclusivas.

7. ADVERTÊNCIAS

O uso de **Protopic**[®] pomada pode causar sintomas transitórios no local, tais como queimação da pele (sensação de queimação, formigamento, irritação) ou prurido. Os sintomas localizados são mais comuns durante os primeiros dias da aplicação de **Protopic**[®] pomada, sendo geralmente resolvidos assim como a melhora das lesões de dermatite atópica. Os pacientes devem minimizar ou evitar a exposição à luz natural ou artificial (camas de bronzamento ou fototerapia UVA/UVB) enquanto estiverem usando **Protopic**[®] pomada.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade: não foi observada evidência de genotoxicidade nos ensaios de mutagenicidade *in vitro* realizados com bactérias (*Salmonella* e *E. coli*) ou com mamíferos (células derivadas do pulmão do hamster chinês), nos ensaios de mutagenicidade CHO/HGPRT *in vitro* ou nos ensaios de clastogenicidade *in vivo* realizados com camundongos; o tacrolimo não causou síntese de DNA não programada em hepatócitos de roedores. Não foram realizados estudos de toxicologia reprodutiva com tacrolimo tópico. Nos estudos de tacrolimo oral, não foi observada diminuição da fertilidade em ratos machos e fêmeas. A administração por via oral de 1,0 mg/kg de tacrolimo, para ratos machos e fêmeas, antes e durante o acasalamento, como também para as crias durante a gestação e lactação, foi associado com letalidade do embrião e com efeitos adversos sobre a reprodução nas fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutiva das fêmeas (parto) e os efeitos de letalidade do embrião foram indicados por uma taxa mais elevada de perda pré-implantação e números aumentados de crias não paridas e não viáveis. Quando administrado com 3,2 mg/kg, tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna como também com toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos significativos nos ciclos estriais, parto, viabilidade das crias e malformações das crias.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos sobre o uso de tacrolimo aplicado de forma tópica em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução foram realizados com tacrolimo administrado

de forma sistêmica em ratos e coelhos. Os efeitos adversos nos fetos foram observados principalmente nos níveis de dose oral que foram tóxicos para as crias. Tacrolimo, administrado por via oral em doses de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado com toxicidade materna assim como com o aumento na incidência de abortos. Somente em doses mais altas, também foi observada a incidência aumentada de malformações e variações de desenvolvimento.

Protopic[®] pomada deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justifica o risco potencial para o feto.

Lactação

Embora a absorção sistêmica de tacrolimo após a aplicação tópica de **Protopic[®]** pomada é mínima em relação à administração sistêmica, sabe-se que tacrolimo é excretado no leite humano. Portanto, a amamentação deve ser evitada durante o uso de **Protopic[®]** pomada.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico: **Protopic[®]** pode ser usado em pacientes pediátricos com 2 anos de idade ou maiores. Foram realizados dois estudos pediátricos fase 3 envolvendo 606 pacientes com idades de 2 - 15 anos: um estudo veículo-controlado, randomizado de 12 semanas e um estudo de segurança a longo prazo, aberto, de 1 ano. Trezentos e trinta destes pacientes tinham entre 2 a 6 anos de idade.

Uso Geriátrico: vinte e cinco (25) pacientes \geq 65 anos receberam **Protopic[®]** pomada nos estudos fase 3. O perfil de eventos adversos para estes pacientes foi consistente com aqueles dos pacientes adultos.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa tópica com **Protopic[®]** pomada. Baseado em sua extensão mínima de absorção, as interações de **Protopic[®]** pomada com drogas administradas de forma sistêmica não podem ser excluídas, mas é improvável que ocorram. Provável interação de **Protopic[®]** durante administração concomitante com os inibidores da CYP 3A4.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

No total, 1228 pacientes tratados com **Protopic[®]** pomada foram avaliados nos estudos fase 3; 655 nos três estudos veículo-controlados, randomizados e 571 em dois estudos de segurança a longo prazo.

Nos três estudos clínicos controlados, as experiências adversas mais freqüentes associadas com **Protopic[®]** pomada estavam limitadas a irritação local da pele. A taxa de incidência dentro de 12 semanas para os eventos mais comuns, por grupo de tratamento (veículo, **Protopic[®]** pomada 0,03%, e **Protopic[®]** pomada 0,1%, respectivamente) foi de 27%, 45%, 49% para sensação de queimação na pele e de 33%, 44%, 41% para prurido. Estes eventos foram observados tipicamente durante os primeiros dias de tratamento, tendendo a ser de gravidade leve ou moderada, e diminuíram após os primeiros dias de tratamento.

Os eventos menos comuns ocorrendo em 1% - 5% dos pacientes em ordem decrescente de frequência, incluem formigamento da pele, acne, foliculite, hiperestesia (sensibilidade da pele, sensibilidade aumentada à temperatura fria / de calor), intolerância ao álcool (rubor facial, vermelhidão, sensação de calor), dispepsia, herpes-zoster, mialgia e cisto.

Nos dois estudos de segurança a longo prazo, 255 pacientes pediátricos e 316 pacientes adultos receberam aplicação de **Protopic**[®] pomada 0,1% durante até 1 ano. A incidência de eventos adversos, incluindo infecções, não aumentou com o tempo prolongado de exposição da droga do estudo ou com a quantidade de pomada usada.

Em estudos de segurança dérmica com voluntários normais, **Protopic**[®] pomada não foi fototóxico, fotoalergênico, nem sensibilizador de contato.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

11. SUPERDOSE

Protopic[®] pomada não deve ser usado por via oral. A ingestão oral de **Protopic**[®] pode causar efeitos adversos associados com a administração sistêmica de tacrolimo. Caso ocorra ingestão oral, deve ser procurado suporte médico.

12. ARMAZENAGEM

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

MS-1.0100.0634

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por:

Astellas Toyama Co., Ltd., Toyama, Japão

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 – CEP 22710-104

Rio de Janeiro/RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

V.001
