

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TAKROZEM 0,1%, pommade**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tacrolimus monohydraté.....	1,022
mg	
Correspondant à tacrolimus.....	1,0
mg	

Pour 1 g de pommade

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.

Pommade blanche à légèrement jaunâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

TAKROZEM est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus).

#### Traitement des poussées

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent 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 présentant des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 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 TAKROZEM doit être instauré par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

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

#### Posologie

##### Traitement des poussées

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

Le traitement par TAKROZEM doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Chaque zone affectée de la peau sera traitée 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 TAKROZEM 0,1 % deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être redémarré deux fois par jour. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer au dosage plus faible, tacrolimus 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 de patients n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique.

#### Population pédiatrique

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

Le tacrolimus ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins 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 et les adolescents (16 ans et plus) doivent utiliser TAKROZEM 0,1%, pommade. Le traitement 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 TAKROZEM 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 paragraphe « Traitement des poussées » ci-dessus).

#### Personnes âgées

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

#### Population pédiatrique

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

TAKROZEM ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

### **Mode d'administration**

Appliquer TAKROZEM pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. Il 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 TAKROZEM sous pansement occlusif, car ce mode d'administration n'a pas été étudié chez des patients (voir rubrique 4.4).

Il convient de recommander aux patients de ne pas prendre de bain, de douche et de ne pas nager immédiatement après l'application de la pommade, l'eau étant susceptible d'éliminer le médicament.

### **4.3. Contre-indications**

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

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Pendant toute la durée du traitement par TAKROZEM, 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, comme la minimisation du temps passé au soleil, l'utilisation d'écrans solaires et la protection de la peau par des vêtements. TAKROZEM pommade ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou pré-cancéreuses.

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

Il convient d'être prudent chez des patients appliquant TAKROZEM 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, la réponse au traitement et la nécessité de continuer le traitement des patients et en particulier des enfants, doivent être évaluées de façon continue. Après 12 mois, chez les enfants, cette évaluation doit comprendre l'interruption du tacrolimus (voir rubrique 4.2).

TAKROZEM contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes.

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

D'après les résultats des études à long terme et de l'expérience liée à l'utilisation du produit, aucun lien entre le traitement par le tacrolimus pommade et le développement d'affections malignes n'a été confirmé, mais des conclusions définitives ne peuvent être établies.

Il est recommandé d'utiliser le tacrolimus pommade au dosage le plus bas, à la fréquence la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte nécessaire, tel que déterminé lors de l'examen clinique du médecin (voir rubrique 4.2).

De rares cas (0,8 %) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas était liée à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié.

Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de TAKROZEM devra être envisagé. Les patients qui développent une lymphadénopathie pendant le traitement doivent être surveillés afin de s'assurer de la résolution de la lymphadénopathie.

Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles.

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus 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 l'utilisation du traitement. Le traitement par TAKROZEM est associé à un risque accru de folliculite et d'infections à herpès 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 tacrolimus doit être évalué.

Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullientes sur la même zone que TAKROZEM 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.

Éviter 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 TAKROZEM 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 tacrolimus pommade.

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

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

une maladie généralisée et/ou érythrodermique devra être prudente.

## **Population pédiatrique**

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

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

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

TAKROZEM 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 n'est pas recommandé pendant le traitement avec TAKROZEM.

### **Fertilité**

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

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

TAKROZEM 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 (bouffées congestives 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) et indéterminé (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organe	Terme préférentiel MedDRA			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Infections et infestations		Infection cutanée locale indépendamment d'une étiologie spécifique, comprenant entre autres :  Eczéma herpeticum,  Folliculite,  Herpès simplex,  Infection à herpès virus, Eruption varicelliforme de Kaposi*		Herpès ophtalmique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Intolérance à l'alcool (bouffées congestives 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,  irritation cutanée\$	Acné*	Rosacée*  Lentigo*
Troubles généraux et Etats 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, Hypersensibilité  au site d'application\$		Œdème au site d'application*
Investigations				Augmentation du taux sanguin de tacrolimus* (voir rubrique 4.4)

\* Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation.

\$ Ces effets indésirables ont été rapportés au cours des essais cliniques de phase III portant sur TAKROZEM 0,1%, pommade.

#### 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 événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés que dans le groupe témoin : impétigo au site d'application (7,7 % chez l'enfant) et infections au site d'application (6,4 % chez l'enfant et 6,3 % chez l'adulte).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### **Mécanisme d'action**

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.

#### **Effets pharmacodynamiques**

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 le GM-CSF, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ .

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 clinique**

L'efficacité et la tolérance des tacrolimus pommades ont été évaluées chez plus de 18 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phases 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 à 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 de la pommade à 0,1 % princeps par rapport aux dermocorticoïdes à 3 mois**

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

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

§§ Valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante

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

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

**Tableau 2 Efficacité des pommades princeps par rapport à l'acétate d'hydrocortisone en pommade à 1 % à la semaine 3**

	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 maximum.

Tableau 3 Efficacité des pommades princeps par rapport à l'acétate d'hydrocortisone en pommade à 1 % à la semaine 3

	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 ou deux fois par jour comparativement à l'acétate d'hydrocortisone deux fois par jour (p 0,001 pour les deux dosages). Tacrolimus pommade 0,03 % appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour (Tableau 3). L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans la quatrième étude, environ 800 patients (âge ? 2 ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1 % de façon intermittente ou continue, au cours d'une étude ouverte de tolérance à long terme conduite pendant quatre ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. D'après les modifications par rapport à l'état initial du score EASI et de la surface corporelle atteinte, la

dermatite atopique des patients a été améliorée lors de tous les contrôles successifs, indépendamment de leur âge. De plus, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité pendant la durée de l'étude. Chez tous les patients, l'incidence globale des effets indésirables a eu tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, et ceci indépendamment de l'âge. Les trois événements indésirables les plus rapportés ont été des symptômes grippaux (rhume, rhume banal, grippe, infections respiratoires hautes, etc.), un prurit et des brûlures cutanées. Dans cette étude à long terme, aucun événement indésirable non rapporté précédemment dans des études plus courtes et/ou antérieures n'a été observé.

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus pommade dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées chez 524 patients au cours de deux études multicentriques de Phase III à la méthodologie similaire, l'une chez des patients adultes (? 16 ans) et l'autre chez des enfants (2 - 15 ans). Dans ces deux études, les patients en phase active de la maladie étaient inclus pendant une période en ouvert (PO) de 6 semaines maximum au cours de laquelle les lésions étaient traitées par tacrolimus pommade deux fois par jour jusqu'à amélioration selon un score prédéfini (Evaluation 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 deux 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 à 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 regroupée de patients avec une dermatite atopique légère à sévère. Dans une sous-analyse de la population regroupée de patients avec une dermatite atopique modérée à sévère, ces différences sont restées statistiquement significatives (Tableau 4). Aucun événement indésirable autre que ceux précédemment rapportés n'a été observé dans ces études.

Tableau 4 Efficacité (sous-population présentant une dermatite atopique modérée à sévère) des pommades princeps par rapport à l'excipient

	Adultes, ? 16 ans		Enfants de 2 à 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 = 73)
Nombre médian d'EM nécessitant une intervention substantielle ajustée 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 %)	5,3 (17,8 %)

Délai médian de survenue de la première EM nécessitant une intervention substantielle	142 jours	15 jours	217 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 %)
Délai médian de survenue de la première EM	123 jours	14 jours	146 jours
Pourcentage moyen (SD) de jours de traitement pour EM	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)

EM : exacerbation de la maladie

P 0,001 en faveur du 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 tacrolimus pommade 0,03 % (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 butyrate d'hydrocortisone pommade à 0,1 % sur le tronc et les extrémités (n = 111) deux fois par jour pendant 2 semaines puis par AH deux fois par jour sur toutes les zones atteintes.

Pendant cette période, tous les patients et des sujets témoins (n = 44) ont reçu une immunisation primaire et un rappel avec un vaccin conjugué contre *Neisseria meningitidis* (séro groupe C).

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

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

#### Efficacité clinique et données de tolérance de TAKROZEM 0,1 % pommade

650 patients adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère ont été inclus dans un essai d'équivalence thérapeutique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, à trois bras et en groupes parallèles. La durée du traitement était de 6 semaines maximum. Au total, 650 patients ont été randomisés avec un rapport de 2:2:1 pour recevoir TAKROZEM 0,1%, pommade, le tacrolimus pommade à 0,1 % princeps ou un placebo (excipient [la base de la pommade]). Les patients recevaient l'un des produits à l'étude deux fois par jour pendant 6 semaines avec un rapport de 2:2:1. Le bras de traitement était déterminé par le calendrier de randomisation. Les patients se sont rendus à la clinique à 9 occasions différentes pour une évaluation comparative de la tolérance et de l'efficacité.

Les patients inclus dans les populations en per protocole (PP) et en intention de traiter (ITT) ont été utilisés pour l'évaluation du critère principal et de tous les critères secondaires. Sur 650

patients, 547 ont été qualifiés pour faire partie de l'échantillon PP et 630 pour faire partie de l'échantillon ITT. Le critère principal était défini comme le pourcentage moyen de modification par rapport à la valeur initiale (% MVI) du score total EASI pour les échantillons PP et ITT.

Tableau 5 Score EASI moyen pour l'échantillon PP :

Paramètre	TAKROZEM 0,1%, pommade (N = 220)	Pommade à 0,1 % princeps (N = 224)	Placebo (N = 103)
Score total EASI moyen (ET) à l'état initial	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Score total EASI moyen (ET) à la fin du traitement (semaine 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Modification absolue du score total EASI entre l'état initial et la fin du traitement	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tableau 6 Score EASI moyen pour l'échantillon ITT :

Paramètre	TAKROZEM 0,1%, pommade (N = 253)	Pommade à 0,1 % princeps (N = 251)	Placebo (N = 126)
Score total EASI moyen (ET) à l'état initial	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Score total EASI moyen (ET) à la fin du traitement (semaine 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Modification absolue du score total EASI entre l'état initial et la fin du traitement	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tableau 7 Efficacité de TAKROZEM 0,1%, pommade par rapport à la pommade à 0,1 % princeps à la semaine 6

Paramètres	TAKROZEM 0,1%, pommade vs pommade à 0,1 % princeps deux fois par jour
% MVI moyen du score total EASI pour l'échantillon PP (N = 547)	-2,23 % (IC à 95 % : -8,60 % à 4,13 %)
% MVI moyen du score total EASI pour l'échantillon ITT (N = 630)	-3,52 % (IC à 95 % : -11,01 % à 3,97 %)

Pour l'échantillon PP, l'IC à 95 % pour la différence dans le pourcentage moyen de modification du score total EASI par rapport à l'inclusion pour le produit testé versus le princeps se trouve dans la limite prédéfinie (-15,00 %, 15,00 %) pour l'équivalence thérapeutique.

Tableau 8 Efficacité de TAKROZEM 0,1%, pommade et de la pommade à 0,1 % princeps par rapport au placebo à la semaine 6

Paramètres	TAKROZEM 0,1%, pommade deux fois par jour	Pommade à 0,1 % princeps deux fois par jour
------------	--	--

% MVI moyen du score total EASI pour l'échantillon PP par rapport au placebo	28,46 % (IC à 97,5 % : 19,62 % à 37,30 %) (N = 547)	30,70 % (IC à 97,5 % : 21,88 % à 39,51 %) (N = 547)
% MVI moyen du score total EASI pour l'échantillon ITT par rapport au placebo	35,26 % (IC à 97,5 % : 25,12 % à 45,41 %) (N = 630)	38,78 % (IC à 97,5 % : 28,62 % à 48,95 %) (N = 630)

La limite inférieure de l'IC à 97,5 % pour la différence dans le pourcentage moyen de modification du score total EASI par rapport à la valeur initiale pour TAKROZEM 0,1%, pommade versus le placebo et pour la pommade à 0,1 % princeps versus le placebo est supérieur à 0 pour l'échantillon PP, ce qui prouve la supériorité de TAKROZEM 0,1%, pommade et de la pommade à 0,1 % princeps sur le placebo.

L'incidence et la nature de la plupart des événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes de traitement par tacrolimus en pommade. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les douleurs au site d'application, le prurit au site d'application, le prurit, les sensations de brûlures cutanées, l'hypersensibilité au site d'application, les irritations cutanées, les papules au site d'application, la chaleur au site d'application et la dermatite atopique. Dans aucun des groupes au cours de l'étude il n'a été observé de modifications cliniquement significatives des valeurs biologiques ou des signes vitaux.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

### Absorption

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

Les concentrations cibles pour obtenir une immunosuppression systémique avec le tacrolimus oral sont de 5 à 20 ng/ml chez les patients transplantés. Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1 %), et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par tacrolimus pommade (0,03 %), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/mL. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/mL ont été transitoires. Plus la surface de la 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 pommade est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

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

### Distribution

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

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

### **Biotransformation**

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

### **Élimination**

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

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

#### **Population pédiatrique**

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Toxicité 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 tels qu'érythème, œdème et papules.

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

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

### **Mutagenicité**

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence suite aux études in vitro et in vivo réalisées avec le tacrolimus.

### **Carcinogénicité**

Aucun signe de potentiel 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 (épithéliome malpighien spino-cellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. Cet effet est survenu avec des concentrations plus élevées à 0,3 % et 1 %. La pertinence de ces données chez l'Homme n'est pas connue à ce jour. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu, car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

### **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. DONNEES 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**

Avant ouverture : 2 ans  
Après ouverture : 90 jours

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Tube laminé en aluminium avec revêtement interne en polyéthylène basse densité (PEBD) fermé par un bouchon à vis en polypropylène blanc.

Tubes de 10 g, 30 g et 60 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**  
**LES CAUQUILLOUS**

81500 LAVAUUR

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 301 438 0 3 : Tube (PEBD) de 10 g. Boîte de 1
- 34009 301 438 1 0 : Tube (PEBD) de 30 g. Boîte de 1
- 34009 301 438 2 7 : Tube (PEBD) de 60 g. Boîte de 1

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en pédiatrie ou en allergologie.