

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Protopy 0,03% mazilo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila Protopy 0,03% vsebuje 0,3 mg takrolimusa v obliki takrolimus monohidrata (0,03%).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mazilo

Belo do rahlo rumenkasto mazilo.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa pri odraslih, ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenesejo. Zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa pri otrocih (starih 2 leti ali več), ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Protopyom morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopičnega dermatitisa.

Zdravljenje mora biti intermitentno, ne neprekinjeno.

Na prizadete predele kože je treba nanesti tanko plast mazila Protopy. Protopy mazilo se lahko uporabi povsod na telesu, tudi na obrazu, vratu in v fleksurah, ne pa na sluznicah. Protopy mazilo se ne sme uporabiti pod okluzijo (glejte poglavje 4.4).

Prizadeti predel kože je treba s Protopyom zdraviti, dokler spremembe ne izginejo. Potem je treba zdravljenje prekiniti. Izboljšanje se praviloma pojavi v enem tednu po začetku zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni znakov izboljšanja, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja. Protopy se lahko uporablja za kratkoročno in intermitentno dolgoročno zdravljenje. Ob prvih znakih recidiva (ponovitve) simptomov bolezni je treba zdravljenje znova začeti.

Zaradi nezadostnih podatkov uporaba Protopya pri otrocih pod 2 leti ni priporočljiva.

#### Uporaba pri otrocih (2 leti in več)

Zdravljenje je treba začeti z uporabo dvakrat na dan do tri tedne. Potem je treba pogostnost uporabe zmanjšati na enkrat na dan in zdravilo uporabljati, dokler spremembe ne izginejo (glejte poglavje 4.4).

#### Uporaba pri odraslih (16 let in več)

Protopy je na voljo v dveh jakostih: kot Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo. Zdravljenje je treba začeti s Protopyom 0,1% dvakrat na dan in ga nadaljevati, dokler spremembe ne izginejo. Če se simptomi znova pojavijo, je ponovno treba začeti zdravljenje s Protopyom 0,1% dvakrat na dan. Če klinično stanje dopušča, je treba pogostnost uporabe poskusiti zmanjšati ali uporabiti pripravek z manjšo jakostjo, tj. Protopy 0,03% mazilo.

#### Uporaba pri starejših (65 let in več)

Specifičnih raziskav pri starejših bolnikih ni bilo. Vendar pa klinične izkušnje pri tej populaciji bolnikov ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka.

V raziskavah klinične učinkovitosti so zdravljenje prekinili abruptno, zato ni podatkov, ali bi zmanjševanje odmerka zmanjšalo delež ponovitev.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za makrolide na splošno, za takrolimus ali katerokoli pomožno snov.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Protopya ne smete uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo in bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Učinek zdravljenja z mazilom Protopya na razvijajoči se imunski sistem otrok, posebno mlajših, ni ugotovljen; to je treba upoštevati, kadar se zdravilo predpisuje v tej starostni skupini (glejte poglavje 4.1).

Izpostavljenost kože sončni svetlobi je treba omejiti na najmanjšo mero, med zdravljenjem z mazilom Protopya se je treba izogibati uporabi ultravijolične (UV) svetlobe v solarijih in zdravljenju z UVB ali UVA v kombinaciji s psoraleni (PUVA) (glejte poglavje 5.3). Zdravniki morajo bolnikom svetovati o ustreznih načinih zaščite pred soncem, npr. zmanjšanje časa, prebitega na soncu, uporabo sredstev za sončenje in zakritje kože z ustreznimi oblačili. Mazila Protopya se ne sme nanašati na spremembe, ki bi lahko bile maligne ali predmaligne.

V 2 urah od uporabe mazila Protopya se na istem predelu ne sme aplicirati emoliensov. Sočasna uporaba drugih lokalnih pripravkov ni raziskana. Izkušeni s sočasno uporabo sistemskih steroidov ali imunosupresivov ni.

Učinkovitost in varnost mazila Protopya nista raziskani za zdravljenje atopičnega dermatitisa, ki je klinično okužen. Klinične okužbe na mestih zdravljenja je treba pred začetkom zdravljenja z mazilom Protopya odpraviti. Bolniki z atopičnim dermatitisom so nagnjeni k površinskim okužbam kože. Zdravljenje s Protopyom lahko spremlja večje tveganje za herpesvirusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj). V primeru teh okužb je treba pretehtati tveganja in koristi uporabe Protopya. Potencial za lokalno imunosupresijo (ki bi morda lahko povzročila okužbe ali kožne malignome) med dolgotrajnim zdravljenjem (tj. v obdobju več let) ni znan (glejte poglavje 5.1).

Protopya vsebuje zdravilno učinkovino takrolimus, ki zavira kalcinevrin. Pri bolnikih s presadki je dolgotrajno sistemsko izpostavljenost intenzivni imunosupresiji, po sistemski uporabi zaviralcev kalcinevrina, spremljalo večje tveganje za limfome in malignome na koži. Pri bolnikih, ki so uporabljali mazilo s takrolimusom, so opisani primeri malignomov, vključno s kožnimi, in druge vrste limfomov ter kožni rak (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom, ki dobivajo Protopya, niso ugotovili pomembne sistemske koncentracije takrolimusa.

V kliničnih raziskavah so občasno (0,8%) poročali o limfadenopatiji. Večina teh primerov je bila povezana z okužbami (koža, dihala, zobje) in je izginila po ustreznem antibiotičnem zdravljenju. Bolnike s presajenimi organi, ki dobivajo imunosupresive (npr. sistemski takrolimus), bolj ogroža pojav limfoma; zato je treba bolnike, ki dobivajo Protopya in se jim pojavi limfadenopatija, spremljati, da bi se prepričali o njenem izginotju. Limfadenopatijo, ki je prisotna že ob začetku zdravljenja, je treba raziskati in spremljati. V primeru trdovratne limfadenopatije je treba njeno etiologijo raziskati. V odsotnosti jasne etiologije za limfadenopatijo ali v navzočnosti akutne infekcijske mononukleoze je treba pretehtati opustitev Protopya.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi in sluznicami. Če slučajno pride na te predele, ga je treba z njih temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Uporaba mazila Protopy pod okluzijo pri bolnikih ni raziskana. Okluzivno povijanje ni priporočljivo. Tako kot velja za vsa lokalna zdravila, si morajo bolniki po uporabi umiti roke, razen če gre za zdravljenje sprememb na rokah.

Takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih. Po lokalnem zdravljenju je koncentracija v krvi sicer majhna, vednar je treba mazilo pri bolnikih z odpovedjo jeter vseeno uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Mazila Protopy ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z genetskimi okvarami epidermalne pregrade, npr. pri bolnikih z Nethertonovim sindromom, ker obstaja možnost trajno zvečane sistemske absorpcije takrolimusa. Varnost mazila Protopy ni ugotovljena pri bolnikih z generalizirano eritrodermijo.

Previdnost je potrebna, če Protopy za dalj časa predpišete bolnikom z obsežno prizadetostjo kože, zlasti otrokom (glejte poglavje 4.2).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalnih raziskav interakcij zdravil z lokalnim delovanjem in mazila s takrolimusom ni bilo.

Takrolimus se v človeški koži ne presnavlja. To kaže, da ni možnosti za perkutane interakcije, ki bi lahko vplivale na presnovo takrolimusa.

Sistemske razpoložljivi takrolimus se presnavlja z jetrnim citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izpostavljenost po lokalni aplikaciji mazila s takrolimusom je majhna (< 1,0 ng/ml) in ni verjetno, da bi nanjo vplivala sočasna uporaba snovi, ki zavirajo CYP3A4. Vendar možnih interakcij ni mogoče izključiti in pri bolnikih z obsežno in/ali eritrodermično boleznijo je treba sočasne sistemske zaviralce CYP3A4 (npr. eritromicin, itrakonazol, ketokonazol in diltiazem) uporabljati previdno.

Morebitne interakcije med cepivi in uporabo mazila Protopy niso raziskane. Zaradi možnega tveganja za neuspeh cepljenja je treba cepivo aplicirati pred začetkom zdravljenja ali v obdobju, ko zdravljenje ne poteka; pri tem mora med zadnjo uporabo Protopya in cepljenjem miniti 14 dni. V primeru živih atenuiranih cepiv je treba ta čas podaljšati na 28 dni ali razmisliti o drugačnem cepivu.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Ni zadostnih podatkov o uporabi mazila s takrolimusom pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri sistemski uporabi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Protopy ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus po sistemski uporabi izloča v materinem mleku. Čeprav je sistemska izpostavljenost po uporabi mazila s takrolimusom glede na klinične podatke majhna, dojenje med zdravljenjem z mazilom Protopy ni priporočljivo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Protopy mazilo se uporablja lokalno, zato ni verjetno, da bi imelo kakšen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je približno 50% bolnikov kot neželeni učinek na mestu uporabe doživelo draženje kože. Pekoč občutek in srbenje sta bila zelo pogosta, ponavadi blaga do zmerna in sta praviloma izzvenela v enem tednu po začetku zdravljenja. Pogost dražeč neželen učinek na koži je bil eritem. Pogosto so opažali občutek toplote, bolečine, parestezije in izpuščaj na mestu uporabe. Pogosto je bilo neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač). Bolnike lahko bolj ogrožajo folikulitis, akne in herpesvirusne okužbe.

Neželene reakcije, za katere obstaja sum, da so povezane z zdravljenjem, so navedene spodaj po organskih sistemih. Opredelitev pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) in občasni (> 1/1.000, < 1/100). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: Pekoč občutek na mestu uporabe, srbenje ne mestu uporabe  
Pogosti: Toplota na mestu uporabe, eritem na mestu uporabe, bolečine na mestu uporabe, draženje na mestu uporabe, parestezije na mestu uporabe, izpuščaj na mestu uporabe

### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: Herpesvirusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj)

### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Folikulitis, srbenje  
Občasni: Akne

### Bolezni živčevja

Pogosti: Parestezije in dizestezije (hiperestezija, pekoč občutek)

### Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: Neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač)

Med postmarketinškimi izkušnjami so bili poročani naslednji neželeni učinki:

Bolezni kože in podkožja: Rozacea

Pomarketinško: pri bolnikih, ki so uporabljali mazilo s takrolimusom, so opisani primeri malignomov, vključno s kožnimi, in druge vrste limfomov ter kožni rak (glejte poglavje 4.4).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po lokalni uporabi ni verjetno.

Če oseba zdravilo zaužije, utegnejo biti primerni splošni podporni ukrepi. To lahko vključuje nadziranje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja. Zaradi narave vehikla mazila ni priporočljivo sprožati bruhanja ali izpirati želodca.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga dermatološka zdravila, oznaka ATC: D11AX14

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja takrolimusa pri atopičnem dermatitisu ni povsem jasen. Znani so naslednji izsledki, katerih klinični pomen pri atopičnem dermatitisu pa ni znan.

Z vezavo na specifični citoplazemski imunofilin (FKBP12) takrolimus zavre od kalcija odvisne poti prevajanja v celicah T ter tako prepreči transkripcijo in sintezo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 in drugih citokinov, npr. GM-CSF, TNF- $\alpha$  in IFN- $\gamma$ .

*In vitro* je takrolimus v Langerhansovih celicah, izoliranih iz normalne človeške kože, zmanjšal stimulačijsko delovanje na celice T. Dokazano je tudi, da takrolimus zavre sproščanje mediatorjev vnetja iz kožnih mastocitov, bazofilcev in eozinofilcev.

Pri živalih je mazilo s takrolimusom zavrlo vnetno reakcijo v modelih eksperimentalnega in spontanega dermatitisa, podobnih atopičnemu dermatitisu pri človeku. Mazilo s takrolimusom pri živalih ni stanjšalo kože in ni povzročilo njene atrofije.

Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom sta izboljšanje kožnih sprememb med zdravljenjem z mazilom s takrolimusom spremljala zmanjšana ekspresija receptorjev Fc na Langerhansovih celicah in zmanjšanje njihovega hiperstimulacijskega delovanja na celice T. Mazilo s takrolimusom pri človeku ne vpliva na sintezo kolagena.

#### Rezultati kliničnih raziskav pri bolnikih

Učinkovitost in varnost Protopya so ocenili pri več kot 13.500 bolnikih, zdravljenih z mazilom s takrolimusom v kliničnih raziskavah od I. do III. faze. Tukaj so prikazani podatki iz štirih velikih raziskav.

V šestmesečni multicentrični, dvojno slepi randomizirani raziskavi so 0,1% mazilo s takrolimusom dvakrat na dan aplicirali odraslim z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. To zdravljenje so primerjali z lokalno terapijo s kortikosteroidom (0,1% hidrokortizonbutiratom na trupu in udih oz. 1% hidrokortizonacetatom na obrazu in vratu). Primarna končna točka je bil delež odziva po 3 mesecih, določen kot delež bolnikov, ki so v obdobju od izhodišča do 3. meseca doživeli vsaj 60% izboljšanje indeksa mEASI (modificirani indeks izrazitosti in obsežnosti ekcema- modified Eczema Area and Severity Index'). V skupini, ki je dobivala 0,1% takrolimus, je bil delež odziva (71,6%) značilno večji kot v skupini, zdravljeni z lokalnim kortikosteroidom (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabela 1). Deleži odziva so bili po 6 mesecih primerljivi rezultatom po 3 mesecih.

Tabela 1 Učinkovitost po 3 mesecih

	Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Delež odziva z $\geq 60\%$ izboljšanjem mEASI (primarna končna točka)§§	50,8%	71,6%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	28,5%	47,7%

§ Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom = 0,1% hidrokortizonbutirat na trupu in udih, 1% hidrokortizonacetat na obrazu in vratu

§§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca in narava večine neželenih učinkov sta bili v obeh terapevtskih skupinah podobni. V terapevtski skupini s takrolimusom so se pogosteje pojavili pekoč občutek na koži, herpes simpleks, intoleranca za alkohol (zardevanje obraza ali občutljivost kože po zaužitju alkohola), mravljinčenje v koži, hiperestezija, akne in glivični dermatitis. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V drugi raziskavi so se otroci, stari od 2 do 15 let, z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom tri tedne dvakrat na dan zdravili z 0,03% mazilom s takrolimusom, 0,1% mazilom s takrolimusom ali 1% mazilom s hidrokortizonacetatom. Primarna končna točka je bila površina pod krivuljo (AUC) mEASI kot odstotek izhodiščnega, povprečen glede na obdobje zdravljenja. Rezultati te multicentrične, dvojno slepe randomizirane raziskave so pokazali, da je mazilo s takrolimusom (tako 0,03% kot 0,1%) značilno učinkovitejše ( $p < 0,001$  za oba) kot 1% mazilo s hidrokortizonacetatom (tabela 2).

Tabela 2 Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediani mEASI kot odstotek izhodiščne povprečne AUC (primarna končna točka)§	64,0%	44,8%	39,8%
Izboljšanje za ≥ 90% po zdravniški celotni oceni	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Srbenje se je v skupinah s takrolimusom sčasoma zmanjšalo, v skupini s hidrokortizonom pa ne. Med klinično raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

Namen tretje multicentrične, dvojno slepe randomizirane raziskave je bila ocena učinkovitosti in varnosti 0,03% mazila s takrolimusom, uporabljenega enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z uporabo 1% mazila s hidrokortizonacetatom pri otrocih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. Zdravljenje je trajalo do tri tedne.

Tabela 3 Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1% Dvakrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03% Enkrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03% Dvakrat na dan (N=210)
Mediano zmanjšanje odstotka mEASI (primarna končna točka)§	47,2%	70,0%	78,7%
Izboljšanje za ≥ 90% po zdravniški celotni oceni	13,6%	27,8%	36,7%

§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Primarna končna točka je bila opredeljena kot odstotek zmanjšanja mEASI od izhodišča do konca zdravljenja. Za 0,03% mazilo s takrolimusom, uporabljano enkrat ali dvakrat na dan, je bilo v primerjavi z mazilom s hidrokortizonacetatom dvakrat na dan dokazano statistično značilno večje izboljšanje ( $p < 0,001$  za oba načina uporabe). Zdravljenje z 0,03% mazilom s takrolimusom dvakrat na dan je bilo učinkovitejše kot uporaba enkrat na dan (tabela 3). Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V četrti študiji, odprti, dolgoročni raziskavi varnosti, je približno 800 bolnikov (starih ≥ 2 leti) do štiri leta intermitentno ali stalno dobivalo 0,1% mazilo s takrolimusom; 300 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj tri leta, 79 bolnikov pa je zdravljenje dobivalo najmanj 42 mesecev. Na podlagi sprememb seštevnika EASI v primerjavi z izhodiščem in na podlagi sprememb prizadetega območja telesne površine se je v zaporednih časovnih točkah atopični dermatitis izboljšal vsem bolnikom, ne glede na starost. Poleg tega med klinično raziskavo niso opazili znakov zmanjševanja učinkovitosti. Celotna incidenca neželenih učinkov se je med potekom raziskave zmanjševala pri vseh bolnikih, ne glede na starost. Trije najpogosteje opisani neželeni učinki so bili gripi podobni simptomi (prehlad, nahod, influenza okužba zgornjih dihal itn.), srbenje in pekoč občutek na koži. Med to dolgoročno raziskavo niso zabeležili neželenih učinkov, ki ne bi bili že pred tem opisani v kratkotrajnejših in/ali prejšnjih raziskavah.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinični podatki kažejo, da je koncentracija takrolimusa v sistemskem obtoku po lokalni uporabi majhna in da je v primerih, ko je merljiva, prehodna.

### Absorpcija

Podatki iz raziskav zdravih preiskovancev kažejo, da je sistemska izpostavljenost takrolimusu po posamični ali ponavljajoči se lokalni uporabi mazila s takrolimusom majhna ali je sploh ni. Pri večini bolnikov z atopičnim dermatitisom (odraslih in otrok), zdravljenih s posamično ali ponavljajočo se uporabo mazila s takrolimusom (0,03 - 0,1%), in dojenčkim starih 5 mesecev ali več zdravljenih z mazilom s takrolimusom (0,03%), je bila koncentracija v krvi < 1,0 ng/ml. V primerih, ko so zabeležili koncentracijo v krvi prek 1,0 ng/ml, je bila prehodna. Sistemska izpostavljenost narašča z velikostjo zdravljenih predelov, vendar se obseg in hitrost lokalne absorpcije takrolimusa zmanjšujeta, ko se stanje kože izboljšuje. Tako pri odraslih kot pri otrocih s povprečno 50% zdravljene telesne površine je sistemska izpostavljenost (tj. AUC) takrolimusa iz Protopya približno 30-krat manjša kot po peroralnih imunosupresivnih odmerkih pri bolnikih s presajenimi ledvicami ali jetri. Najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi, pri kateri je mogoče ugotoviti sistemske učinke, ni znana. Pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki so se dolgo (do eno leto) zdravili z mazilom s takrolimusom, ni bilo znakov sistemskega kopičenja takrolimusa.

### Distribucija

Sistemska izpostavljenost je med uporabo mazila s takrolimusom majhna, zato velika vezava takrolimusa (> 98,8%) na beljakovine v plazmi ne velja za klinično pomembno. Po lokalni uporabi mazila s takrolimusom se takrolimus selektivno sprošča v kožo in le minimalno difundira v sistemske obtok.

### Presnova

V človeški koži ni bilo mogoče odkriti presnove takrolimusa. Sistemske razpoložljivi takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih s CYP3A4.

### Eliminacija

Ugotovljeno je, da je očistek intravensko uporabljenega takrolimusa majhen. Povprečni celotni telesni očistek je približno 2,25 l/uro. Jetrni očistek sistemske razpoložljivega takrolimusa bi se lahko zmanjšal pri osebah s hudo okvaro jeter ali osebah, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4. Po večkratni lokalni uporabi mazila je bil ocenjeni povprečni razpolovni čas takrolimusa pri odraslih 75 ur in pri otrocih 65 ur.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov in lokalno prenašanje

Večkratno lokalno aplikacijo mazila s takrolimusom ali vehikla mazila pri podganah, kuncih in mikroprašičkih so spremljale rahle dermalne spremembe, npr. eritem, edem in papule. Dolgoročno lokalno zdravljenje podgan s takrolimusom je povzročilo sistemske toksične učinke, vključno s spremembami na ledvicah, pankreasu, očeh in živčevju. Spremembe je povzročila velika sistemska izpostavljenost glodalcev, ki je bila posledica velike transdermalne absorpcije takrolimusa. Edina sistemska sprememba, ki so jo pri velikih koncentracijah mazila (3%) ugotavljali pri mikroprašičkih, je bilo nekoliko manjše pridobivanje telesne teže samic. Ugotovljeno je, da so kunci posebej občutljivi za intravensko uporabljeni takrolimusa; opazili so reverzibilne toksične učinke na srcu.

### Mutagenost

Preizkusi *in vitro* in *in vivo* niso pokazali, da bi imel takrolimus genotoksičen potencial.

### Kancerogenost

Raziskave sistemske kancerogenosti pri miših (18 mesecev) in podganah (24 mesecev) niso odkrile kancerogenega potenciala takrolimusa.

V 24-mesečni raziskavi dermalne kancerogenosti pri miših, opravljeni z 0,1% mazilom, niso opazili tumorjev kože. V isti raziskavi so ob veliki sistemske izpostavljenosti zabeležili večjo incidenco limfomov.

V raziskavi fotokancerogenosti so brezdlakave albine miši kronično zdravili z mazilom s takrolimusom in UV-obsevanjem. Pri živalih, ki so jim aplicirali mazilo s takrolimusom, so ugotovili statistično značilno krajši čas do pojava kožnega tumorja (skvamozni celični karcinom) in zvečanje števila



tumorjev. Ni jasno, ali je učinek takrolimusa posledica sistemske imunosupresije ali lokalnega učinka. Tveganja za človeka ni mogoče povsem izključiti, ker možnost lokalne imunosupresije med dolgotrajno uporabo mazila s takrolimusom ni znana.

#### Reprodukcijska toksičnost

Pri podganah in kuncih so opazili toksičnost za zarodek/plod, vendar le v odmerkih, ki so povzročili pomembne toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganjih samcih so ob večjih subkutanih odmerkih takrolimusa opazili slabšo funkcijo semenčic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Beli vazelin  
Tekoči parafin  
Propilenkarbonat  
Beli vosek  
Trdi parafin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Laminatna tuba z notranjo prevleko iz polietilena majhne gostote, opremljena z belo polipropilensko navojno zaporko.

Velikosti pakiranj: 10 g, 30 g in 60 g. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

EU/1/02/202/005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28/02/2002

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20/11/2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{DD/MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **1. IME ZDRAVILA**

Protopy 0,1% mazilo

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 g mazila Protopy 0,1% vsebuje 1,0 mg takrolimusa v obliki takrolimus monohidrata (0,1%).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Mazilo

Belo do rahlo rumenkasto mazilo.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje zmernega do hudega atopičnega dermatitisa pri odraslih, ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenesejo.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje s Protopyom morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopičnega dermatitisa.

Zdravljenje mora biti intermitentno, ne neprekinjeno.

Na prizadete predele kože je treba nanesti tanko plast mazila Protopy. Protopy mazilo se lahko uporabi povsod na telesu, tudi na obrazu, vratu in v fleksurah, ne pa na sluznicah. Protopy mazilo se ne sme uporabiti pod okluzijo (glejte poglavje 4.4).

Prizadeti predel kože je treba s Protopyom zdraviti, dokler spremembe ne izginejo. Potem je treba zdravljenje prekiniti. Izboljšanje se praviloma pojavi v enem tednu po začetku zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni znakov izboljšanja, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja. Protopy se lahko uporablja za kratkoročno in intermitentno dolgoročno zdravljenje. Ob prvih znakih recidiva (ponovitve) simptomov bolezni je treba zdravljenje znova začeti.

Zaradi nezadostnih podatkov uporaba Protopya pri otrocih pod 2 leti ni priporočljiva.

#### Uporaba pri odraslih (16 let in več)

Protopy je na voljo v dveh jakostih: kot Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo. Zdravljenje je treba začeti s Protopyom 0,1% dvakrat na dan in ga nadaljevati, dokler spremembe ne izginejo. Če se simptomi znova pojavijo, je ponovno treba začeti zdravljenje s Protopyom 0,1% dvakrat na dan. Če klinično stanje dopušča, je treba pogostnost uporabe poskusiti zmanjšati ali uporabiti pripravek z manjšo jakostjo, tj. Protopy 0,03% mazilo.

#### Uporaba pri starejših (65 let in več)

Specifičnih raziskav pri starejših bolnikih ni bilo. Vendar pa klinične izkušnje pri tej populaciji bolnikov ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka.

V raziskavah klinične učinkovitosti so zdravljenje prekinili abruptno, zato ni podatkov, ali bi zmanjševanje odmerka zmanjšalo delež ponovitev.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za makrolide na splošno, za takrolimus ali katerokoli pomožno snov.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Protopya ne smete uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo in bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Izpostavljenost kože sončni svetlobi je treba omejiti na najmanjšo mero; med zdravljenjem z mazilom Protopy se je treba izogibati uporabi ultravijolične (UV) svetlobe v solarijih in zdravljenju z UVB ali UVA v kombinaciji s psoraleni (PUVA) (glejte poglavje 5.3). Zdravniki morajo bolnikom svetovati o ustreznih načinih zaščite pred soncem, npr. zmanjšanje časa, prebitega na soncu, uporabo sredstev za sončenje in zakritje kože z ustreznimi oblačili. Mazila Protopy se ne sme nanašati na spremembe, ki bi lahko bile maligne ali predmaligne.

V 2 urah od uporabe mazila Protopy se na istem predelu ne sme aplicirati emoliensov. Sočasna uporaba drugih lokalnih pripravkov ni raziskana. Izkušenj s sočasno uporabo sistemskih steroidov ali imunosupresivov ni.

Učinkovitost in varnost mazila Protopy nista raziskani za zdravljenje atopičnega dermatitisa, ki je klinično okužen. Klinične okužbe na mestih zdravljenja je treba pred začetkom zdravljenja z mazilom Protopy odpraviti. Bolniki z atopičnim dermatitisom so nagnjeni k površinskim okužbam kože. Zdravljenje s Protopyom lahko spremlja večje tveganje za herpesvirusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj). V primeru teh okužb je treba pretehtati tveganja in koristi uporabe Protopya. Potencial za lokalno imunosupresijo (ki bi morda lahko povzročila okužbe ali kožne malignome) med dolgotrajnim zdravljenjem (tj. v obdobju več let) ni znan (glejte poglavje 5.1).

Protopy vsebuje zdravilno učinkovino takrolimus, ki zavira kalcinevrin. Pri bolnikih s presadki je dolgotrajno sistemsko izpostavljenost intenzivni imunosupresiji, po sistemski uporabi zaviralcev kalcinevrina, spremljalo večje tveganje za limfome in malignome na koži. Pri bolnikih, ki so uporabljali mazilo s takrolimusom, so opisani primeri malignomov, vključno s kožnimi, in druge vrste limfomov ter kožni rak (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom, ki dobivajo Protopy, niso ugotovili pomembne sistemske koncentracije takrolimusa.

V kliničnih raziskavah so občasno (0,8%) poročali o limfadenopatiji. Večina teh primerov je bila povezana z okužbami (koža, dihala, zobje) in je izginila po ustreznem antibiotičnem zdravljenju. Bolnike s presajenimi organi, ki dobivajo imunosupresive (npr. sistemski takrolimus), bolj ogroža pojav limfoma; zato je treba bolnike, ki dobivajo Protopy in se jim pojavi limfadenopatija, spremljati, da bi se prepričali o njenem izginotju. Limfadenopatijo, ki je prisotna že ob začetku zdravljenja, je treba raziskati in spremljati. V primeru trdovratne limfadenopatije je treba njeno etiologijo raziskati. V odsotnosti jasne etiologije za limfadenopatijo ali v navzočnosti akutne infekcijske mononukleoze je treba pretehtati opustitev Protopya.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi in sluznicami. Če slučajno pride na te predele, ga je treba z njih temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Uporaba mazila Protopy pod okluzijo pri bolnikih ni raziskana. Okluzivno povijanje ni priporočljivo. Tako kot velja za vsa lokalna zdravila, si morajo bolniki po uporabi umiti roke, razen če gre za zdravljenje sprememb na rokah.

Takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih. Po lokalnem zdravljenju je koncentracija v krvi sicer majhna, vednar je treba mazilo pri bolnikih z odpovedjo jeter vseeno uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Mazila Protopy ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z genetskimi okvarami epidermalne pregrade, npr. pri bolnikih z Nethertonovim sindromom, ker obstaja možnost trajno zvečane sistemske absorpcije takrolimusa. Varnost mazila Protopy ni ugotovljena pri bolnikih z generalizirano eritrodermijo.

Previdnost je potrebna, če Protopy za dalj časa predpišete bolnikom z obsežno prizadetostjo kože, zlasti otrokom (glejte poglavje 4.2).

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav interakcij zdravil z lokalnim delovanjem in mazila s takrolimusom ni bilo.

Takrolimus se v človeški koži ne presnavlja. To kaže, da ni možnosti za perkutane interakcije, ki bi lahko vplivale na presnovo takrolimusa.

Sistemske razpoložljivi takrolimus se presnavlja z jetrnim citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izpostavljenost po lokalni aplikaciji mazila s takrolimusom je majhna (< 1,0 ng/ml) in ni verjetno, da bi nanjo vplivala sočasna uporaba snovi, ki zavirajo CYP3A4. Vendar možnih interakcij ni mogoče izključiti in pri bolnikih z obsežno in/ali eritrodermično boleznijo je treba sočasne sistemske zaviralce CYP3A4 (npr. eritromicin, itakonazol, ketokonazol in diltiazem) uporabljati previdno.

Morebitne interakcije med cepivi in uporabo mazila Protopy niso raziskane. Zaradi možnega tveganja za neuspeh cepljenja je treba cepivo aplicirati pred začetkom zdravljenja ali v obdobju, ko zdravljenje ne poteka; pri tem mora med zadnjo uporabo Protopya in cepljenjem miniti 14 dni. V primeru živih atenuiranih cepiv je treba ta čas podaljšati na 28 dni ali razmisliti o drugačnem cepivu.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi mazila s takrolimusom pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri sistemski uporabi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Protopy ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno..

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus po sistemski uporabi izloča v materinem mleku. Čeprav je sistemska izpostavljenost po uporabi mazila s takrolimusom glede na klinične podatke majhna, dojenje med zdravljenjem z mazilom Protopy ni priporočljivo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Protopy mazilo se uporablja lokalno, zato ni verjetno, da bi imelo kakšen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je približno 50% bolnikov kot neželeni učinek na mestu uporabe doživelo draženje kože. Pekoč občutek in srbenje sta bila zelo pogosta, ponavadi blaga do zmerna in sta praviloma izzvenela v enem tednu po začetku zdravljenja. Pogost dražeč neželen učinek na koži je bil eritem. Pogosto so opažali občutek toplote, bolečine, parestezije in izpuščaj na mestu uporabe. Pogosto je bilo neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač). Bolnike lahko bolj ogrožajo folikulitis, akne in herpesvirusne okužbe.

Neželene reakcije, za katere obstaja sum, da so povezane z zdravljenjem, so navedene spodaj po organskih sistemih. Opredelitev pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) in občasni (> 1/1.000, < 1/100). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

##### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: Pekoč občutek na mestu uporabe, srbenje ne mestu uporabe

Pogosti: Toplota na mestu uporabe, eritem na mestu uporabe, bolečine na mestu uporabe, draženje na mestu uporabe, parestezije na mestu uporabe, izpuščaj na mestu uporabe

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: Herpesvirusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj)

#### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Folikulitits, srbenje

Občasni: Akne

#### Bolezni živčevja

Pogosti: Parestezije in dizestezije (hiperestezija, pekoč občutek)

#### Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: Neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač)

Med postmarketinškimi izkušnjami so bili poročani naslednji neželeni učinki:

Bolezni kože in podkožja: Rozacea

Pomarketinško: pri bolnikih, ki so uporabljali mazilo s takrolimusom, so opisani primeri malignomov, vključno s kožnimi, in druge vrste limfomov ter kožni rak (glejte poglavje 4.4).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje po lokalni uporabi ni verjetno.

Če oseba zdravilo zaužije, utegnejo biti primerni splošni podporni ukrepi. To lahko vključuje nadziranje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja. Zaradi narave vehikla mazila ni priporočljivo sprožati bruhanja ali izpirati želodca.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga dermatološka zdravila, oznaka ATC: D11AX14

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja takrolimusa pri atopičnem dermatitisu ni povsem jasen. Znani so naslednji izsledki, katerih klinični pomen pri atopičnem dermatitisu pa ni znan.

Z vezavo na specifični citoplazemski imunofilin (FKBP12) takrolimus zavre od kalcija odvisne poti prevajanja v celicah T ter tako prepreči transkripcijo in sintezo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 in drugih citokinov, npr. GM-CSF, TNF- $\alpha$  in IFN- $\gamma$ .

*In vitro* je takrolimus v Langerhansovih celicah, izoliranih iz normalne človeške kože, zmanjšal stimulacijsko delovanje na celice T. Dokazano je tudi, da takrolimus zavre sproščanje mediatorjev vnetja iz kožnih mastocitov, bazofilcev in eozinofilcev.

Pri živalih je mazilo s takrolimusom zavrlo vnetno reakcijo v modelih eksperimentalnega in spontanega dermatitisa, podobnih atopičnemu dermatitisu pri človeku. Mazilo s takrolimusom pri živalih ni stanjšalo kože in ni povzročilo njene atrofije.

Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom sta izboljšanje kožnih sprememb med zdravljenjem z mazilom s takrolimusom spremljala zmanjšana ekspresija receptorjev Fc na Langerhansovih celicah in zmanjšanje njihovega hiperstimulacijskega delovanja na celice T. Mazilo s takrolimusom pri človeku ne vpliva na sintezo kolagena.

#### Rezultati kliničnih raziskav pri bolnikih

Učinkovitost in varnost Protopya so ocenili pri več kot 13.500 bolnikih, zdravljenih z mazilom s takrolimusom v kliničnih raziskavah od I. do III. faze. Tukaj so prikazani podatki iz štirih velikih raziskav.

V šestmesečni multicentrični, dvojno slepi randomizirani raziskavi so 0,1% mazilo s takrolimusom dvakrat na dan aplicirali odraslim z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. To zdravljenje so primerjali z lokalno terapijo s kortikosteroidom (0,1% hidrokortizonbutiratom na trupu in udih oz. 1% hidrokortizonacetatom na obrazu in vratu). Primarna končna točka je bil delež odziva po 3 mesecih, določen kot delež bolnikov, ki so v obdobju od izhodišča do 3. meseca doživeli vsaj 60% izboljšanje indeksa mEASI (modificirani indeks izrazitosti in obsežnosti ekcema-'modified Eczema Area and Severity Index'). V skupini, ki je dobivala 0,1% takrolimus, je bil delež odziva (71,6%) značilno večji kot v skupini, zdravljeni z lokalnim kortikosteroidom (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabela 1). Deleži odziva so bili po 6 mesecih primerljivi rezultatom po 3 mesecih.

Tabela 1 Učinkovitost po 3 mesecih

	Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Delež odziva z $\geq 60\%$ izboljšanjem mEASI (primarna končna točka)§§	50,8%	71,6%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	28,5%	47,7%

§ Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom = 0,1% hidrokortizonbutirat na trupu in udih, 1% hidrokortizonacetat na obrazu in vratu

§§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca in narava večine neželenih učinkov sta bili v obeh terapevtskih skupinah podobni. V terapevtski skupini s takrolimusom so se pogosteje pojavili pekoč občutek na koži, herpes simpleks, intoleranca za alkohol (zardevanje obraza ali občutljivost kože po zaužitju alkohola), mravljinčenje v koži, hiperestezija, akne in glivični dermatitis. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V drugi raziskavi so se otroci, stari od 2 do 15 let, z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom tri tedne dvakrat na dan zdravili z 0,03% mazilom s takrolimusom, 0,1% mazilom s takrolimusom ali 1% mazilom s hidrokortizonacetatom. Primarna končna točka je bila površina pod krivuljo (AUC) mEASI kot odstotek izhodiščnega, povprečen glede na obdobje zdravljenja. Rezultati te multicentrične, dvojno slepe randomizirane raziskave so pokazali, da je mazilo s takrolimusom (tako 0,03% kot 0,1%) značilno učinkovitejše ( $p < 0,001$  za oba) kot 1% mazilo s hidrokortizonacetatom (tabela 2).

Tabela 2 Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediani mEASI kot odstotek izhodiščne povprečne AUC (primarna končna točka)§	64,0%	44,8%	39,8%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Srbenje se je v skupinah s takrolimusom sčasoma zmanjšalo, v skupini s hidrokortizonom pa ne. Med klinično raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

Namen tretje multicentrične, dvojno slepe randomizirane raziskave je bila ocena učinkovitosti in varnosti 0,03% mazila s takrolimusom, uporabljenega enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z uporabo

1% mazila s hidrokortizonacetatom pri otrocih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. Zdravljenje je trajalo do tri tedne.

Tabela 3 Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1% Dvakrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03% Enkrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03% Dvakrat na dan (N=210)
Mediano zmanjšanje odstotka mEASI (primarna končna točka)§	47,2%	70,0%	78,7%
Izboljšanje za ≥ 90% po zdravniški celotni oceni	13,6%	27,8%	36,7%

§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Primarna končna točka je bila opredeljena kot odstotek zmanjšanja mEASI od izhodišča do konca zdravljenja. Za 0,03% mazilo s takrolimusom, uporabljano enkrat ali dvakrat na dan, je bilo v primerjavi z mazilom s hidrokortizonacetatom dvakrat na dan dokazano statistično značilno večje izboljšanje ( $p < 0,001$  za oba načina uporabe). Zdravljenje z 0,03% mazilom s takrolimusom dvakrat na dan je bilo učinkovitejše kot uporaba enkrat na dan (tabela 3). Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V četrti študiji, odprti, dolgoročni raziskavi varnosti, je približno 800 bolnikov (starih  $\geq 2$  leti) do štiri leta intermitentno ali stalno dobivalo 0,1% mazilo s takrolimusom; 300 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj tri leta, 79 bolnikov pa je zdravljenje dobivalo najmanj 42 mesecev. Na podlagi sprememb seštevek EASI v primerjavi z izhodiščem in na podlagi sprememb prizadetega območja telesne površine se je v zaporednih časovnih točkah atopični dermatitis izboljšal vsem bolnikom, ne glede na starost. Poleg tega med klinično raziskavo niso opazili znakov zmanjševanja učinkovitosti. Celotna incidenca neželenih učinkov se je med potekom raziskave zmanjševala pri vseh bolnikih, ne glede na starost. Trije najpogosteje opisani neželeni učinki so bili gripi podobni simptomi (prehlad, nahod, influenza okužba zgornjih dihal itn.), srbenje in pekoč občutek na koži. Med to dolgoročno raziskavo niso zabeležili neželenih učinkov, ki ne bi bili že pred tem opisani v kratkotrajnejših in/ali prejšnjih raziskavah.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinični podatki kažejo, da je koncentracija takrolimusa v sistemskem obtoku po lokalni uporabi majhna in da je v primerih, ko je merljiva, prehodna.

### Absorpcija

Podatki iz raziskav zdravih preiskovancev kažejo, da je sistemska izpostavljenost takrolimusu po posamični ali ponavljajoči se lokalni uporabi mazila s takrolimusom majhna ali je sploh ni. Pri večini bolnikov z atopičnim dermatitisom (odraslih in otrok), zdravljenih s posamično ali ponavljajočo se uporabo mazila s takrolimusom (0,03 - 0,1%), in dojenčkah starih 5 mesecev ali več zdravljenih z mazilom s takrolimusom (0,03%), je bila koncentracija v krvi  $< 1,0$  ng/ml. V primerih, ko so zabeležili koncentracijo v krvi prek 1,0 ng/ml, je bila prehodna. Sistemska izpostavljenost narašča z velikostjo zdravljenih predelov, vendar se obseg in hitrost lokalne absorpcije takrolimusa zmanjšujeta, ko se stanje kože izboljšuje. Tako pri odraslih kot pri otrocih s povprečno 50% zdravljene telesne površine je sistemska izpostavljenost (tj. AUC) takrolimusa iz Protopya približno 30-krat manjša kot po peroralnih imunosupresivnih odmerkih pri bolnikih s presajenimi ledvicami ali jetri. Najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi, pri kateri je mogoče ugotoviti sistemske učinke, ni znana. Pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki so se dolgo (do eno leto) zdravili z mazilom s takrolimusom, ni bilo znakov sistemskega kopičenja takrolimusa.

### Distribucija

Sistemska izpostavljenost je med uporabo mazila s takrolimusom majhna, zato velika vezava takrolimusa ( $> 98,8\%$ ) na beljakovine v plazmi ne velja za klinično pomembno.



Po lokalni uporabi mazila s takrolimusom se takrolimus selektivno sprošča v kožo in le minimalno difundira v sistemski obtok.

#### Presnova

V človeški koži ni bilo mogoče odkriti presnove takrolimusa. Sistemsko razpoložljivi takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih s CYP3A4.

#### Eliminacija

Ugotovljeno je, da je očistek intravensko uporabljenega takrolimusa majhen. Povprečni celotni telesni očistek je približno 2,25 l/uro. Jetrni očistek sistemsko razpoložljivega takrolimusa bi se lahko zmanjšal pri osebah s hudo okvaro jeter ali osebah, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4. Po večkratni lokalni uporabi mazila je bil ocenjeni povprečni razpolovni čas takrolimusa pri odraslih 75 ur in pri otrocih 65 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov in lokalno prenašanje

Večkratno lokalno aplikacijo mazila s takrolimusom ali vehikla mazila pri podganah, kuncih in mikroprašičkih so spremljale rahle dermalne spremembe, npr. eritem, edem in papule. Dolgoročno lokalno zdravljenje podgan s takrolimusom je povzročilo sistemske toksične učinke, vključno s spremembami na ledvicah, pankreasu, očeh in živčevju. Spremembe je povzročila velika sistemska izpostavljenost glodalcev, ki je bila posledica velike transdermalne absorpcije takrolimusa. Edina sistemska sprememba, ki so jo pri velikih koncentracijah mazila (3%) ugotavljali pri mikroprašičkih, je bilo nekoliko manjše pridobivanje telesne teže samic. Ugotovljeno je, da so kunci posebej občutljivi za intravensko uporabljeni takrolimusa; opažali so reverzibilne toksične učinke na srcu.

#### Mutagenost

Preizkusi *in vitro* in *in vivo* niso pokazali, da bi imel takrolimus genotoksičen potencial.

#### Kancerogenost

Raziskave sistemske kancerogenosti pri miših (18 mesecev) in podganah (24 mesecev) niso odkrile kancerogenega potenciala takrolimusa.

V 24-mesečni raziskavi dermalne kancerogenosti pri miših, opravljeni z 0,1% mazilom, niso opazili tumorjev kože. V isti raziskavi so ob veliki sistemski izpostavljenosti zabeležili večjo incidenco limfomov.

V raziskavi fotokancerogenosti so brezdlakave albine miši kronično zdravili z mazilom s takrolimusom in UV-obsevanjem. Pri živalih, ki so jim aplicirali mazilo s takrolimusom, so ugotovili statistično značilno krajši čas do pojava kožnega tumorja (skvamozni celični karcinom) in zvečanje števila tumorjev. Ni jasno, ali je učinek takrolimusa posledica sistemske imunosupresije ali lokalnega učinka. Tveganja za človeka ni mogoče povsem izključiti, ker možnost lokalne imunosupresije med dolgotrajno uporabo mazila s takrolimusom ni znana.

#### Reprodukcijska toksičnost

Pri podganah in kuncih so opažali toksičnost za zarodek/plod, vendar le v odmerkih, ki so povzročili pomembne toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganjih samcih so ob večjih subkutanih odmerkih takrolimusa opazili slabšo funkcijo semenčic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Beli vazelin  
Tekoči parafin  
Propilenkarbonat  
Beli vosek  
Trdi parafin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Laminatna tuba z notranjo prevleko iz polietilena majhne gostote, opremljena z belo polipropilensko navojno zaporko.

Velikosti pakiranj: 10 g, 30 g in 60 g. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/02/202/003  
EU/1/02/202/004  
EU/1/02/202/006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28/02/2002  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20/11/2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{DD/MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELA VO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Astellas Ireland Co. Ltd.,  
Killorglin,  
County Kerry,  
Irska

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**PROTOPY 0,03% MAZILO (10 g, 30 g, 60 g ŠKATLA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Protopy 0,03% mazilo  
Takrolimus monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 g mazila vsebuje: 0,3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata),

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Mazilo

10 g  
30 g  
60 g

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za dermalno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Protopy 0.03%

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**PROTOPY 0,03% MAZILO (10 g TUBA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Protopy 0,03% mazilo  
Takrolimus monohidrat  
Za dermalno uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do: {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 g

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

EU/1/02/202/005

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PROTOPY 0,03% MAZILO (30 g, 60 g TUBA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Protopy 0,03% mazilo  
Takrolimus monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 g mazila vsebuje: 0,3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata),

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Mazilo

30 g  
60 g

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za dermalno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**PROTOPY 0,1% MAZILO (10 g, 30 g, 60 g ŠKATLA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Protopy 0,1% mazilo  
Takrolimus monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 g mazila vsebuje: 1,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata),

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Mazilo

10 g  
30 g  
60 g

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za dermalno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Protopy 0.1%

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**PROTOPY 0,1% MAZILO (10 g TUBA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Protopy 0,1% mazilo  
Takrolimus monohidrat  
Za dermalno uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do: {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 g

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

EU/1/02/202/006

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PROTOPY 0,1% MAZILO (30 g, 60 g TUBA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Protopy 0,1% mazilo  
Takrolimus monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 g mazila vsebuje: 1,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata),

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Mazilo

30 g

60 g

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Za dermalno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Protopy 0,03% mazilo

Takrolimus monohidrat

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Protopy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopy
3. Kako uporabljati zdravilo Protopy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Protopy
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO PROTOPY IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilna učinkovina Protopya, takrolimus monohidrat, je imunomodulacijsko sredstvo.

Protopy 0,03% mazilo se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa (ekcema) pri odraslih, ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenašajo, in pri otrocih (starih 2 leti ali več), ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno. Pri atopičnem dermatitisu čezmerna reakcija imunskega sistema v koži povzroči vnetje kože (srbenje, pordelost, suhost). Protopy spremeni nenormalen imunski odziv in odpravi vnetje in srbenje kože.

### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO PROTOPY**

#### **Ne uporabljajte zdravila Protopy**

- Če ste alergični na (preobčutljivi za) takrolimus ali katerikoli sestavino zdravila Protopy ali na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

#### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Protopy**

- Protopy ni odobren za otroke, mlajše od 2 let. Zato se ga v tej starostni skupini ne sme uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom.
- Učinek zdravljenja s Protopyom na razvijajoči se imunski sistem pri otrocih, posebno pri mlajših, ni ugotovljen.
- Varnost dolgotrajne uporabe Protopya ni znana. Zelo maloštevilni bolniki, ki so uporabljali mazilo Protopy, so imeli malignome (npr. na koži ali limfom). Vendar ni dokazano, da bi bilo to povezano z zdravljenjem z mazilom Protopy.
- Če so spremembe na koži okužene. Mazila ne nanašajte na okužene spremembe.
- Če imate odpoved jeter. Pred uporabo Protopya se posvetujte z zdravnikom.
- Prav tako se pred uporabo Protopya posvetujte z zdravnikom, če imate kakšen malignom (tumor) na koži ali imate zaradi kakršnegakoli razloga oslabilen imunski sistem (ste imunsko oslabei).
- Če imate kakšno prirojeno bolezen kožne pregrade, npr. Nethertonov sindrom, ali generalizirano eritrodermijo (vnetno pordelost in luščenje celotne kože). Pred uporabo Protopya se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravniku morate povedati, če imate na začetku zdravljenja otekle bezgavke. Če vam med zdravljenjem s Protopyom otečejo bezgavke, se posvetujte z zdravnikom.
- Preden dobite kakšno cepivo, zdravniku povejte, da uporabljate Protopy. Med zdravljenjem s Protopyom in določen čas po zdravljenju ne smete dobiti cepiv. Z živimi atenuiranimi cepivi (npr. proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in peroralnim proti poliu) je treba počakati 28 dni, z inaktiviranimi cepivi (npr. proti tetanusu, davici, oslovskemu kašlju ali gripi) pa 14 dni.
- Kožo ne smete dolgo časa izpostavljati sončni svetlobi ali umetni sončni svetlobi, npr. v solarijih. Če greste po uporabi Protopya na prosto, uporabite sredstvo za sončenje in oblecite ohlapna oblačila, ki kožo varujejo pred soncem. Poleg tega zdravnika prosite za nasvet o drugih primernih načinih za zaščito pred soncem. Če imate predvideno fototerapijo (zdravljenje s svetlobo), zdravniku povejte, da uporabljate Protopy. Sočasna uporaba Protopya in fototerapije namreč ni priporočljiva.
- Pazite, da zdravilo ne pride v oči ali na sluznice (v nosu ali ustih).

#### **Jemanje ali uporaba drugih zdravil in kozmetičnih sredstev**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Med zdravljenjem s Protopyom lahko uporabljate vlažilne kreme in losjone, vendar teh izdelkov ne smete nanesti v razmiku manj kot dve uri od uporabe Protopya.

Hkratna uporaba Protopya z drugimi pripravki, ki se uporabljajo na koži, in med jemanjem peroralnih kortikosteroidov (npr. kortizona) ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem, ni raziskana.

Preden dobite kakšno cepivo, zdravniku povejte, da uporabljate Protopy (glejte poglavje "Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Protopy").

#### **Uporaba zdravila Protopy skupaj s hrano in pijačo**

Med uporabo Protopya lahko pitje alkohola povzroči, da koža na obrazu pordi in je vroča na otip.

#### **Nosečnost in dojenje**

Ne uporabljajte Protopya, če ste noseči ali če dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PROTOPY**

Pri uporabi zdravila Protopy natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Protopy na tanko namažite na prizadete predele kože.

Protopy se lahko uporablja na večini delov telesa, tudi na obrazu, vratu in v komolčnih in kolenskih pregibih.

Mazila ne uporabljajte v nosu, ustih ali na očeh. Če pride mazilo na katerega od teh predelov, ga morate z njega temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Zdravljene kože ne prekrivajte s povoji ali kako drugače.

Potem, ko ste nanесли Protopy, si umijte roke, razen če si zdravite tudi roke.

Preden Protopy nanesete po kopeli ali prhanju, se prepričajte, da je koža popolnoma suha.

### Otroci (stari 2 leti in več)

Protopy do tri tedne uporabljajte dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer. Potem je treba mazilo na prizadetem predelu kože uporabljati enkrat na dan, dokler ekcem ne izgine.

### Odrasli (16 let in starejši)

Za odrasle bolnike sta na voljo dve jakosti Protopya (Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo). Zdravnik bo odločil, katera jakost je primerna za vas. Zdravljenje se ponavadi začne z mazilom Protopy 0,1% dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, dokler ekcem ne izgine. Če se simptomi znova pojavijo, je treba ponovno začeti uporabljati Protopy 0,1% dvakrat na dan. Glede na odziv ekcema bo zdravnik presodil, ali je mogoče pogostnost uporabe zmanjšati ali uporabiti manjšo jakost, mazilo Protopy 0,03%.

Prizadete predele kože zdravite, dokler ekcem ne izgine. Izboljšanje je ponavadi vidno v enem tednu. Če po dveh tednih ne opazite izboljšanja, se z zdravnikom posvetujte o drugih možnih načinih zdravljenja. Če se simptomi znova pojavijo, je mogoče zdravljenje s Protopyom ponoviti.

### **Če pomotoma zaužijete nekaj mazila**

Če pomotoma zaužijete mazilo, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne poskušajte izzvati bruhanja.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Protopy**

Če mazilo pozabite nanesti ob predvidenem času, ga nanesite, čim se spomnite, in nato nadaljujte kot prej.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Protopy neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Približno polovica bolnikov, ki uporabljajo Protopy, občuti neko vrsto draženja kože na mestu nanosa mazila. Zelo pogosti so pekoč občutek, srbenje in pordelost (> 10%). Ti simptomi so ponavadi blagi do zmerni in praviloma minejo v enem tednu uporabe Protopya. Drugi pogosti (> 1%) neželeni učinki so pordelost, občutek toplote, bolečina, zvečana občutljivost kože (zlasti za vročino in mraz), mravljinčenje na koži, izpuščaj, folikulitis (vnetje ali okužbe mešičkov dlak) in herpesvirusne okužbe (npr. ocvirki, razširjene okužbe s herpes simplex). Pogosta sta tudi zardevanje obraza in draženje kože po pitju alkohola. Občasen neželen učinek so akne. Opazili so tudi rozaceo in rozaceji podobno vnetje kože. Odkar je zdravilo dostopno na trgu, so se pri zelo maloštevilnih bolnikih, ki so uporabljali mazilo Protopy, pojavili malignomi (npr. na koži ali limfom). Vendar povezave z uporabo mazila Protopy na podlagi dosedanjih ugotovitev niso niti potrdili niti ovrgli.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PROTOPY**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Protopy ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake »Uporabno do:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Protopy

- Zdravilna učinkovina je takrolimus monohidrat.  
En gram mazila Protopy 0,03% vsebuje 0,3 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).
- Pomožne snovi so beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek in trdi parafin.

### Izgled zdravila Protopy in vsebina pakiranja

Protopy je belo do rahlo rumenkasto mazilo. Pripravljeno je v tubah, ki vsebujejo po 10, 30 ali 60 gramov mazila. Na trgu lahko ni vseh navedenih pakiranj. Protopy je na voljo v dveh jakostih (Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Nemčija.

**Izdovalec:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo n° 1  
Bloque 14-2<sup>a</sup>  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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



**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## NAVODILO ZA UPORABO

### **Protopy 0,1% mazilo** Takrolimus monohidrat

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Protopy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopy
3. Kako uporabljati zdravilo Protopy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Protopy
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO PROTOPY IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilna učinkovina Protopya, takrolimus monohidrat, je imunomodulacijsko sredstvo.

Protopy 0,1% mazilo se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega atopičnega dermatitisa (ekcema) pri odraslih, ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenašajo. Pri atopičnem dermatitisu čezmerna reakcija imunskega sistema v koži povzroči vnetje kože (srbenje, pordelost, suhost). Protopy spremeni nenormalen imunski odziv in odpravi vnetje in srbenje kože.

### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO PROTOPY**

#### **Ne uporabljajte zdravila Protopy**

- Če ste alergični na (preobčutljivi za) takrolimus ali katerikoli sestavino zdravila Protopy ali na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

#### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Protopy**

- Protopy ni odobren za otroke, mlajše od 2 let. Zato se ga v tej starostni skupini ne sme uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom.
- Varnost dolgotrajne uporabe Protopya ni znana. Zelo maloštevilni bolniki, ki so uporabljali mazilo Protopy, so imeli malignome (npr. na koži ali limfom). Vendar ni dokazano, da bi bilo to povezano z zdravljenjem z mazilom Protopy.
- Če so spremembe na koži okužene. Mazila ne nanašajte na okužene spremembe.
- Če imate odpoved jeter. Pred uporabo Protopya se posvetujte z zdravnikom.
- Prav tako se pred uporabo Protopya posvetujte z zdravnikom, če imate kakšen malignom (tumor) na koži ali imate zaradi kakršnegakoli razloga oslabilen imunski sistem (ste imunsko oslabei).
- Če imate kakšno prirojeno bolezen kožne pregrade, npr. Nethertonov sindrom, ali generalizirano eritrodermijo (vnetno pordelost in luščenje celotne kože). Pred uporabo Protopya se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravniku morate povedati, če imate na začetku zdravljenja otekle bezgavke. Če vam med zdravljenjem s Protopyom otečejo bezgavke, se posvetujte z zdravnikom.
- Preden dobite kakšno cepivo, zdravniku povejte, da uporabljate Protopy. Med zdravljenjem s Protopyom in določen čas po zdravljenju ne smete dobiti cepiv. Z živimi atenuiranimi cepivi (npr.

- proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in peroralnim proti poliu) je treba počakati 28 dni, z inaktiviranimi cepivi (npr. proti tetanusu, davici, oslovskemu kašlju ali gripi) pa 14 dni.
- Kože ne smete dolgo časa izpostavljati sončni svetlobi ali umetni sončni svetlobi, npr. v solarijih. Če greste po uporabi Protopya na prosto, uporabite sredstvo za sončenje in oblecite ohlapna oblačila, ki kožo varujejo pred soncem. Poleg tega zdravnika prosite za nasvet o drugih primernih načinih za zaščito pred soncem. Če imate predvideno fototerapijo (zdravljenje s svetlobo), zdravniku povejte, da uporabljate Protopy. Sočasna uporaba Protopya in fototerapije namreč ni priporočljiva.
  - Pazite, da zdravilo ne pride v oči ali na sluznice (v nosu ali ustih).

#### **Jemanje ali uporaba drugih zdravil in kozmetičnih sredstev**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Med zdravljenjem s Protopyom lahko uporabljate vlažilne kreme in losjone, vendar teh izdelkov ne smete nanesti v razmiku manj kot dve uri od uporabe Protopya.

Hkratna uporaba Protopya z drugimi pripravki, ki se uporabljajo na koži, in med jemanjem peroralnih kortikosteroidov (npr. kortizona) ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem, ni raziskana.

Preden dobite kakšno cepivo, zdravniku povejte, da uporabljate Protopy (glejte poglavje "Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Protopy").

#### **Uporaba zdravila Protopy skupaj s hrano in pijačo**

Med uporabo Protopya lahko pitje alkohola povzroči, da koža na obrazu pordi in je vroča na otip.

#### **Nosečnost in dojenje**

Ne uporabljajte Protopya, če ste noseči ali če dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PROTOPY**

Pri uporabi zdravila Protopy natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Protopy na tanko namažite na prizadete predele kože.

Protopy se lahko uporablja na večini delov telesa, tudi na obrazu, vratu in v komolčnih in kolenskih pregibih.

Mazila ne uporabljajte v nosu, ustih ali na očeh. Če pride mazilo na katerega od teh predelov, ga morate z njega temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Zdravljene kože ne prekrivajte s povoji ali kako drugače.

Potem, ko ste nanesli Protopy, si umijte roke, razen če si zdravite tudi roke.

Preden Protopy nanesete po kopeli ali prhanju, se prepričajte, da je koža popolnoma suha.

Za odrasle bolnike (bolnike, stare vsaj 16 let) sta na voljo dve jakosti Protopya (Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo). Zdravnik bo odločil, katera jakost je primerna za vas. Zdravljenje se ponavadi začne z mazilom Protopy 0,1% dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, dokler ekcem ne izgine. Če se simptomi znova pojavijo, je treba ponovno začeti uporabljati Protopy 0,1% dvakrat na dan. Glede na odziv ekcema bo zdravnik presodil, ali je mogoče pogostnost uporabe zmanjšati ali uporabiti manjšo jakost, mazilo Protopy 0,03%.

Prizadete predele kože zdravite, dokler ekcem ne izgine. Izboljšanje je ponavadi vidno v enem tednu. Če po dveh tednih ne opazite izboljšanja, se z zdravnikom posvetujte o drugih možnih načinih zdravljenja. Če se simptomi znova pojavijo, je mogoče zdravljenje s Protopyom ponoviti.

#### **Če pomotoma zaužijete nekaj mazila**

Če pomotoma zaužijete mazilo, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne poskušajte izzvati bruhanja.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Protopy**

Če mazilo pozabite nanesti ob predvidenem času, ga nanesite, čim se spomnite, in nato nadaljujte kot prej.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Protopy neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Približno polovica bolnikov, ki uporabljajo Protopy, občuti neko vrsto draženja kože na mestu nanosa mazila. Zelo pogosti so pekoč občutek, srbenje in pordelost (> 10%). Ti simptomi so ponavadi blagi do zmerni in praviloma minejo v enem tednu uporabe Protopya. Drugi pogosti (> 1%) neželeni učinki so pordelost, občutek toplote, bolečina, zvečana občutljivost kože (zlasti za vročino in mraz), mravljinčenje na koži, izpuščaj, folikulitis (vnetje ali okužbe mešičkov dlak) in herpesvirusne okužbe (npr. ocvirki, razširjene okužbe s herpes simplex). Pogosta sta tudi zardevanje obraza in draženje kože po pitju alkohola. Občasen neželen učinek so akne. Opazili so tudi rozaceo in rozaceji podobno vnetje kože. Odkar je zdravilo dostopno na trgu, so se pri zelo maloštevilnih bolnikih, ki so uporabljali mazilo Protopy, pojavili malignomi (npr. na koži ali limfom). Vendar povezave z uporabo mazila Protopy na podlagi dosedanjih ugotovitev niso niti potrdili niti ovrgli.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

### **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PROTOPY**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Protopy ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake »Uporabno do:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Protopy

- Zdravilna učinkovina je takrolimus monohidrat.  
En gram mazila Protopy 0,1% vsebuje 1,0 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).
- Pomožne snovi so beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek in trdi parafin.

### Izgled zdravila Protopy in vsebina pakiranja

Protopy je belo do rahlo rumenkasto mazilo. Pripravljeno je v tubah, ki vsebujejo po 10, 30 ali 60 gramov mazila. Na trgu lahko ni vseh navedenih pakiranj. Protopy je na voljo v dveh jakostih (Protopy 0,03% in Protopy 0,1% mazilo).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Nemčija.

**Izdovalec:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

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

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

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

#### Norge

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo n° 1  
Bloque 14-2<sup>a</sup>  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet