

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopic 0,03% salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g Protopic 0,03% salvi sisaldab 0,3 mg takroliimust takroliimusmonohüdraadina (*Tacrolimusum monohydricum*) (0,03%).

Teadaolevat toimet omav abiaine
butüülhüdroksütolueen (E321) 15 mikrogrammi/g salvis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv

Valge kuni kergelt kollakas salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Protopic 0,03% salv on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2. eluaastast.

Ägenemise ravi

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi täiskasvanutel, kes ei reageeri piisavalt või ei talu konventsionaalseid ravimeid, näiteks lokaalseid kortikosteroide.

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi lastel, kes ei reageerinud piisavalt konventsionaalsetele ravimitele, näiteks lokaalsetele teroididele.

Säilitusravi

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi ägenemiste ärahoidmiseks ja ägenemisevaba perioodi pikendamiseks patsientidel, kellel on tegemist haiguse sagedaste ägenemistega (s.t 4 või rohkem kordi aastas) ja kes reageerisid esialgselt maksimaalselt kuue nädala pikkusele ravile takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas (nahakahjustus kadus täielikult, peaaegu täielikult või püsis minimaalne nahakahjustus).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Protopicu ravi peaksid määrama arstid, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemus.

Protopic on saadaval kahes tugevuses: Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv.

Annustamine

Ägenemise ravi

Protopicut võib kasutada lühiajaliseks või vahelduvaks pikaajaliseks raviks. Pikaajaline ravi ei tohi olla pidev.

Ravi Protopicu salviga tuleb alustada esimeste nähtude ja sümptomite ilmnemisel. Haigestunud nahapiirkonnale määratakse Protopicut, kuni nahakahjustus on kadunud, peaaegu kadunud või kuni püsib minimaalne nahakahjustus. Seejärel võib sobivatel patsientidel alustada säilitusravi (vt allpool). Esimeste haigussümptomite taasilmnemisel (haiguse ägenemisel) tuleb ravi taas alustada.

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Ravi tuleks alustada Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas ja jätkata kuni nahakahjustuse kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti alustada ravi Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas. Kui kliiniline seisund lubab, tuleb püüda manustamissagedust vähendada, või kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi.

Tavaliselt täheldatakse ravitoimet pärast ühenädalast ravi. Kui pärast kahe nädalast ravi ei ole raviefekti saavutatud, siis tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Kliiniline kogemus selles vanuserühmas ei ole siiski näidanud, et kasutatavat annust oleks vaja kohendada.

Lapsed

Lastel (2-aastased ja vanemad) tuleb kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi. Ravi tuleb alustada kahe korraga päevas kuni kolme nädala kestel. Edasi tuleb määrimissagedust vähendada ühe korra päevas kuni haiguskohtade kadumiseni (vt lõik 4.4).

Protopicu salvi ei tohi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel kuni täiendavate andmete ilmnemiseni.

Säilitusravi

Patsientidel, kes reageerivad kuni kuuenädalasele ravile takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas (nahakahjustus kadus täielikult, peaaegu täielikult või püsis minimaalne nahakahjustus), võib alustada säilitusravi.

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Täiskasvanud patsientidel kasutatakse Protopic 0,1% salvi. Protopicu salvi määratakse kord päevas kahel päeval nädalas (näiteks esmaspäeval ja neljapäeval) sagedase atoopilise dermatiidiga nahapiirkonnale, et ägenemisi ära hoida. Protopicu salvi manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe.

Pärast 12-kuulist ravi peab arst hindama patsiendi seisundit, et otsustada, kas säilitusravi jätkamine on otstarbekas, sest ohutusandmed üle 12-kuulise kasutamise kohta puuduvad.

Ägenemismärkide ilmnemisel tuleb taas alustada ravi kaks korda ööpäevas (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Lapsed

Lastel (2-aastased ja vanemad) tuleb kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi. Protopicu salvi määratakse üks kord päevas kahel päeval nädalas (näiteks igal esmaspäeval ja neljapäeval) nahapiirkonnale, kus esineb sageli atoopilise dermatiidi ägenemisi, et neid ära hoida. Protopicu salvi manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe. Lapse seisundi hindamine 12-kuulise ravi järel peab sisaldama ravi peatamist, et kaaluda raviskeemi jätkamise vajadust ja hinnata haiguse kulgu.

Protopicu salvi ei tohi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel kuni täiendavate andmete ilmnemiseni.

Manustamisviis

Protopicu salvi määratakse õhukese kihina haigestunud või sageli haigestuvatele nahapiirkondadele. Protopicu salvi võib kasutada kõigil kehaosadel kaasa arvatud nägu, kael ja jäsemete painutuspiinnad, välja arvatud limaskestadel. Protopicu salvi ei tohi manustada oklusiivsideme alla, sest sellist manustamisviisi ei ole patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes, makroliidide suhtes üldiselt või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Protopicu salvi kasutamise ajal tuleks viia miinimumini naha ekspositsioon päikesekiirgusele ning vältida ultraviolettkiirgust (UV) solaariumis, UVB või UVA ravi kombinatsioonis psoraleeniga (PUVA) (vt lõik 5.3). Arstid peaksid soovutama patsientidele sobivaid päikesekaitsemeetodeid, nagu päikese käes veedetava aja viimine miinimumini, päikesekaitsevahendite kasutamine ja naha katmine sobiva riietusega. Protopicu salvi ei tohi kanda haiguskolletele, mis on potentsiaalselt maliigsed või premaliigsed. Iga uus muutus ravitaval pinnal, mis erineb senisest ekseemist, vajab arsti ülevaatus.

Takroliimusesalvi ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on nahabarjääri kahjustus, nagu näiteks Nethertoni sündroom, naastsoomustõbi, generaliseerunud erütrodermia, gangrenoosne püodermia või transplantaat-peremehe vastu nahavorm. Sellised nahaseisundid võivad suurendada takroliimuse süsteemset imendumist. Nende seisundite puhul on turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrgeenenud takroliimusetaset veres. Protopicu salvi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus, või patsientidel, kes saavad immunosupressiooni põhjustavat ravi.

Ettevaatlik peab olema Protopicu pikaajalisel kasutamisel naha ulatusliku haaratusega patsientidel, eriti lastel (vt lõik 4.2). Patsientide, sh pediaatriliste patsientide seisundit tuleb Protopicuga ravimise ajal ravivastuse ja ravi jätkamise vajaduse suhtes jooksvalt hinnata. Pärast 12 kuu möödumist peaks see hindamine sisaldama Protopicu ravi katkestamist pediaatrilistel patsientidel (vt lõik 4.2). Protopicu salvi mõju alla 2-aastase lapse arenevale immuunsüsteemile ei ole teada (vt lõik 4.1).

Protopic sisaldab toimeainena takroliimust, kaltsineuriini inhibiitorit. Transplantatsioonipatsientidel on pikaajalist süsteemset kokkupuudet intensiivse immunosupressiooniga pärast kaltsineuriini inhibiitorite süsteemset manustamist seostatud suurenenud riskiga lümfoomide ja pahaloomuliste nahakasvajate tekkeks. Protopicu ravi saavatel atoopilise dermatiidiga patsientidel ei ole täheldatud takroliimuse märkimisväärset süsteemset kontsentratsiooni ja lokaalse immuunsupressiooni roll on teadmata.

Pikaajalised uuringud ja kogemused ei ole kinnitanud seost Protopicu salviga ravi ja pahaloomuliste arengute vahel, kuid lõplikke järeldusi ei saa teha. Soovitatav on kasutada takroliimusesalvi kõige nõrgemat tugevust nii harva kui võimalik ja lühima vajaliku ajavahemiku jooksul, nagu on määranud arst vastavalt kliinilisele seisundile (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes kirjeldati aeg-ajalt (0,8%) lümfadenopaatiaid. Enamik neist juhtudest oli seotud infektsioonidega (nahk, hingamisteed, hammas) ja lahenesid antibakteriaalse raviga. Ravi alguses esinevat lümfadenopaatiaid tuleb uurida ja jälgida. Lümfadenopaatia püsimisel tuleks selle põhjust täpsemalt uurida. Kui lümfadenopaatia põhjus ei ole selge või tegemist on ägeda infektsioosse mononukleosisega, tuleks kaaluda Protopicu salvi kasutamise lõpetamist. Patsiente, kellel ravi käigus tekib lümfadenopaatia, tuleb jälgida, et lümfadenopaatia laheneks.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel on eelsoodumus pindmiste nahainfektsioonide tekkeks. Protopicu salvi efektiivsust ja ohutust kliinilise infektsiooni tunnustega atoopilise dermatiidi ravis ei ole hinnatud. Enne Protopicu salviga ravi alustamist tuleks vastavates piirkondades kliiniliselt väljendunud infektsioonid välja ravida. Ravi Protopicuga on seotud follikuliidi ja herpesviirusinfektsiooni suurema riskiga (*herpes simplex* dermatiit [*eczema herpeticum*], *herpes*

simplex [kül mavillid] ja Kaposi varitselliformne lööve) (vt lõik 4.8). Nende infektsioonide korral tuleks hinnata Protopicu salvi kasutamisest saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Nahka niisutavaid vahendeid ei tohiks kasutada samal nahapiirkonnal kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopicu salvi manustamist. Teiste paiksete preparaatide samaaegset kasutamist ei ole hinnatud. Puuduvad kogemused süsteemsete steroidide ja immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamise kohta.

Tuleb olla ettevaatlik vältimaks kontakti silmade ja limaskestadega. Kui salv satub kogemata nendesse piirkondadesse, tuleks see korralikult ära pühkida ja/või veega loputada.

Protopicu salvi kasutamist oklusiivselt kaetuna ei ole uuritud. Oklusiivsete sidemete kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu iga paigse ravimi puhul, tuleb pärast ravimi manustamist pesta käed (kui ei ole näidustatud ravimi manustamine käte raviks).

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas ja kuigi lokaalse manustamise järgselt on sisaldus veres väike, tuleks maksapuudulikkuse korral kasutada salvi ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Abiaine kohta käivad hoiatused

Protopicu salv sisaldab abiainet butüülhüdrosütolueen (E321), mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Takroliimusesalviga ei ole teostatud ravimite lokaalsete koostoimete uuringuid.

Takroliimus ei metaboliseeru inimese nahas, mis tähendab, et takroliimuse metabolismi mõjutavad koostoimed nahas ei ole võimalikud.

Süsteemselt metaboliseerub takroliimus maksa tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Lokaalse manustamise järgselt on takroliimuse süsteemne sisaldus väike (<1,0 ng/ml) ja on ebatõenäoline, et CYP3A4 inhibeervate ravimite samaaegne kasutamine seda oluliselt mõjutaks. Siiski ei saa koostoimete võimalust välistada ja seetõttu tuleks olla ettevaatlik samaaegsel teadaolevalt CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, itrakonool, ketokonool ja diltiaseem) manustamisel ulatusliku ja/või erüthrodermiaga kulgeva haigusega patsientidele.

Lapsed

2...11-aastastel lastel on tehtud koostoimeuuring valguga konjugeeritud *Neisseria meningitidis* serorühma C vastase vaktsiiniga. Uuringus ei täheldatud mõju esmasele vaktsineerimisvastusele, immuunmälu tekkele ega humoraalsele või rakulisele immuunsusele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Takroliimusesalvi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele süsteemse manustamise järgselt (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Protopicu salvi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Inimuuringute andmed näitavad, et süsteemse manustamise järgselt eritub takroliimus rinnapiima. Kuigi kliinilised andmed näitavad, et takroliimusesalvi kasutamise järgselt on süsteemne sisaldus väike, ei ole Protopicu salvi kasutamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

Fertiilsus

Andmed mõju kohta viljakusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Protopic ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistel uuringutel tekkis umbes 50% patsientidest kõrvaltoimena mingit tüüpi nahaärritus. Põletustunne ja sügelus olid väga sagedased, enamasti kerged kuni mõõduka raskusega ja taandusid tavaliselt ühe nädala jooksul ravi alustamisest. Erüteem oli sage nahaärritusena esinev kõrvaltoime. Samuti täheldati sageli soojustunnet, valu, paresteesiat ja löövet süstekohas. Sageli esines alkoholitalumatust (näoõhetus või nahaärritus pärast alkoholi manustamist). Patsiendil võib olla suurenenud risk follikuliidi, akne ja herpesviirusinfektsioonide tekkeks.

Allpool on organsüsteemide kaupa loetletud kõrvaltoimed, mille seos ravimiga on tõenäoline. Sagedusi defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$, $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Paikne nahapõletik sõltumata konkreetsest tekkemehhanismist, sh <i>eczema herpeticum</i> , follikuliit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, Kaposi varitselliformne lööve*		Oftalmiline herpesepideemia*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Alkoholitalumatust (näoõhetus, nahaärritus pärast alkoholitarbimist)		
Närvisüsteemi häired		Paresteesiad ja düsesteesiad (hüperesteesia, põletustunne)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruritus	Akne*	Roosvistrik* <i>Lentigo</i> *
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Põletustunne kasutamiskohal, pruritus kasutamiskohal	Soojustunne kasutamiskohal, nahapunetus kasutamiskohal, valu kasutamiskohal, ärritus kasutamiskohal, paresteesia kasutamiskohal, lööve kasutamiskohal		Turse kasutamiskohal*
Uuringud				Ravimikontsentratsiooni tõus* (vt lõik 4.4)

*Kõrvaltoimest teatati pärast ravimi turuletulekut

Säilitusravi

Säilitusravi uuringus (manustamine kaks korda nädalas) mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel ja lastel täheldati kontrollrühmaga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: impetiigo salvi kasutamiskohas (7,7%-l lastest) ja infektsioon salvi kasutamiskohas (6,4%-l lastest ja 6,3%-l täiskasvanutest).

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus lastel on sarnane täiskasvanutel kirjeldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine on lokaalse manustamise puhul ebatõenäoline.

Sissevõtmise puhul võib vajadusel kasutada üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas eluliste näitajate jälgimist ja kliinilise staatuse määramist. Arvestades salvi vehiikli iseloomu, ei ole soovitatav esile kutsuda oksendamist ega teha maoloputust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid, ATC-kood: D11AH01

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Takroliimuse toimemehhanism atoopilise dermatiidi puhul ei ole täielikult selge. Täheldatud on allpool toodud toimeid, kuid nende kliiniline tähendus atoopilise dermatiidi puhul ei ole teada. Seostudes spetsiifilise tsütoplasma immunoglobuliiniga (FKBP12), inhibeerib takroliimus T-rakkudes kaltsiumsõltuva signaaliülekanne tee, vältides nii IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide nagu GM-CSF, TNF- α ja IFN- γ transkriptsiooni ja sünteesi.

In vitro katsetes inimese normaalsest nahast isoleeritud Langerhansi rakkudega vähendas takroliimus T-rakke stimuleerivat toimet. Samuti on näidatud, et takroliimus inhibeerib põletiku mediaatorite vabanemist naha nuumrakkudest, basofiilidest ja eosinofiilidest.

Loomadel pärssis takroliimusesalv põletikureaktsioone inimese atoopilisele dermatiidile sarnaste eksperimentaalsete ja spontaansete dermatiidi mudelite korral. Takroliimusesalv ei vähendanud loomadel naha paksust ega põhjustanud nahaatroofiat.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel seostati takroliimusesalvi kasutamisel nahakahjustuste paranemist vähenenud Fc retseptorite ekspressiooniga Langerhansi rakkudes ja nende liigse stimuleeriva toime vähenemisega T-rakkudele. Takroliimusesalv ei mõjuta inimesel kollageeni sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Protopicu salvi efektiivsust ja ohutust hinnati enam kui 18500 patsiendil, keda raviti takroliimusesalviga esimese kuni kolmanda faasi kliinilistes uuringutes. Järgnevalt on toodud kuue peamise uuringu andmed.

Kuuekuulises mitmekeskses topeltpimedas randomiseeritud uuringus manustati 0,1% takroliimusesalvi kaks korda päevas keskmise või raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele, võrdluseks kasutati kortikosteroidide lokaalsel manustamisel baseeruvat raviskeemi (0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ning 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus kolmekuulisele ravile, mida defineeriti kui nende patsientide osakaalu, kellel ilmnes mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) osas vähemalt 60%

paranemine kolmandal kuul võrreldes algsega. Vastuse määr 0,1% takroliimust saanud rühmas (71,6%) oli oluliselt kõrgem kui lokaalsel kortikosteroidil baseeruvat ravi saavas rühmas (50,8%; $p < 0,001$; Tabel 1). Vastused kuuendal ravikuul olid võrreldavad kolmandal kuul saadud tulemustega.

Tabel 1. Efektiivsus 3 kuu järel

	Lokaalset kortikosteroidi sisaldavad raviskeemid§ (N=485)	Takroliimus 0,1% (N=487)
Vastus: $\geq 60\%$ paranemine mEASI järgi (esmane tulemusnäitaja)§§	50,8%	71,6%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	28,5%	47,7%

§ Lokaalset kortikosteroidi sisaldav raviskeem = 0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ja 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale
 §§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas ravirühmas sarnased. Takroliimuseravi saavas rühmas ilmnisid sagedamini põletustunne nahal, *herpes simplex*, alkoholitalumatus (näoõhetus või naha tundlikkuse suurenemine alkoholi võtmise järgselt), nahakihelus, hüperesteesia, akne ja naha seeninfektsioon. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Teises uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2...15-aastastel lastel kasutati raviks kaks korda päevas 0,03% takroliimusesalvi, 0,1% takroliimusesalvi või 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) mEASI keskmisest protsentuaalsest muutusest raviperioodi ajal võrrelduna algtasemega. Selle mitmekeskuselise, topeltpimedada, randomiseeritud uuringu tulemused näitasid, et 0,03% ja 0,1% takroliimusesalvi oli oluliselt efektiivsem ($p < 0,001$ mõlemal juhul) kui 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi (Tabel 2).

Tabel 2. Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoonatsetaat 1% (N=185)	Takroliimus 0,03% (N=189)	Takroliimus 0,1% (N=186)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (esmane tulemusnäitaja)§	64,0%	44,8%	39,8%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	15,7%	38,5%	48,4%

§ madalamad väärtused = suurem paranemine

Lokaalse naha põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmas suurem kui hüdrokortisoonirühmas. Sügelus vähenes ajaga takroliimuserühmas, kuid mitte hüdrokortisoonirühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Kolmanda mitmekeskuselise, topeltpimedada, randomiseeritud uuringu eesmärk oli hinnata 0,03% takroliimusesalvi efektiivsust ja ohutust üks või kaks korda päevas manustatuna võrreldes 1% hüdrokortisoonisalvi manustamisega kaks korda päevas mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga lastel. Ravi kestis kuni kolm nädalat.

Tabel 3. Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon-atsetaat 1% Kaks korda päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Üks kord päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Kaks korda päevas (N=210)
Keskmine mEASI protsendina algtaase keskmisest AUC-st (esmane tulemusnäitaja)§	47,2%	70,0%	78,7%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	13,6%	27,8%	36,7%

§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Esmane tulemusnäitaja defineeriti kui mEASI protsentuaalne vähenemine algtaasemelt ravi lõpuni. Statistiliselt oluline eelis paranemiseks oli 0,03% takroliimusesalvi kasutamisel üks kord ja kaks korda päevas võrreldes hüdrokortisoonatsetaadisalgiga ($p < 0,001$ mõlemal juhul). 0,03% takroliimus salvi kasutamine kaks korda päevas oli efektiivsem kui üks kord päevas manustamine (Tabel 3). Lokaalne põletustunne nahal oli takroliimusega ravitud rühmas sagedasem kui hüdrokortisoonirühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajatest.

Neljandas uuringus said umbes 800 patsienti (vanuses ≥ 2 aastat) 0,1% takroliimusesalvi vahelduvalt või pidevalt pikaajalises avatud uuringus kestusega kuni neli aastat, kus 300 patsienti said ravi vähemalt kolm aastat ja 79 patsienti said ravi vähemalt 42 kuud. Lähtudes EASI skoori muutustest võrreldes algväärtustega ja haaratud kehapiindala suurusel, saadi kõigil patsientidel olenemata east atoopilise dermatiidi paranemine kõikidel järgmistel ajahetkedel. Lisaks ei tekkinud kogu kliinilise uuringu jooksul toime kadumise ilminguid. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli uuringu jätkumisel langustendentsiga kõikidel patsientidel olenemata east. Kolm kõige sagedasemat kõrvaltoimet olid gripilaadsed sümptomid (külmetus, nohu, ülemiste hingamisteede infektsioon jne), sügelus ja põletustunne nahal. Pikaajaliste uuringute käigus ei ilmnenud ühtegi varasemates lühikese kestusega uuringutes mitteleitud kõrvaltoimet.

Takroliimusesalvi tõhusust ja ohutust kerge kuni raske atoopilise dermatiidi säilitusravis hinnati kokku 524 patsiendil kahes ühesuguse ülesehitusega III faasi mitmekeskuselises uuringus, millest üks viidi läbi täiskasvanud (≥ 16 -aastastel) patsientidel ja teine lastel (2...15-aastased). Mõlemas uuringus alustasid aktiivse haigusega patsiendid avatud raviperioodi, mille vältel nad määrisid oma nahakahjustusi kaks korda ööpäevas takroliimusesalviga, kuni eeldefineeritud paranemise skoori (uurijapoolne üldhinnang [IGA] ≤ 2 , s.t puhas nahk, peaaegu puhas nahk või kerged haigusnähud) saavutamiseni kõige enam 6 nädala vältel. Seejärel alustati topeltpimedat haiguse kontrolli perioodi, mis kestis kuni 12 kuud. Patsiendid said randomiseeritult ravi kas takroliimusesalviga (0,1% täiskasvanud; 0,03% lapsed) või salvialusega, mida määrati nahale kahel päeval nädalas (esmaspäeviti ja neljapäeviti) üks kord päevas. Haiguse ägenemisel raviti patsiente avatud meetodil takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas maksimaalselt kuue nädala vältel, kuni IGA skoor saavutas väärtuse ≤ 2 .

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli haiguse ägenemiste arv, mis nõudis haiguse kontrolli perioodis „olulist terapeutilist vahelesegamist“. See oli uuringus defineeritud kui IGA väärtus vahemikus 3...5 (s.t mõõdukas, raske või väga raske haigus) esimesel päeval pärast ägenemise teket ja nõudis enam kui 7-päevast ravi. Mõlemas uuringus täheldati takroliimusesalvi kasutamisel kaks korda nädalas 12 kuu vältel kerge kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide summaarsel analüüsimisel kontrollrühmaga võrreldes nii esmase kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas olulist paremust. Ka mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide alampopulatsiooni analüüsimisel täheldati takroliimusesalvirühmas nimetatud näitajate osas statistiliselt olulist paremust (Tabel 4). Antud uuringus ei täheldatud mitte ühtegi sellist kõrvaltoimet, mida varem ei olnud esinenud.

Tabel 4. Efektiivsus (mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide alampopulatsioon)

	Täiskasvanud (≥ 16 -aastased)		Lapsed (2...15-aastased)	
	0,1% takroliimus kaks korda nädalas (N=80)	Salvialus kaks korda nädalas (N=73)	0,03% takroliimus kaks korda nädalas (N=78)	Salvialus kaks korda nädalas (N=75)
Haiguse ägenemiste keskmine arv, mis nõudis olulist terapeutilist vahelesegamist, kohandatud riski aja suhtes (haigete %, kellel olulist terapeutilist vahelesegamist nõudvat haiguse ägenemist ei täheldatud)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Keskmine aeg esimese olulist terapeutilist vahelesegamist nõudnud haiguse ägenemiseni	142 päeva	15 päeva	217 päeva	36 päeva
Haiguse ägenemiste keskmine arv, kohandatud riski aja suhtes (haigete %, kellel haiguse ägenemist ei täheldatud)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Keskmine aeg haiguse esimese ägenemiseni	123 päeva	14 päeva	146 päeva	17 päeva
Keskmine (SD) haiguse ägenemise päevade %	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$ takroliimuse 0,1% salvi (täiskasvanud) ja 0,03% salvi (lapsed) kasuks nii esmase tulemusnäitaja kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas.

Viidi läbi seitsmekuuline topeltpime randomiseeritud paralleelrühmadega uuring 2...11-aastastel mõõduka kuni raske atoopilise nahapõletikuga lastel. Ühes rühmas said patsiendid Protopic 0,03% salvi ($n=121$), 3 nädala jooksul kaks korda päevas ja seejärel üks kord päevas kuni haiguskolde kadumiseni. Võrdlusrühmas said patsiendid 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi (HA) peale ja kaelale ning 0,1% hüdrokortisoonbutüraadisalvi kehale ja jäsemetele ($n=111$), 2 nädala jooksul kaks korda päevas ja seejärel HA kaks korda päevas kõigile probleemsetele kohtadele. Selle ajavahemiku kestel tehti kõigile patsientidele ja kontrollrühma katsealustele ($n=44$) esmane immuniseerimine ja korduv immuunprovokatsioon valguga konjugeeritud *Neisseria meningitidis* serorühma C vastase vaktsiiniga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli immuunvastuse määr vaktsineerimisele, mis oli määratletud patsientide protsentuaalse osakaaluna seerumi bakteritsiidsete antikehade (SBA) tiitriga ≥ 8 5. nädala visiidil. Immuunvastuse määra analüüs 5. nädalal näitas ravirühmades samaväärseid tulemusi (hüdrokortisoon 98,3%, takroliimusesalv 95,4%; vanus 7...11 a: 100% mõlemas rühmas). Tulemused kontrollrühmas olid sarnased.

Esmase vaktsineerimisvastus ei muutunud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised andmed näitavad, et pärast lokaalset manustamist on takroliimuse sisaldus süsteemses vereringes madal ja (kui see on mõõdetav) mõõduv.

Imendumine

Tervetel inimestel teostatud uuringute andmed näitavad, et pärast ühekordset või korduvat takroliimuse lokaalset manustamist on selle süsteemne sisaldus väike või puudub üldse. Suukaudse takroliimuse süsteemseks immunosupressiooniks vajalikud minimaalsed kontsentratsioonid transplantatsiooni patsientidel on 5...20 ng/ml. Enamikul atoopilise dermatiidiga patsientidest (lapsed ja täiskasvanud), keda raviti ühekordselt või korduvalt takroliimusesalviga (0,03...0,1%), ja imikutel alates 5. elukuust, keda raviti takroliimusesalviga (0,03%), oli takroliimuse sisaldus veres <1,0 ng/ml. Juhul, kui veres leiti sisaldust üle 1,0 ng/ml, oli see kiiresti mööduv. Süsteemne toime (ekspositsioon) suureneb koos ravitava nahapiirkonna suurenemisega. Siiski väheneb imendumise ulatus ja kiirus seoses naha paranemisega. Nii täiskasvanutel kui ka lastel on umbes 50% nahapinna ravi puhul Protopicu salvist saadava takroliimuse süsteemne imendumine (s.o. AUC) umbes 30 korda nõrgem kui suukaudse immunosupressiivse ravi korral neeru- ja maksatransplantaadiga patsientidel. Ei ole teada madalaimat plasmasisaldust, mille juures takroliimusel on veel süsteemne toime. Patsientidel, keda raviti takroliimusesalviga pika aja jooksul (kuni üks aasta), ei tekkinud takroliimuse süsteemse kogunemise ilminguid.

Jaotumine

Et takroliimusesalvi kasutamisel on süsteemne tase madal, ei ole takroliimuse ulatuslik seondumine plasmavalkudega (>98,8%) kliiniliselt oluline. Takroliimus toimetatakse valikuliselt nahka seejuures minimaalse difusiooniga süsteemsesse ringesse.

Biotransformatsioon

Inimese nahas ei olnud takroliimuse ainevahetus jälgitav. Süsteemses ringluses olev takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP3A4 vahendusel.

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on takroliimuse kliirens madal. Organismi keskmine kogukliirens on umbes 2,25 l/h. Süsteemses ringluses oleva takroliimuse kliirens võib olla vähenenud raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid.

Salvi korduva paikse manustamise järgselt hinnati takroliimuse keskmiseks poolväärtusajaks täiskasvanutel 75 tundi ja lastel 65 tundi.

Lapsed

Takroliimuse farmakokineetika paikselt pealekandmisel on sarnane täiskasvanutel kirjeldatuga, minimaalse süsteemse mõjuga ja akumulatsioonile viitavate märkide puudumisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisus ja lokaalne taluvus

Takroliimusesalvi või salvi vehiikli korduv lokaalne manustamine rottidele, küülikutele ja minisigadele oli seotud kergete nahamuutuste nagu erüteemi, turse ja paapulite tekkega. Takroliimuse pikaajaline lokaalne manustamine rottidele põhjustas süsteemset toksilisust sealhulgas neerude, pankrease, silmade ja närvisüsteemi häireid. Muutused olid seotud takroliimuse ulatuslikust transdermaalsest imendumisest tingitud kõrge süsteemse sisaldusega närilistel. Emastel minisigadel oli veidi väiksem kehamassi juurdekasv ainukene süsteemne toime, mida täheldati suure ravimisaldusega (3%) salvide puhul. Küülikud olid eriti tundlikud intravenoosse takroliimuse manustamise suhtes, neil leiti pöörduva loomuga kardiotoksilisi toimeid.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* katsed ei näidanud takroliimuse genotoksilisust.

Kartsinogeensus

Süsteemse kartsinogeensusu uuringutes hiirtel (18 kuud) ja rottidel (24 kuud) takroliimuse kartsinogeensusust ei ilmnenu.

24 kuud kestnud naha kartsinogeensuse uuringutes hiirtel 0,1% salviga nahatumoreid ei leitud. Samas uuringus ilmnis lümfoomi esinemissageduse suurenemine, mis oli seotud suure süsteemse imendumisega.

Fotokartsinogeensuse uuringutes kasutati takroliimusesalvi koos UV-kiiritusega karvkatteta albiinohiirtel. Takroliimusega ravitud loomadel vähenes oluliselt aeg nahatumori (lamerakuline kartsinoom) arenguni ja suurenes tuumorite arv. Toimet täheldati suuremate 0,3% ja 1% annuste manustamisel. Toime inimestele praegu on teadmata. On ebaselge, kas takroliimuse toime on seotud süsteemse immunosupressiivse mõjuga või lokaalse toimega. Riski inimestele ei saa täielikult välistada, kuna lokaalse immunosupressiooni võimalus takroliimusesalvi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati embrüo ja loote toksilisust, kuid ainult annustes, mis olid olulise toksilisusega emasloomadel. Suurte subkutaansete takroliimuseannuste korral leiti sperma funktsioonihäireid isastel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valge pehme parafiin
Vedel parafiin
Propüleenkarbonaat
Valge mesilasvaha
Kõva parafiin
Butüülhüdrosütolueen (E321)
All-*rac*- α -tokoferool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud tuub, mis on seestpoolt kaetud madaltiheda polüetüleenkihiga ja suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendid: 10 g, 30 g, 60 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/001
EU/1/02/201/002
EU/1/02/201/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. veebruar 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopic 0,1% salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g Protopic 0,1% salvi sisaldab 1,0 mg takroliimust takroliimusmonohüdraadina (*Tacrolimusum monohydricum*) (0,1%).

Teadaolevat toimet omav abiaine
butüülhüdroksütolueen (E321) 15 mikrogrammi/g salvis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv

Valge kuni kergelt kollakas salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Protopic 0,1% salv on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 16. eluaastast).

Ägenemise ravi

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi täiskasvanutel, kes ei reageeri piisavalt või ei talu konventsionaalseid ravimeid, näiteks lokaalseid kortikosteroide.

Säilitusravi

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi ägenemiste ärahoidmiseks ja ägenemisvaba perioodi pikendamiseks patsientidel, kellel on tegemist haiguse sagedaste ägenemistega (s.t 4 või rohkem kordi aastas) ja kes reageerisid esialgsele maksimaalselt kuue nädala pikkusele ravile takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas (nahakahjustus kadus täielikult, peaaegu täielikult või püsis minimaalne nahakahjustus).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Protopicu ravi peaksid määrama arstid, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemus.

Protopic on saadaval kahes tugevuses: Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv.

Annustamine

Ägenemise ravi

Protopicut võib kasutada lühiajaliseks või vahelduvaks pikaajaliseks raviks. Pikaajaline ravi ei tohi olla pidev.

Ravi Protopicu salviga tuleb alustada esimeste nähtude ja sümptomite ilmnemisel. Haigestunud nahapiirkonnale määratakse Protopicut, kuni nahakahjustus on kadunud, peaaegu kadunud või kuni püsib minimaalne nahakahjustus. Seejärel võib sobivatel patsientidel alustada säilitusravi (vt allpool). Esimeste haigussümptomite taasilmnemisel (haiguse ägenemisel) tuleb ravi taasalustada.

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Ravi tuleks alustada Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas ja jätkata kuni nahakahjustuse kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti alustada ravi Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas. Kui kliiniline seisund lubab, tuleb püüda manustamissagedust vähendada, või kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi.

Tavaliselt täheldatakse ravitoimet pärast ühenädalast ravi. Kui pärast kahe nädalast ravi ei ole raviefekti saavutatud, siis tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Kliiniline kogemus selles vanuserühmas ei ole siiski näidanud, et kasutatavat annust oleks vaja kohandada.

Lapsed

Lastel vanuses 2...16 eluaastat võib kasutada ainult Protopic 0,03% salvi.

Protopicu salvi ei tohi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel kuni täiendavate andmete ilmnemiseni.

Säilitusravi

Patsientidel, kes reageerivad kuni kuuenädalasele ravile takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas (nahakahjustus kadus täielikult, peaaegu täielikult või püsis minimaalne nahakahjustus), võib alustada säilitusravi.

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. eluaastast)

Täiskasvanud patsientidel (alates 16. eluaastast) kasutatakse Protopic 0,1% salvi.

Protopicu salvi määratakse kord päevas kahel päeval nädalas (näiteks esmaspäeval ja neljapäeval) sagedase atoopilise dermatiidiga nahapiirkonnale, et ägenemisi ära hoida. Protopicu salvi manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe.

Pärast 12-kuulist ravi peab arst hindama patsiendi seisundit, et otsustada, kas säilitusravi jätkamine on otstarbekas, sest ohutusandmed üle 12-kuulise kasutamise kohta puuduvad.

Ägenemismärkide ilmnemisel tuleb taas alustada ravi kaks korda ööpäevas (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Lapsed

Lastel vanuses 2...16 eluaastat võib kasutada ainult Protopic 0,03% salvi.

Protopicu salvi ei tohi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel kuni täiendavate andmete ilmnemiseni.

Manustamisviis

Protopicu salvi määratakse õhukese kihina haigestunud või sageli haigestuvatele nahapiirkondadele. Protopicu salvi võib kasutada kõigil kehaosadel kaasa arvatud nägu, kael ja jäsemete painutuspinnad, välja arvatud limaskestadel. Protopicu salvi ei tohi manustada oklusiivsideme alla, sest sellist manustamisviisi ei ole patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes, makroliidide suhtes üldiselt või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Protopicu salvi kasutamise ajal tuleks viia miinimumini naha ekspositsioon päikese kiirgusele ning vältida ultraviolettkiirgust (UV) solaariumis, UVB või UVA ravi kombinatsioonis psoraleeniga (PUVA) (vt lõik 5.3). Arstid peaksid soovitama patsientidele sobivaid päikesekaitsemeetodeid, nagu

päikese käes veedetava aja viimine miinimumini, päikesekaitsevahendite kasutamine ja naha katmine sobiva riietusega. Protopicu salvi ei tohi kanda haiguskolletele, mis on potentsiaalselt maliigsed või premaliigsed. Iga uus muutus ravitaval pinnal, mis erineb senisest ekseemist, vajab arsti ülevaatust.

Takroliimusesalvi ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on nahabarjääri kahjustus, nagu näiteks Nethertoni sündroom, naastsoomustõbi, generaliseerunud erütrodermia, gangrenoosne püodermia või transplantaat-peremehe vastu nahavorm. Sellised nahaseisundid võivad suurendada takroliimuse süsteemset imendumist. Nende seisundite puhul on turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrgeenenud takroliimusetaset veres. Protopicu salvi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus või patsientidel, kes saavad immunosupressiooni põhjustavat ravi.

Ettevaatlik peab olema Protopicu pikaajalisel kasutamisel naha ulatusliku haaratusega patsientidel, eriti lastel (vt lõik 4.2). Patsientide, sh pediaatriliste patsientide seisundit tuleb Protopicuga ravimise ajal ravivastuse ja ravi jätkamise vajaduse suhtes jooksvalt hinnata. Pärast 12 kuu möödumist peaks see hindamine sisaldama Protopicu ravi katkestamist pediaatrilistel patsientidel (vt lõik 4.2).

Protopic sisaldab toimeainena takroliimust, kaltsineuriini inhibiitorit. Transplantatsioonipatsientidel on pikaajalist süsteemset kokkupuudet intensiivse immunosupressiooniga pärast kaltsineuriini inhibiitorite süsteemset manustamist seostatud suurenenud riskiga lümfoomide ja pahaloomuliste nahakasvajate tekkeks. Protopicu ravi saavatel atoopilise dermatiidiga patsientidel ei ole täheldatud takroliimuse märkimisväärset süsteemset kontsentratsiooni ja lokaalse immuunsupressiooni roll on teadmata.

Pikaajalised uuringud ja kogemused ei ole kinnitanud seost Protopicu salviga ravi ja pahaloomuliste arengute vahel, kuid lõplikke järeldusi ei saa teha. Soovitatav on kasutada takroliimusesalvi kõige nõrgemat tugevust nii harva kui võimalik ja lühima vajaliku ajavahemiku jooksul, nagu on määranud arst vastavalt kliinilisele seisundile (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes kirjeldati aeg-ajalt (0,8%) lümfadenopaatiaid. Enamik neist juhtudest oli seotud infektsioonidega (nahk, hingamisteed, hammas) ja lahenesid antibakteriaalse raviga. Ravi alguses esinevat lümfadenopaatiaid tuleb uurida ja jälgida. Lümfadenopaatia püsimisel tuleks selle põhjust täpsemalt uurida. Kui lümfadenopaatia põhjus ei ole selge või tegemist on ägeda infektsioosse mononukleosisega, tuleks kaaluda Protopicu salvi kasutamise lõpetamist. Patsiente, kellel ravi käigus tekib lümfadenopaatia, tuleb jälgida, et lümfadenopaatia laheneks.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel on eelsoodumus pindmiste nahainfektsioonide tekkeks. Protopicu salvi efektiivsust ja ohutust kliinilise infektsiooni tunnustega atoopilise dermatiidi ravis ei ole hinnatud. Enne Protopicu salviga ravi alustamist tuleks vastavates piirkondades kliiniliselt väljendunud infektsioonid välja ravida. Ravi Protopicuga on seotud follikuliidi ja herpesviirusinfektsiooni suurema riskiga (*herpes simplex* dermatiit [*eczema herpeticum*], *herpes simplex* [kül mavillid] ja Kaposi varitselliformne lööve) (vt lõik 4.8). Nende infektsioonide korral tuleks hinnata Protopicu salvi kasutamisest saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Nahka niisutavaid vahendeid ei tohiks kasutada samal nahapiirkonnal kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopicu salvi manustamist. Teiste paiksete preparaatide samaaegset kasutamist ei ole hinnatud. Puuduvad kogemused süsteemsete steroidide ja immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamise kohta.

Tuleb olla ettevaatlik vältimaks kontakti silmade ja limaskestadega. Kui salv satub kogemata nendesse piirkondadesse, tuleks see korralikult ära pühkida ja/või veega loputada.

Protopicu salvi kasutamist oklusiivselt kaetuna ei ole uuritud. Oklusiivsete sidemete kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu iga paikse ravimi puhul, tuleb pärast ravimi manustamist pesta käed (kui ei ole näidustatud ravimi manustamine käte raviks).

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas ja kuigi lokaalse manustamise järgselt on sisaldus veres väike, tuleks maksapuudulikkuse korral kasutada salvi ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Abiaine kohta käivad hoiatused

Protopicu salv sisaldab abiainet butüülhüdrosütolueen (E321), mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Takroliimusesalviga ei ole teostatud ravimite lokaalsete koostoimete uuringuid.

Takroliimus ei metaboliseeru inimese nahas, mis tähendab, et takroliimuse metabolismi mõjutavad koostoimed nahas ei ole võimalikud.

Süsteemselt metaboliseerub takroliimus maksa tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Lokaalse manustamise järgselt on takroliimuse süsteemne sisaldus väike (<1,0 ng/ml) ja on ebatõenäoline, et CYP3A4 inhibeerivate ravimite samaaegne kasutamine seda oluliselt mõjutaks. Siiski ei saa koostoimete võimalust välistada ja seetõttu tuleks olla ettevaatlik samaaegsel teadaolevalt CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, itrakonasool, ketokonasool ja diltiaseem) manustamisel ulatusliku ja/või erüthrodermiaga kulgeva haigusega patsientidele.

Lapsed

2...11-aastastel lastel on tehtud koostoimeuuring valguga konjugeeritud *Neisseria meningitidis* serorühma C vastase vaktsiiniga. Uuringus ei täheldatud mõju esmasele vaktsineerimisvastusele, immuunmälu tekkele ega humoraalsele või rakulisele immuunsusele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Takroliimusesalvi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele süsteemse manustamise järgselt (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Protopicu salvi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Inimuuringute andmed näitavad, et süsteemse manustamise järgselt eritub takroliimus rinnapiima. Kuigi kliinilised andmed näitavad, et takroliimusesalvi kasutamise järgselt on süsteemne sisaldus väike, ei ole Protopicu salvi kasutamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

Fertiilsus

Andmed mõju kohta viljakusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Protopic ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistel uuringutel tekkis umbes 50% patsientidest kõrvaltoimena mingit tüüpi nahaärritus. Põletustunne ja sügelus olid väga sagedased, enamasti kerged kuni mõõduka raskusega ja taandusid tavaliselt ühe nädala jooksul ravi alustamisest. Erüteem oli sage nahaärritusena esinev kõrvaltoime. Samuti täheldati sageli soojustunnet, valu, paresteesiat ja löövet süstekohas. Sageli esines alkoholitalumatust (näoõhetus või nahaärritus pärast alkoholi manustamist). Patsiendil võib olla suurenenud risk follikuliidi, akne ja herpesviirusinfektsioonide tekkeks.

Allpool on organsüsteemide kaupa loetletud kõrvaltoimed, mille seos ravimiga on tõenäoline. Sagedusi defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$, $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Paikne nahapõletik sõltumata konkreetsest tekkemehhanismist, sh: <i>eczema herpeticum</i> , follikuliit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, Kaposi varitselliformne lööve*		Oftalmiline herpese infektsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Alkoholitalumatus (näoõhetus, nahaärritus pärast alkoholitarbimist)		
Närvisüsteemi häired		Paresteesiad ja düsesteesiad (hüperesteesia, põletustunne)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruritus	Akne*	Roosvistik* <i>Lentigo</i> *
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Põletustunne kasutamiskohal, pruritus kasutamiskohal	Soojustunne kasutamiskohal, nahapunetus kasutamiskohal, valu kasutamiskohal, ärritus kasutamiskohal, paresteesia kasutamiskohal, lööve kasutamiskohal		Turse kasutamiskohal*
Uuringud				Ravimikontsentratsiooni tõus* (vt lõik 4.4)

*Kõrvaltoimest teatati pärast ravimi turuletulekut

Säilitusravi

Säilitusravi uuringus (manustamine kaks korda nädalas) mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel ja lastel täheldati kontrollrühmaga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: impetiigo salvi kasutamiskohas (7,7%-l lastest) ja infektsioon salvi kasutamiskohas (6,4%-l lastest ja 6,3%-l täiskasvanutest).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine on lokaalse manustamise puhul ebatõenäoline.

Sissevõtmise puhul võib vajadusel kasutada üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas eluliste näitajate jälgimist ja kliinilise staatuse määramist. Arvestades salvi vehiikli iseloomu, ei ole soovitatav esile kutsuda oksendamist ega teha maoloputust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid, ATC-kood: D11AH01

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Takroliimuse toimemehhanism atoopilise dermatiidi puhul ei ole täielikult selge. Täheldatud on allpool toodud toimeid, kuid nende kliiniline tähendus atoopilise dermatiidi puhul ei ole teada. Seostudes spetsiifilise tsütoplasma immunoglobuliiniga (FKBP12), inhibeerib takroliimus T-rakkudes kaltsiumsõltuva signaaliülekanne tee, vältides nii IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide nagu GM-CSF, TNF- α ja IFN- γ transkriptsiooni ja sünteesi.

In vitro katsetes inimese normaalsest nahast isoleeritud Langerhansi rakkudega vähendas takroliimus T-rakke stimuleerivat toimet. Samuti on näidatud, et takroliimus inhibeerib põletiku mediaatorite vabanemist naha nuumrakkudest, basofiilidest ja eosinofiilidest.

Loomadel pärssis takroliimusesalv põletikureaktsioone inimese atoopilisele dermatiidile sarnaste eksperimentaalsete ja spontaansete dermatiidi mudelite korral. Takroliimusesalv ei vähendanud loomadel naha paksust ega põhjustanud nahaatroofiat.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel seostati takroliimusesalvi kasutamisel nahakahjustuste paranemist vähenenud Fc retseptorite ekspressiooniga Langerhansi rakkudes ja nende liigse stimuleeriva toime vähenemisega T-rakkudele. Takroliimusesalv ei mõjuta inimesel kollageeni sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Protopicu salvi efektiivsust ja ohutust hinnati enam kui 18500 patsiendil, keda raviti takroliimusesalviga esimese kuni kolmanda faasi kliinilistes uuringutes. Järgnevalt on toodud kuue peamise uuringu andmed.

Kuuekuulises mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud uuringus manustati 0,1% takroliimusesalvi kaks korda päevas keskmise või raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele, võrdluseks kasutati kortikosteroidide lokaalsel manustamisel baseeruvat raviskeemi (0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ning 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus kolmekuulisele ravile, mida defineeriti kui nende patsientide osakaalu, kellel ilmnes mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) osas vähemalt 60% paranemine kolmandal kuul võrreldes algsega. Vastuse määr 0,1% takroliimust saanud rühmas (71,6%) oli oluliselt kõrgem kui lokaalsel kortikosteroidil baseeruvat ravi saavas rühmas (50,8%; $p < 0,001$; Tabel 1). Vastused kuuendal ravikuul olid võrreldavad kolmandal kuul saadud tulemustega.

Tabel 1. Efektiivsus 3 kuu järel

	Lokaalset kortikosteroidi sisaldavad raviskeemid§ (N=485)	Takroliimus 0,1% (N=487)
Vastus: $\geq 60\%$ paranemine mEASI järgi (esmane tulemusnäitaja)§§	50,8%	71,6%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	28,5%	47,7%

§ Lokaalset kortikosteroidi sisaldav raviskeem = 0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ja 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale

§§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas ravirühmas sarnased. Takroliimuseravi saavas rühmas ilmnedid sagedamini põletustunne nahal, *herpes simplex*, alkoholitalumatus (näoõhetus või naha tundlikkuse suurenemine alkoholi võtmise järgselt), nahakihelus, hüperesteesia, akne ja naha seeninfektsioon. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Teises uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2...15-aastastel lastel kasutati raviks kaks korda päevas 0,03% takroliimusesalvi, 0,1% takroliimusesalvi või 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) mEASI keskmisest protsentuaalsest muutusest raviperioodi ajal võrrelduna algtasemega. Selle mitmekeskuselise, topeltpimedaga, randomiseeritud uuringu tulemused näitasid, et 0,03% ja 0,1% takroliimusesalvi oli oluliselt efektiivsem ($p < 0,001$ mõlemal juhul) kui 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi (Tabel 2).

Tabel 2. Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon- atsetaat 1% (N=185)	Takroliimus 0,03% (N=189)	Takroliimus 0,1% (N=186)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (esmane tulemusnäitaja)§	64,0%	44,8%	39,8%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	15,7%	38,5%	48,4%

§ madalamad väärtused = suurem paranemine

Lokaalse naha põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmas suurem kui hüdrokortisoonirühmas. Sügelus vähenes ajaga takroliimuserühmas, kuid mitte hüdrokortisoonirühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Kolmanda mitmekeskuselise, topeltpimedaga, randomiseeritud uuringu eesmärk oli hinnata 0,03% takroliimusesalvi efektiivsust ja ohutust üks või kaks korda päevas manustatuna võrreldes 1% hüdrokortisoonisalvi manustamisega kaks korda päevas mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga lastel. Ravi kestis kuni kolm nädalat.

Tabel 3. Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon- atsetaat 1% Kaks korda päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Üks kord päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Kaks korda päevas (N=210)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (esmane tulemusnäitaja)§	47,2%	70,0%	78,7%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	13,6%	27,8%	36,7%

§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Esmane tulemusnäitaja defineeriti kui mEASI protsentuaalne vähenemine algtasemelt ravi lõpuni. Statistiliselt oluline eelis paranemiseks oli 0,03% takroliimusesalvi kasutamisel üks kord ja kaks korda päevas võrreldes hüdrokortisoonatsetaadisalviga ($p < 0,001$ mõlemal juhul). 0,03% takroliimus salvi kasutamine kaks korda päevas oli efektiivsem kui üks kord päevas manustamine (Tabel 3). Lokaalne põletustunne nahal oli takroliimusega ravitud rühmas sagedasem kui hüdrokortisoonirühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Neljandas uuringus said umbes 800 patsienti (vanuses ≥ 2 aastat) 0,1% takroliimusesalvi vahelduvalt või pidevalt pikaajalises avatud uuringus kestusega kuni neli aastat, kus 300 patsienti said ravi vähemalt kolm aastat ja 79 patsienti said ravi vähemalt 42 kuud. Lähtudes EASI skoori muutustest võrreldes algväärtustega ja haaratud kehapiindala suurusel, saadi kõigil patsientidel olenemata east atoopilise dermatiidi paranemine kõikidel järgmistel ajahetkedel. Lisaks ei tekkinud kogu kliinilise uuringu jooksul toime kadumise ilminguid. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli uuringu jätkumisel langustendentsiga kõikidel patsientidel olenemata east. Kolm kõige sagedasemat kõrvaltoimet olid gripilaadsed sümptomid (külmetus, nohu, ülemiste hingamisteede infektsioon jne), sügelus ja põletustunne nahal. Pikaajaliste uuringute käigus ei ilmnunud ühtegi varasemates lühikese kestusega uuringutes mitteleitud kõrvaltoimet.

Takroliimusesalvi tõhusust ja ohutust kerge kuni raske atoopilise dermatiidi säilitusravis hinnati kokku 524 patsiendil kahes ühesuguse üleschitusega III faasi mitmekeskuselises uuringus, millest üks viidi läbi täiskasvanud (≥ 16 -aastastel) patsientidel ja teine lastel (2...15-aastased). Mõlemas uuringus alustasid aktiivse haigusega patsiendid avatud raviperioodi, mille vältel nad määrisid oma nahakahjustusi kaks korda ööpäevas takroliimusesalviga, kuni eeldefineeritud paranemise skoori (uurijapoolne üldhinnang [IGA] ≤ 2 , s.t puhas nahk, peaaegu puhas nahk või kerged haigusnähud) saavutamiseni kõige enam 6 nädala vältel. Seejärel alustati topeltperioodi haiguse kontrolli perioodi, mis kestis kuni 12 kuud. Patsiendid said randomiseeritult ravi kas takroliimusesalviga (0,1% täiskasvanud; 0,03% lapsed) või salviaalusega, mida määrati nahale kahel päeval nädalas (esmaspäeviti ja neljapäeviti) üks kord päevas. Haiguse ägenemisel raviti patsiente avatud meetodil takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas maksimaalselt kuue nädala vältel, kuni IGA skoor saavutas väärtuse ≤ 2 .

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli haiguse ägenemiste arv, mis nõudis haiguse kontrolli perioodis „olulist terapeutilist vahelesegamist“. See oli uuringus defineeritud kui IGA väärtus vahemikus 3...5 (s.t mõõdukas, raske või väga raske haigus) esimesel päeval pärast ägenemise teket ja nõudis enam kui 7-päevast ravi. Mõlemas uuringus täheldati takroliimusesalvi kasutamisel kaks korda nädalas 12 kuu vältel kerge kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide summaarsel analüüsimisel kontrollrühmaga võrreldes nii esmase kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas olulist paremust. Ka mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide alampopulatsiooni analüüsimisel täheldati takroliimusesalvirühmas nimetatud näitajate osas statistiliselt olulist paremust (Tabel 4). Antud uuringus ei täheldatud mitte ühtegi sellist kõrvaltoimet, mida varem ei olnud esinenud.

Tabel 4. Efektiivsus (mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide alampopulatsioon)

	Täiskasvanud (≥ 16 -aastased)		Lapsed (2...15-aastased)	
	0,1% takroliimus kaks korda nädalas (N=80)	Salviaalus kaks korda nädalas (N=73)	0,03% takroliimus kaks korda nädalas (N=78)	Salviaalus kaks korda nädalas (N=75)
Haiguse ägenemiste keskmine arv, mis nõudis olulist terapeutilist vahelesegamist, kohandatuna riski aja suhtes (haigete %, kellel olulist terapeutilist vahelesegamist nõudvat haiguse ägenemist ei täheldatud)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)

Keskmine aeg esimese olulist terapeutilist vahelesegamist nõudnud haiguse ägenemiseni	142 päeva	15 päeva	217 päeva	36 päeva
Haiguse ägenemiste keskmine arv, kohandatud riski aja suhtes (haigete %, kellel haiguse ägenemist ei täheldatud)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Keskmine aeg haiguse esimese ägenemiseni	123 päeva	14 päeva	146 päeva	17 päeva
Keskmine (SD) haiguse ägenemise päevade %	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$ takroliimuse 0,1% salvi (täiskasvanud) ja 0,03% salvi (lapsed) kasuks nii esmase tulemusnäitaja kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas.

Viidi läbi seitsmekuuline topeltpime randomiseeritud paralleelrühmadega uuring 2...11-aastastel mõõduka kuni raske atoopilise nahapõletikuga lastel. Ühes rühmas said patsiendid Protopic 0,03% salvi ($n=121$), 3 nädala jooksul kaks korda päevas ja seejärel üks kord päevas kuni haiguskolde kadumiseni. Võrdlusrühmas said patsiendid 1% hüdrokortisoonatsetaadisalvi (HA) peale ja kaelale ning 0,1% hüdrokortisoonbutüraadisalvi kehale ja jäsemetele ($n=111$), 2 nädala jooksul kaks korda päevas ja seejärel HA kaks korda päevas kõigile probleemsetele kohtadele. Selle ajavahemiku kestel tehti kõigile patsientidele ja kontrollrühma katsealustele ($n=44$) esmane immuniseerimine ja korduv immuunprovokatsioon valguga konjugeeritud *Neisseria meningitidis* serorühma C vastase vaktsiiniga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli immuunvastuse määr vaktsineerimisele, mis oli määratletud patsientide protsentuaalse osakaaluna seerumi bakteriitsidsete antikehade (SBA) tiitriga ≥ 8 5. nädala visiidiil. Immuunvastuse määra analüüs 5. nädalal näitas ravirühmades samaväärseid tulemusi (hüdrokortisoon 98,3%, takroliimusesalv 95,4%; vanus 7...11 a: 100% mõlemas rühmas). Tulemused kontrollrühmas olid sarnased.

Esmane vaktsineerimisvastus ei muutunud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised andmed näitavad, et pärast lokaalset manustamist on takroliimuse sisaldus süsteemses vereringes madal ja (kui see on mõõdetav) möödub.

Imendumine

Tervetel inimestel teostatud uuringute andmed näitavad, et pärast ühekordset või korduvat takroliimuse lokaalset manustamist on selle süsteemne sisaldus väike või puudub üldse. Suukaudse takroliimuse süsteemseks immunosupressiooniks vajalikud minimaalsed kontsentratsioonid transplantatsiooni patsientidel on 5...20 ng/ml. Enamikul atoopilise dermatiidiga patsientidest (lapsed ja täiskasvanud), keda raviti ühekordselt või korduvalt takroliimusesalviga (0,03...0,1%), ja imikutel alates 5. elukuust, keda raviti takroliimusesalviga (0,03%), oli takroliimuse sisaldus veres $<1,0$ ng/ml. Juhul, kui veres leiti sisaldust üle 1,0 ng/ml, oli see kiiresti möödub. Süsteemne toime (ekspositsioon) suureneb koos ravitava nahapiirkonna suurenemisega. Siiski väheneb imendumise ulatus ja kiirus seoses naha paranemisega. Nii täiskasvanutel kui ka lastel on umbes 50% nahapiinna ravi puhul Protopiciu salvist saadava takroliimuse süsteemne imendumine (s.o AUC) umbes 30 korda nõrgem kui suukaudse immunosupressiivse ravi korral neeru- ja maksatransplantaadiga patsientidel. Ei ole teada madalaimat plasmasisaldust, mille juures takroliimusel on veel süsteemne toime. Patsientidel, keda raviti takroliimusesalviga pika aja jooksul (kuni üks aasta), ei tekkinud takroliimuse süsteemse kogunemise ilminguid.

Jaotumine

Et takroliimusesalvi kasutamisel on süsteemne tase madal, ei ole takroliimuse ulatuslik seondumine plasmavalkudega (>98,8%) kliiniliselt oluline.

Takroliimus toimetatakse valikuliselt nahka seejuures minimaalse difusiooniga süsteemsesse ringesse.

Biotransformatsioon

Inimese nahas ei olnud takroliimuse ainevahetus jälgitav. Süsteemses ringluses olev takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP3A4 vahendusel.

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on takroliimuse kliirens madal. Organismi keskmine kogukliirens on umbes 2,25 l/h. Süsteemses ringluses oleva takroliimuse kliirens võib olla vähenenud raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid.

Salvi korduva paikse manustamise järgselt hinnati takroliimuse keskmiseks poolväärtusajaks täiskasvanutel 75 tundi ja lastel 65 tundi.

Lapsed

Takroliimuse farmakokineetika paikselt pealekandmisel on sarnane täiskasvanutel kirjeldatuga, minimaalse süsteemse mõjuga ja akumulatsioonile viitavate märkide puudumisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisus ja lokaalne taluvus

Takroliimusesalvi või salvi vehiikli korduv lokaalne manustamine rottidele, küülikutele ja minisigadele oli seotud kergete nahamuutuste nagu erüteemi, turse ja paapulite tekkega. Takroliimuse pikaajaline lokaalne manustamine rottidele põhjustas süsteemset toksilisust sealhulgas neerude, pankrease, silmade ja närvisüsteemi häireid. Muutused olid seotud takroliimuse ulatuslikust transdermaalsest imendumisest tingitud kõrge süsteemse sisaldusega närilistel. Emastel minisigadel oli veidi väiksem kehamassi juurdekasv ainukene süsteemne toime, mida täheldati suure ravimisaldusega (3%) salvide puhul. Küülikud olid eriti tundlikud intravenoosse takroliimuse manustamise suhtes, neil leiti pöörduva loomuga kardiotoksilisi toimeid.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* katsed ei näidanud takroliimuse genotoksilisust.

Kartsinogeensus

Süsteemse kartsinogeensusu uuringutes hiirtel (18 kuud) ja rottidel (24 kuud) takroliimuse kartsinogeensusust ei ilmnenu.

24 kuud kestnud naha kartsinogeensusu uuringutes hiirtel 0,1% salviga nahatuumoreid ei leitud. Samas uuringus ilmnis lümfoomi esinemissageduse suurenemine, mis oli seotud suure süsteemse imendumisega.

Fotokartsinogeensusu uuringutes kasutati takroliimusesalvi koos UV kiiritusega karvkatteta albiinohiirtel. Takroliimusega ravitud loomadel vähenes oluliselt aeg nahatuumori (lamerakuline kartsinoom) arenguni ja suurenes tuumorite arv. Toimet täheldati suuremate 0,3% ja 1% annuste manustamisel. Toime inimestele praegu on teadmata. On ebaselge, kas takroliimuse toime on seotud süsteemse immunosupressiivse mõjuga või lokaalse toimega. Riski inimestele ei saa täielikult välistada, kuna lokaalse immunosupressiooni võimalus takroliimusesalvi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati embrüo ja loote toksilisust, kuid ainult annustes, mis olid olulise toksilisusega emasloomadel. Suurte subkutaansete takroliimuseannuste korral leiti sperma funktsioonihäireid isastel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valge pehme parafiin
Vedel parafiin
Propüleenkarbonaat
Valge mesilasvaha
Kõva parafiin
Butüülhüdrosütolueen (E321)
All-*rac*- α -tokoferool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud tuub, mis on seestpoolt kaetud madaltiheda polüetüleenkihiga ja suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendid: 10 g, 30 g, 60 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. veebruar 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Iirimaa

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPIC 0,03% SALV (10 g, 30 g, 60 g PAPPKARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopic 0,03% salv
tacrolimusum monohydricum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 0,3 mg takroliimust (monohüdraadina)

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321), all-*rac*- α - tokoferool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

10 g
30 g
60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/005 10 g
EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Protopic 0,03%

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PROTOPIC 0,03% SALV (10 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Protopic 0,03% salv
tacrolimusum monohydricum
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 g

6. MUU

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

EU/1/02/201/005

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PROTOPIC 0,03% SALV (30 g, 60 g TUUB)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Protopic 0,03% salv
tacrolimusum monohydricum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 0,3 mg takroliimust (monohüdraadina)

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321), all-*rac*- α - tokoferool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

30 g

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPIC 0,1% SALV (10 g, 30 g, 60 g PAPPKARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopic 0,1% salv
tacrolimusum monohydricum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 1,0 mg takroliimust (monohüdraadina)

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321), all-*rac*- α - tokoferool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

10 g
30 g
60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/006 10 g
EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Protopic 0,1%

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PROTOPIC 0,1% SALV (10 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Protopic 0,1% salv
tacrolimusum monohydricum
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 g

6. MUU

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

EU/1/02/201/006

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PROTOPIC 0,1% SALV (30 g, 60 g TUUB)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Protopic 0,1% salv
tacrolimusum monohydricum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 1,0 mg takroliimust (monohüdraadina)

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321), all-*rac*- α - tokoferool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

30 g

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Protopic 0,03% salv

takroliimusmonohüdraat (*tacrolimusum monohydricum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Protopic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Protopicu kasutamist
3. Kuidas Protopicut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Protopicut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Protopic ja milleks seda kasutatakse

Protopicu toimeaine takroliimusmonohüdraat on immuunmoduleeriv aine.

Protopic 0,03% salvi kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks täiskasvanutel, kes ei reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide, ja lastel (2-aastased ja vanemad), kes ei ole reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide.

Pärast seda, kui mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ägenemine on kuni kuuenädalase raviga paranenud või enam-vähem paranenud ja kui teil esineb sageli haiguse ägenemisi (s.t 4 või enam korda aastas), siis on võimalik Protopic 0,03% salvi kaks korda nädalas kasutades ägenemiste teket ära hoida või ägenemisevaba perioodi pikendada.

Atoopilise dermatiidi puhul põhjustab naha immuunsüsteemi ülemäärane reaktsioon naha põletikku (sügelust, punetust, kuivust). Protopic mõjutab ebanormaalset immuunvastust ja leevendab naha põletikku ja sügelust.

2. Mida on vaja teada enne Protopicu kasutamist

Protopicut ei tohi kasutada

- Kui olete takroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) või makroliidantibiootikumide (nt asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Protopicu kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on **maksapuudulikkus**;
- kui teil on mõni **pahaloomuline nahakasvaja** või mistahes põhjusel tekkinud **immuunsüsteemi nõrgenemine**;
- kui teil on **pärilik nahabarjääri kahjustav haigus** nagu näiteks Nethertoni sündroom, naastsoomustõbi (naha laiaulatuslik ketendumine naha pindmise kihi paksenemise tõttu) või kui teil on põletikuline nahahaigus nagu **gangrenoosne püodermia** või kui põete **generaliseerunud erüthrodermiat** (kogu naha põletikuline punasus ja ketendus);

- kui teil on transplantaat-peremehe vastu haiguse nahavorm (naha immuunreaktsioon, mis esineb sageli patsientidel, kellele on tehtud luuüdi siirdamine);
- kui teil on ravi alustamisel **lümfiisõlmede suurenemine**. Kui teil tekib lümfiisõlmede suurenemine Protopicu kasutamise ajal, konsulteerige arstiga;
- kui teil on **nakkusega nahakahjustusi**. Ärge määrige salvi nakkusega nahakahjustustele;
- kui märkate ükskõik milliseid **muutusi nahal**.
- Pikaajalised uuringud ja kogemused ei ole kinnitanud seost Protopicu salviga ravi ja pahaloomuliste arengute vahel, kuid lõplikke järeldusi ei saa teha.
- Vältige naha pikka kokkupuudet päikesekiirguse ja tehispäikesevalguse nagu näiteks solaariumiga. Kui viibite pärast Protopicu manustamist väljas, siis tuleks kasutada päikesekaitsevahendeid ja kanda mugavaid riideid, mis kaitsevad päikesevalguse eest. Küsige oma arstilt lisasoovitusi asjakohaste päikesekaitsevõtete kohta. Kui teile määratakse valgusteraapia, informeerige oma arsti, et te kasutate Protopicut, sest valgusteraapia ja Protopicu samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
- Kui arst on teil palunud kasutada Protopicut kaks korda nädalas, et ära hoida atoopilise dermatiidi ägenemisi, siis peab arst teie seisundit vähemalt iga 12 kuu tagant hindama, isegi juhul, kui haigus on kontrolli all. Lastel tuleb säilitusravi 12 kuu järel katkestada, et hinnata edasise ravi vajadust.
- On soovitatav kasutada Protopicu salvi kõige nõrgemat võimalikku tugevust nii harva kui võimalik ja lühima vajaliku ajavahemiku jooksul. Otsus peab põhinema teie arsti hinnangul selle kohta, kuidas teie ekseem allub ravile Protopicu salviga.

Lapsed

- Protopicu kasutamist **alla 2 aasta vanustel lastel ei ole heaks kiidetud**. Seetõttu ei tohi ravimit selles vanuserühmas kasutada. Pidage nõu arstiga.
- Ei ole teada, kuidas mõjub ravi Protopicuga lapse, eriti väikelapse arenevale immuunsüsteemile.

Muud ravimid, kosmeetika ja Protopic

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Protopicu ravi ajal võite kasutada niisutavaid kreeme ja losjoone, kuid neid ei tohiks manustada kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopicu manustamist.

Protopicu kasutamist samaaegselt teiste nahal kasutatavate ravimitega või suukaudsete kortikosteroididega (nt kortisoon) või immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega ei ole uuritud.

Protopic koos alkoholiga

Protopicu kasutamise ajal võib alkoholi joomine põhjustada naha või näo õhetust, punetust ja kuumustunnet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Protopic sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321)

Protopic sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321), mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

3. Kuidas Protopicut kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Määrige Protopicut õhukese kihina kahjustatud nahapiirkondadele.

- Protopicut võib kasutada enamikus kehapiirkondades, kaasa arvatud nägu, kael ja küünarliigsete ja põlvede siseküljed.
- Vältige salvi kandmist ninna, suhu ja silmadesse. Kui salv satub mõnda nendest kohtadest, tuleb see põhjalikult ära pühkida ja/või veega loputada.
- Ärge katke ravitavat nahapiirkonda sidemete või mähistega.
- Pärast Protopicu manustamist peske käsi, kui ei ole vajalik ka nende ravi.
- Kui te kasutate Protopicut pärast vannis või duši all käimist, veenduge enne, et nahk on täiesti kuiv.

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Manustage Protopic 0,03% salvi kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul, kuni kolm nädalat. Edaspidi tuleks salvi kasutada üks kord päevas igas haigestunud nahapiirkonnas kuni ekseemi kadumiseni.

Täiskasvanud (16-aastased ja vanemad)

Täiskasvanud patsientidele (16-aastased ja vanemad) on saadaval kaks erineva tugevusega Protopicu preparaati (Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv). Teie arst otsustab, milline tugevus on teile parim. Tavaliselt alustatakse ravi Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul kuni kolm nädalat kuni ekseemi kadumiseni. Sõltuvalt teie ekseemi vastusest otsustab teie arst, kas on võimalik vähendada manustamise sagedust või kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi.

Ravige igat haigestunud nahapiirkonda, kuni ekseem on kadunud. Paranemine ilmneb tavaliselt nädala jooksul. Kui kahe nädalase ravi järel ei ole paranemise märke, pöörduge oma arsti poole teiste ravivõimaluste arutamiseks.

Teie arst võib teil paluda jätkata Protopicu kasutamist kaks korda nädalas pärast seda, kui teie atoopilise dermatiidi nahanähud on kadunud või peaaegu kadunud (lastel Protopic 0,03% salv ja täiskasvanutel Protopic 0,1% salv). Protopicut määratakse üks kord päevas kahel päeval nädalas (näiteks igal esmaspäeval ja neljapäeval) nahapiirkonnale, kus esineb sageli atoopilise dermatiidi ägenemisi. Protopicu manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe. Sümptomite taastekkel tuleb alustada ravi Protopicuga kaks korda ööpäevas, nagu kirjeldatud ülalpool, või pidada ravi suhtes nõu oma arstiga.

Kui te neelate salvi kogemata alla

Kui te neelate salvi kogemata alla, pöörduge nii ruttu kui võimalik oma arsti poole. Ärge püüdke esile kutsuda oksendamist.

Kui te unustate Protopicut kasutada

Kui te unustate salvi õigel ajal manustada, tehke seda kohe, kui see teile meenub, ja siis jätkake nagu varem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- põletustunne ja sügelus

Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja üldiselt mööduvad nädala jooksul Protopicu kasutamise jätkamisel.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punetus
- soojustunne

- valu
- suurenenud nahatundlikkus (eriti kuumale ja külmale)
- torkimistunne nahal
- lööve
- paikne nahapõletik sõltumata konkreetsest tekkepõhjusest, sh põletikulised või nakatunud karvanääpsud, herpesviiruse nakkused (nt külmavillid, üldine Herpes simplex'i nakkus)
- alkoholi joomise järel tekib sageli näoõhetus ja nahaärritus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- akne

Nii lastel kui ka täiskasvanutel on kirjeldatud manustamiskoha nakkusi kaks korda nädalas toimuva ravi tulemusel. Lastel on kirjeldatud impetiigot, naha pindmist bakteriaalset nakkust, mis üldjuhul tekitab nahal villi või haavandeid.

Turustamisjärgselt on esinenud roosvistrik (näopunetus), roosvistikusarnase nahapõletiku, lentiigo (lamedate pruunide laikude esinemine nahal), manustamiskoha turse ja silma herpesinfektsioonide juhte.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Protopicut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast „EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Protopic sisaldab

- Toimeaine on takroliimusmonohüdraat.
Üks gramm Protopic 0,03% salvi sisaldab 0,3 mg takroliimust (takroliimusmonohüdraadina).
- Abiained on valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321) ja all-*rac*- α -tokoferool.

Kuidas Protopic välja näeb ja pakendi sisu

Protopic on valge kuni kergelt kollakas salv. See on müügil tuubides, mis sisaldavad 10, 30 või 60 grammi salvi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Protopic on saadaval kahes tugevuses (Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv).

Müügiloo hoidja

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

Tootja

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Iirimaa

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Protopic 0,1% salv

takroliimusmonohüdraat (*tacrolimusum monohydricum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Protopic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Protopicu kasutamist
3. Kuidas Protopicut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Protopicut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Protopic ja milleks seda kasutatakse

Protopicu toimeaine takroliimusmonohüdraat on immuunmoduleeriv aine.

Protopic 0,1% salvi kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks täiskasvanutel, kes ei reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide.

Pärast seda, kui mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ägenemine on kuni kuuenädalase raviga paranenud või enam-vähem paranenud ja kui teil esineb sageli haiguse ägenemisi (s.t 4 või enam korda aastas), siis on võimalik Protopic 0,1% salvi kaks korda nädalas kasutades ägenemiste teket ära hoida või ägenemisvaba perioodi pikendada.

Atoopilise dermatiidi puhul põhjustab naha immuunsüsteemi ülemäärane reaktsioon naha põletikku (sügelust, punetust, kuivust). Protopic mõjutab ebanormaalset immuunvastust ja leevendab naha põletikku ja sügelust.

2. Mida on vaja teada enne Protopicu kasutamist

Protopicut ei tohi kasutada

- Kui olete takroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) või makroliidantibiootikumide (nt asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Protopicu kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on **maksapuudulikkus**;
- kui teil on mõni **pahaloomuline nahakasvaja** või mistahes põhjusel tekkinud **immuunsüsteemi nõrgenemine**;
- kui teil on **pärilik nahabarjääri kahjustav haigus** nagu näiteks Nethertoni sündroom, naastsoomustõbi (naha laiaulatuslik ketendumine naha pindmise kihi paksenemise tõttu) või kui teil on põletikuline nahahaigus nagu **gangrenoosne püodermia** või kui põete **generaliseerunud erüthrodermiat** (kogu naha põletikuline punasus ja ketendus);
- kui teil on transplantaat-peremehe vastu haiguse nahavorm (naha immuunreaktsioon, mis esineb sageli patsientidel, kellele on tehtud luuüdi siirdamine);

- kui teil on ravi alustamisel **lümfiisõlmede suurenemine**. Kui teil tekib lümfiisõlmede suurenemine Protopicu kasutamise ajal, konsulteerige arstiga;
- kui teil on **nakkusega nahakahjustusi**. Ärge määrige salvi nakkusega nahakahjustustele.
- kui märkate ükskõik milliseid **muutusi nahal**.
- Pikaajalised uuringud ja kogemused ei ole kinnitanud seost Protopicu salviga ravi ja pahaloomuliste arengute vahel, kuid lõplikke järeldusi ei saa teha.
- Vältige naha pikka kokkupuudet päikesekiirguse ja tehispäikesevalguse nagu näiteks solaariumiga. Kui viibite pärast Protopicu manustamist väljas, siis tuleks kasutada päikesekaitsevahendeid ja kanda mugavaid riideid, mis kaitsevad päikesevalguse eest. Küsige oma arstilt lisa soovitusi asjakohaste päikesekaitsevõtete kohta. Kui teile määratakse valgusteraapia, informeerige oma arsti, et te kasutate Protopicut, sest valgusteraapia ja Protopicu samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
- Kui arst on teil palunud kasutada Protopicut kaks korda nädalas, et ära hoida atoopilise dermatiidi ägenemisi, siis peab arst teie seisundit vähemalt iga 12 kuu tagant hindama, isegi juhul, kui haigus on kontrolli all. Lastel tuleb säilitusravi 12 kuu järel katkestada, et hinnata edasise ravi vajadust.
- On soovitatav kasutada Protopicu salvi kõige nõrgemat võimalikku tugevust nii harva kui võimalik ja lühima vajaliku ajavahemiku jooksul. Otsus peab põhinema teie arsti hinnangul selle kohta, kuidas teie ekseem allub ravile Protopicu salviga.

Lapsed

- Protopic 0,1% salvi kasutamist **alla 16 aasta vanustel lastel ei ole heaks kiidetud**. Seetõttu ei tohi ravimit selles vanuserühmas kasutada. Pidage nõu arstiga.
- Ei ole teada, kuidas mõjub ravi Protopicuga lapse, eriti väikelapse arenevale immuunsüsteemile.

Muud ravimid, kosmeetika ja Protopic

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Protopicu ravi ajal võite kasutada niisutavaid kreeme ja losjoone, kuid neid ei tohiks manustada kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopicu manustamist.

Protopicu kasutamist samaaegselt teiste nahal kasutatavate ravimitega või suukaudsete kortikosteroididega (nt kortisoon) või immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega ei ole uuritud.

Protopic koos alkoholiga

Protopicu kasutamise ajal võib alkoholi joomine põhjustada naha või näo õhetust, punetust ja kuumustunnet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Protopic sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321)

Protopic sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321), mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

3. Kuidas Protopicut kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Määrige Protopicut õhukese kihina kahjustatud nahapiirkondadele.
- Protopicut võib kasutada enamikus kehapiirkondades, kaasa arvatud nägu, kael ja küünarliigsete ja põlvede siseküljed.

- Vältige salvi kandmist ninna, suhu ja silmadesse. Kui salv satub mõnda nendest kohtadest, tuleb see põhjalikult ära pühkida ja/või veega loputada.
- Ärge katke ravitavat nahapiirkonda sidemete või mähistega.
- Pärast Protopicu manustamist peske käsi, kui ei ole vajalik ka nende ravi.
- Kui te kasutate Protopicut pärast vannis või duši all käimist, veenduge enne, et nahk on täiesti kuiv.

Täiskasvanud (16-aastased ja vanemad)

Täiskasvanud patsientidele (16-aastased ja vanemad) on saadaval kaks erineva tugevusega Protopicu preparaati (Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv). Teie arst otsustab, milline tugevus on teile parim.

Tavaliselt alustatakse ravi Protopic 0,1% salviga kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul kuni kolm nädalat, kuni ekseemi on kadumiseni. Sõltuvalt teie ekseemi vastusest otsustab teie arst, kas on võimalik vähendada manustamise sagedust või kasutada nõrgemat Protopic 0,03% salvi.

Ravige igat haigestunud nahapiirkonda, kuni ekseem on kadunud. Paranemine ilmneb tavaliselt nädala jooksul. Kui kahe nädalase ravi järel ei ole paranemise märke, pöörduge oma arsti poole teiste ravivõimaluste arutamiseks.

Teie arst võib teil paluda jätkata Protopic 0,1% salvi kasutamist kaks korda nädalas pärast seda, kui teie atoopilise dermatiidi nahanähud on kadunud või peaaegu kadunud. Protopic 0,1% salvi määratakse üks kord päevas kahel päeval nädalas (näiteks igal esmaspäeval ja neljapäeval) nahapiirkonnale, kus esineb sageli atoopilise dermatiidi ägenemisi. Protopicu manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe.

Sümptomite taastekkel tuleb alustada ravi Protopicuga kaks korda ööpäevas, nagu kirjeldatud ülalpool, või pidada ravi suhtes nõu oma arstiga.

Kui te neelate salvi kogemata alla

Kui te neelate salvi kogemata alla, pöörduge nii ruttu kui võimalik oma arsti poole. Ärge püüdke esile kutsuda oksendamist.

Kui te unustate Protopicut kasutada

Kui te unustate salvi õigel ajal manustada, tehke seda kohe, kui see teile meenub, ja siis jätkake nagu varem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- põletustunne ja sügelus

Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja üldiselt mööduvad nädala jooksul Protopicu kasutamise jätkamisel.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punetus
- soojustunne
- valu
- suurenenud nahatundlikkus (eriti kuumale ja külmale)
- torkimistunne nahal
- lööve
- paikne nahapõletik sõltumata konkreetsest tekkepõhjusest, sh: põletikulised või nakatunud karvanääpsud, herpesviiruse nakkused (nt külma villid, üldine Herpes simplex'i nakkus)

- alkoholi joomise järel tekib sageli näoõhetus ja nahaärritus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- akne

Täiskasvanutel on kirjeldatud manustamiskoha nakkusi kaks korda nädalas toimuva ravi tulemusel.

Turustamisjärgselt on esinenud roosvistrik (näopunetus), roosvistrikusarnase nahapõletiku, lentiigo (lamedate pruunide laikude esinemine nahal), manustamiskoha turse ja silma herpesinfektsioonide juhte.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Protopicut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast „EXP:“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Protopic sisaldab

- Toimeaine on takroliimusmonohüdraat.
Üks gramm Protopic 0,1% salvi sisaldab 1,0 mg takroliimust (takroliimusmonohüdraadina).
- Abiained on valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin, butüülhüdrosütolueen (E321) ja all-*rac*- α -tokoferool.

Kuidas Protopic välja näeb ja pakendi sisu

Protopic on valge kuni kergelt kollakas salv. See on müügil tuubides, mis sisaldavad 10, 30 või 60 grammi salvi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Protopic on saadaval kahes tugevuses (Protopic 0,03% ja Protopic 0,1% salv).

Müügiloa hoidja

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Taani

Tootja

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Iirimaa

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12

Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S

Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB

Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH

Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO

Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd

Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.

Tel: +39 06 52625500

Lietuva

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Malta

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Nederland

LEO Pharma B.V.

Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS

Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH

Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.

Tel: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.

Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy

Puh./Tel: +358 20 721 8440

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet takroliimuse (paiksed ravimvormid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid olulise süsteemse imendumise riski kohta, mis tuleneb kirjanduses esinevatest juhtumitest, kui ravimit kasutatakse väljaspool näidustust gangrenoosse püodermia raviks, jõudis PRAC järeldusele, et lokaalselt manustatavat takroliimust sisaldavate toodete tooteinfot tuleb muuta, et lisada gangrenoosne püodermia nende haiguste loetellu, mille puhul ei soovitata takroliimuse salvi kasutada.

Pärast PRACi soovitusel läbivaatamist nõustub CHMP PRACi üldiste järelduste ja soovitusel põhjendustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Takroliimuse (paiksed ravimvormid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et takroliimust (paiksed ravimvormid) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

CHMP soovib muuta müügiloo tingimusi.