

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,03% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Protopic 0,03% unguento contiene 0,3 mg di tacrolimus come tacrolimus monoidrato (0,03%).

Eccipiente con effetti noti

Idrossitoluene butilato (E321) 15 microgrammi/g unguento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

Unguento bianco tendente leggermente al giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Protopic 0,03% unguento è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni d'età.

Trattamento delle riacutizzazioni

Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

Popolazione pediatrica (di età uguale o superiore a 2 anni)

Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini che non hanno risposto alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

Trattamento di mantenimento

Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento degli intervalli liberi da esacerbazioni in pazienti con riacutizzazioni molto frequenti (4 o più volte l'anno) che abbiano manifestato una risposta iniziale a un trattamento della durata massima di 6 settimane con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Protopic deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Protopic è disponibile in due dosaggi, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento.

Posologia

Trattamento delle riacutizzazioni

Protopic può essere utilizzato per il trattamento a breve termine e per il trattamento intermittente a lungo termine. Il trattamento a lungo termine non deve essere continuo.

Il trattamento con Protopic deve iniziare alla prima comparsa dei segni e dei sintomi. Ciascuna zona della cute affetta deve essere trattata con Protopic fino a che le lesioni siano scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve. Successivamente, i pazienti sono considerati idonei al trattamento di mantenimento (vedere sotto). Ai primi segni di ripresa (riacutizzazione) dei sintomi della malattia, il trattamento deve essere ripristinato.

Uso negli adulti e negli adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Il trattamento deve iniziare con Protopic 0,1% due volte al giorno e deve continuare fino alla scomparsa della lesione. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo consentono, è opportuno tentare di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopic 0,03% unguento.

Generalmente si osserva un miglioramento entro una settimana dall'inizio del trattamento. Se dopo due settimane di trattamento non si riscontrano segni di miglioramento, si dovranno considerare altre opzioni di trattamento.

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile per questa fascia di pazienti non ha indicato la necessità di modificare il dosaggio.

Popolazione pediatrica

I bambini (di età uguale o superiore ai 2 anni) devono utilizzare la concentrazione più bassa: Protopic 0,03% unguento.

Il trattamento deve iniziare due volte al giorno per un periodo massimo di tre settimane.

Successivamente la frequenza delle applicazioni deve essere ridotta ad una volta al giorno fino alla scomparsa della lesione (vedere paragrafo 4.4).

Protopic unguento non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 2 anni fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

Trattamento di mantenimento

I pazienti che rispondono fino a 6 settimane di trattamento con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve) sono idonei al trattamento di mantenimento.

Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

I pazienti adulti devono usare Protopic 0,1% unguento.

Protopic unguento deve essere applicato una volta al giorno due volte alla settimana (ad esempio, lunedì e giovedì) sulle zone di solito colpite dalla dermatite atopica per prevenire le riacutizzazioni. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione del trattamento con Protopic.

Dopo 12 mesi di trattamento, il medico deve rivalutare la condizione dei pazienti per decidere se continuare il trattamento di mantenimento, in assenza di dati sulla sicurezza del trattamento di mantenimento oltre i 12 mesi.

Qualora si presentino nuovamente segni di riacutizzazione, dovrà essere ripristinato il trattamento due volte al giorno (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

Popolazione pediatrica

I bambini (di età uguale o superiore ai 2 anni) devono utilizzare la concentrazione più bassa: Protopic 0,03% unguento.

Protopic unguento deve essere applicato una volta al giorno due volte alla settimana (ad esempio, lunedì e giovedì) sulle zone di solito colpite dalla dermatite atopica per prevenire la progressione a

riacutizzazione. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione del trattamento con Protopic.

La valutazione delle condizioni del bambino dopo 12 mesi di trattamento deve includere la sospensione del trattamento per accertare la necessità di continuare tale regime e per valutare il decorso della malattia.

Protopic unguento non deve essere usato in bambini al di sotto dei 2 anni di età finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Modo di somministrazione

Si deve applicare un sottile strato di Protopic unguento sulle zone affette o di solito affette della cute. Protopic unguento può essere applicato su tutte le parti del corpo, compresi il viso, il collo e le zone soggette a flessione, ad eccezione delle membrane mucose. Protopic unguento non deve essere applicato con bendaggi occlusivi in quanto non sono stati condotti studi su questo modo di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai macrolidi in generale o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante l'uso di Protopic unguento deve essere ridotta l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e deve essere evitato l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium e la terapia con UVB o UVA in combinazione con psoraleni (PUVA) (vedere paragrafo 5.3). Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato. Protopic unguento non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne. Lo sviluppo all'interno dell'area trattata di un qualsiasi cambiamento che non sia l'eczema già esistente deve essere rivisto dal medico.

Non è raccomandato l'uso di tacrolimus unguento in pazienti con difetti della barriera cutanea come la sindrome di Netherton, l'ittiosi lamellare, l'eritroderma generalizzato, pioderma gangrenoso o la malattia da Trapianto Contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease) cutanea. Queste condizioni della pelle possono aumentare l'assorbimento sistematico di tacrolimus. Sono stati riportati casi di aumentati livelli ematici di tacrolimus in presenza di suddette condizioni nel post-marketing. Protopic non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti sottoposti a terapie che causano immunosoppressione.

E' necessario prestare attenzione se si applica Protopic in pazienti con un interessamento cutaneo esteso per un lungo periodo di tempo, in particolar modo nei bambini (vedere paragrafo 4.2). I pazienti, in particolare i pazienti pediatrici, devono essere continuamente rivalutati durante il trattamento con Protopic per valutare la risposta al trattamento e se è necessario continuare lo stesso. Nei pazienti pediatrici, dopo 12 mesi tale rivalutazione deve includere la sospensione del trattamento con Protopic (vedere paragrafo 4.2). L'effetto del trattamento con Protopic unguento sullo sviluppo del sistema immunitario dei bambini al di sotto dei 2 anni non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.1).

Protopic contiene il principio attivo tacrolimus, un inibitore della calcineurina. Nei pazienti trapiantati la prolungata esposizione sistemica a una intensa immunosoppressione dopo somministrazione sistemica di inibitori della calcineurina è stata associata a un aumentato rischio di sviluppo di linfomi e di neoplasie maligne della cute. I pazienti con dermatite atopica trattati con Protopic non hanno mostrato concentrazioni sistemiche significative di tacrolimus e il ruolo dell'immunosoppressione locale non è noto.

Basandosi sui risultati degli studi a lungo termine e sulla esperienza, non è stata confermata una correlazione tra il trattamento con Protopic unguento e lo sviluppo di neoplasie maligne, ma non è possibile trarre conclusioni definitive. A seguito della valutazione del medico, se le condizioni cliniche

lo consentono, si raccomanda di ridurre la frequenza delle applicazioni e utilizzare il dosaggio inferiore di tacrolimus unguento per il più breve tempo possibile necessario (vedere paragrafo 4.2).

Le linfoadenopatie riportate negli studi clinici erano poco comuni (0,8%). La maggior parte di questi casi era correlata ad infezioni (cute, tratto respiratorio, denti) e si era risolta con un'appropriata terapia antibiotica. Le linfoadenopatie presenti al momento di cominciare la terapia devono essere valutate e tenute sotto osservazione. In casi di linfoadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfoadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopic. I pazienti che sviluppano linfoadenopatie durante il trattamento devono essere controllati per assicurare che le linfoadenopatie si risolvano.

I pazienti con dermatite atopica sono predisposti a infezioni superficiali della cute. Protopic unguento non è stato valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento di dermatiti atopiche infette. Prima di iniziare il trattamento con Protopic unguento, le zone infette devono essere trattate. Il trattamento con Protopic è associato con un aumento del rischio di follicolite e di infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes labiale], eruzione varicelliforme di Kaposi) (vedere paragrafo 4.8). In presenza di queste infezioni, deve essere valutato il rapporto tra rischio e beneficio associato con l'uso di Protopic.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopic unguento. L'utilizzo contemporaneo di altri preparati per uso topico non è stato studiato. Non ci sono esperienze sull'uso concomitante di steroidi sistemici o di agenti immunosoppressivi.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e con membrane mucose. Se dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, si dovrà ripulire la zona con cura e/oppure sciacquarla con acqua.

Non è stato studiato l'uso di Protopic unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. Non è raccomandato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, i pazienti si devono lavare le mani dopo l'applicazione, a meno che le mani non rientrino anch'esse nell'area da trattare.

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato nel fegato e sebbene le concentrazioni ematiche a seguito di terapia topica siano basse, l'unguento deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Avvertenze eccipienti

Protopic unguento contiene idrossitoluene butilato (E321) come eccipiente, che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione di farmaci per uso topico con tacrolimus unguento.

Tacrolimus non viene metabolizzato nella cute umana; ciò indica che non sussistono interazioni percutanee potenziali, che possono interessare il metabolismo dello stesso tacrolimus.

Tacrolimus, quando disponibile per via sistemica, viene metabolizzato dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4). L'esposizione sistemica a seguito dell'applicazione topica dell'unguento di tacrolimus è bassa (< 1,0 ng/ml) ed è improbabile che sia influenzata dall'uso concomitante di sostanze note per essere inibitori di CYP3A4. Tuttavia, la possibilità di interazioni non può essere esclusa e la concomitante somministrazione sistemica di noti inibitori del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, itraconazolo, chetoconazolo e diltiazem) nei pazienti con patologia diffusa e/o malattia eritrodermica deve essere fatta con cautela.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di interazione con il vaccino proteina-coniugato contro il sottogruppo C della *Neisseria meningitidis* in bambini di età compresa fra i 2 e gli 11 anni. Non si sono riscontrati effetti sulla risposta immediata al vaccino, sulla generazione della memoria immunitaria né sull'immunità cellulo-mediata e umorale (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tacrolimus unguento in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Protopic unguento non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, tacrolimus viene escreto nel latte materno. Benché i dati clinici abbiano evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione di tacrolimus unguento sia minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo di trattamento con Protopic unguento.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Protopic unguento non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, circa il 50% dei pazienti ha riscontrato, quale reazione avversa, un qualche tipo di irritazione cutanea nella zona di applicazione. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni, solitamente di gravità da lieve a moderata e con tendenza a risolversi entro una settimana dall'inizio del trattamento. Un'altra comune reazione avversa di irritazione cutanea è l'eritema. Sono stati anche comunemente osservati, nella zona di applicazione, sensazione di calore, dolore, parestesia ed esantema. Comune è l'intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazioni della cute dopo il consumo di bevande alcoliche).

Il rischio di follicoliti, acne e infezioni virali da herpes può aumentare.

Reazioni avverse con sospetta relazione al trattamento sono elencate di seguito e suddivise come classificazione per organi e sistemi. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione cutanea locale, indipendentemente da un'eziologia specifica, compresa, ma non limitata a: Eczema herpeticum, Follicolite, Herpes simplex, Infezione da Herpes virus, Eruzione varicelliforme di Kaposi*		Infezione oftalmica causata da Herpes*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Intolleranza all'alcool (vampate al viso o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)		
Patologie del sistema nervoso		Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Acne*	Rosacea* Lentigo*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore nella sede di applicazione Prurito nella sede di applicazione	Calore al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, dolore al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione, parestesia al sito di applicazione, rash al sito di applicazione		Edema al sito di applicazione*
Esami diagnostici				Aumento dei livelli del farmaco* (vedere paragrafo 4.4)

*Le reazioni avverse sono state riportate durante l'attività di sorveglianza postmarketing.

Trattamento di mantenimento

In uno studio sul trattamento di mantenimento (trattamento 2 volte alla settimana) in adulti e bambini con dermatite atopica moderata e grave, è stato rilevato che i seguenti eventi avversi si sono manifestati più frequentemente rispetto al gruppo controllo: impetigine al sito di applicazione (7,7% nei bambini) e infezioni al sito di applicazione (6,4% nei bambini e 6,3% negli adulti).

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono simili a quelli riportati per gli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nell'applicazione topica è improbabile.

In caso di ingestione, possono essere richieste misure di supporto generiche, fra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico. A causa della natura del veicolo dell'unguento, si sconsigliano l'induzione del vomito e la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi, codice ATC: D11AH01

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di tacrolimus nella dermatite atopica non è completamente conosciuto. Mentre sono stati osservati i seguenti meccanismi d'azione, il loro significato clinico nella dermatite atopica non è conosciuto.

Attraverso il suo legame con una immunofillina citoplasmatica specifica (FKBP12), tacrolimus inibisce le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, prevenendo così la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine quali GM-CSF, TNF- α e IFN- γ . *In vitro*, nelle cellule del Langerhans isolate dalla cute umana sana, tacrolimus riduce l'attività stimolante verso le cellule T. Tacrolimus ha dimostrato di inibire il rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti cutanei, basofili ed eosinofili.

Negli animali, tacrolimus unguento ha soppresso le reazioni infiammatorie in modelli di dermatite sperimentale e spontanea, simili alla dermatite atopica umana. Tacrolimus unguento non ha ridotto lo spessore cutaneo e non ha causato atrofia cutanea negli animali.

Nei pazienti con dermatite atopica, il miglioramento delle lesioni della cute durante il trattamento con tacrolimus unguento è associato ad una ridotta espressione dei recettori Fc sulle cellule del Langerhans e ad una riduzione della loro attività iperstimolatoria verso le cellule T. Tacrolimus unguento non ha nessun effetto sulla sintesi del collagene nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Protopic sono state valutate in più di 18.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei sei studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento 0,1% è stato applicato due volte al giorno ad adulti con dermatite atopica da moderata a grave ed è stato confrontato con un trattamento basato su un corticosteroide topico (idrocortisone butirrato 0,1% su tronco e arti, idrocortisone acetato 1% su viso e collo). L'obiettivo primario era il grado di risposta dopo tre mesi, definito come la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento di almeno il 60% nel mEASI (Indice modificato di severità e area dell'eczema) al terzo mese rispetto al basale. Il grado di risposta nel gruppo trattato con tacrolimus 0,1% (71,6%) è stato significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con corticosteroide topico (50,8%; p<0,001; Tabella 1). Il grado di risposta dopo 6 mesi è risultato confrontabile ai risultati ottenuti dopo 3 mesi.

Tabella 1: Efficacia a 3 mesi

	Trattamento con corticosteroide topico§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Grado di risposta pari a un miglioramento $\geq 60\%$ nel mEASI (obiettivo primario)§§	50,8%	71,6%
Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico	28,5%	47,7%

§ trattamento con corticosteroide topico = idrocortisone butirrato 0,1% sul tronco e sulle estremità, idrocortisone acetato 1% sul viso e sul collo

§§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. Bruciore della cute, herpes simplex, intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche), sensazione di formicolio, iperestesia, acne e dermatiti fungine si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con tacrolimus. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in entrambi i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

Nel secondo studio, bambini di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica da moderata a grave sono stati trattati, due volte al giorno per tre settimane, con tacrolimus unguento 0,03%, tacrolimus unguento 0,1% o idrocortisone acetato unguento 1%. L'obiettivo primario, nel corso dello studio, era il valore medio dell'AUC (area sotto la curva) come percentuale del punteggio mEASI rispetto alla valutazione basale. I risultati di questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato hanno dimostrato che tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, è significativamente più efficace ($p<0,001$ per entrambi) di idrocortisone acetato unguento 1% (Tabella 2).

Tabella 2: Efficacia alla terza settimana

	Idrocortisone acetato 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediana del mEASI come percentuale dell'AUC media al basale (obiettivo primario)§	64,0%	44,8%	39,8%
Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valori più bassi = maggiore miglioramento

L'incidenza del bruciore cutaneo locale è stata più alta nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo in trattamento con idrocortisone. Il prurito è diminuito nel tempo nei gruppi con tacrolimus ma non nel gruppo con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

L'obiettivo del terzo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato era la valutazione dell'efficacia e sicurezza di tacrolimus unguento 0,03% applicato una o due volte al giorno in confronto all'applicazione due volte al giorno di idrocortisone acetato unguento 1% in bambini con dermatite atopica da moderata a grave. La durata del trattamento era superiore a tre settimane.

Tabella 3: Efficacia alla terza settimana

	Idrocortisone acetato 1% Due volte al giorno (N=207)	Tacrolimus 0,03% Una volta al giorno (N=207)	Tacrolimus 0,03% Due volte al giorno (N=210)
Mediana dell'mEASI come diminuzione percentuale (obiettivo primario)§	47,2%	70,0%	78,7%
Miglioramento \geq 90% nella valutazione globale del medico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valori più alti = maggiore miglioramento

L’obiettivo primario era definito come il decremento percentuale del mEASI dal basale alla fine del trattamento. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato con tacrolimus unguento 0,03% una o due volte al giorno rispetto a idrocortisone acetato unguento due volte al giorno ($p<0,001$ per entrambi). Il trattamento con tacrolimus unguento 0,03% due volte al giorno è risultato più efficace dell’applicazione una volta al giorno (Tabella 3). L’incidenza di bruciore cutaneo locale è stata superiore nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo trattato con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

Nel quarto studio, in aperto, di lunga durata per la valutazione della sicurezza, approssimativamente 800 pazienti (età ≥ 2 anni) hanno ricevuto tacrolimus unguento 0,1% per periodi fino a quattro anni, in modo intermittente o continuato, con 300 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno tre anni e 79 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 42 mesi. In base alla variazione rispetto al basale del punteggio EASI e dell’area corporea affetta, i pazienti, indipendentemente dall’età, hanno mostrato un miglioramento della loro dermatite atopica a tutte le rilevazioni temporali successive. Inoltre, non si è evidenziata perdita di efficacia per tutta la durata dello studio clinico. L’incidenza globale degli eventi avversi ha mostrato tendenza a decrescere al progredire dello studio per tutti i pazienti indipendentemente dall’età. I tre più comuni eventi avversi riportati sono stati sintomi simil-inflenziali (sindrome da raffreddamento, raffreddore, influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori, ecc.), prurito e bruciore cutaneo. In questo studio di lunga durata non sono stati osservati eventi avversi non riportati in studi di breve durata e/o osservati negli studi precedenti.

L’efficacia e la sicurezza di tacrolimus unguento nel trattamento di mantenimento della dermatite atopica da lieve a grave sono stati valutati in 524 pazienti in due studi clinici multicentrici di Fase III dal disegno simile, rispettivamente nei pazienti adulti (≥ 16 anni) e nei pazienti pediatrici (2-15 anni). In entrambi gli studi, i pazienti con patologia in atto sono stati sottoposti a un periodo di trattamento in aperto (Open-Label Period, OLP) durante il quale sono state trattate, per un massimo di 6 settimane, le lesioni affette con tacrolimus unguento due volte al giorno finché il miglioramento ha raggiunto un punteggio prefissato (Punteggio Globale dello Sperimentatore, Investigator’s Global Assessment – IGA ≤ 2 , cioè lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve). In seguito, i pazienti hanno iniziato un periodo di controllo della malattia in doppio cieco (Double-blind Control Period, DCP) per 12 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tacrolimus unguento (0,1% per gli adulti, 0,03% per i bambini) o veicolo, una volta al giorno due volte la settimana, il lunedì e il giovedì. Al verificarsi di una riacutizzazione della malattia, i pazienti erano trattati in aperto con tacrolimus unguento due volte al giorno fino a un massimo di 6 settimane finché il punteggio IGA non fosse ritornato pari a ≤ 2 .

L’obiettivo primario in entrambi gli studi era valutare il numero di esacerbazioni della malattia che richiedevano un “sostanziale intervento terapeutico” durante il periodo DCP, definite come una esacerbazione con un IGA di 3-5 (cioè grado di malattia moderato, grave e molto grave) durante il primo giorno di riacutizzazione, e che richiedesse più di 7 giorni di trattamento. Entrambi gli studi hanno mostrato un significativo beneficio con il trattamento due volte alla settimana con tacrolimus unguento rispetto agli obiettivi chiave primari e secondari in un periodo di 12 mesi, in una popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da lieve a grave. In una sottoanalisi di popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave queste differenze sono rimaste

statisticamente significative (Tabella 4). In questi studi non è stato osservato nessun evento avverso non riportato precedentemente.

Tabella 4: Efficacia (sottopopolazione da moderata a grave)

	Adulti, ≥16 anni		Bambini, 2-15 anni	
	Tacrolimus 0,1% Due volte alla settimana (N=80)	Veicolo Due volte alla settimana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Due volte alla settimana (N=78)	Veicolo Due volte alla settimana (N=75)
Valore mediano del numero di DE richiedenti interventi sostanziali, corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza DE che necessitano di interventi sostanziali)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Valore mediano del tempo alla prima DE che richiede interventi sostanziali	142 giorni	15 giorni	217 giorni	36 giorni
Valore mediano del numero di DE corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza alcun periodo di DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Valore mediano del tempo alla prima DE	123 giorni	14 giorni	146 giorni	17 giorni
Percentuale media (DS) di giorni di trattamento della riacutizzazione di DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: esacerbazione della malattia (Disease Exacerbation)

P<0,001 a favore di tacrolimus unguento 0,1% (adulti) e 0,03% (bambini) per gli obiettivi chiave (endpoint) primari e secondari.

E' stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 7 mesi a gruppi paralleli di pazienti pediatrici (2-11 anni) affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In un braccio i pazienti sono stati trattati con Protopic 0,03% unguento (n=121) due volte al giorno per 3 settimane e successivamente una volta al giorno fino alla scomparsa delle lesioni. Nel braccio di controllo i pazienti sono stati trattati con idrocortisone acetato 1% unguento (HA) per testa e collo e idrocortisone butirato 0,1% unguento per tronco e arti (n=111) due volte al giorno per 2 settimane e successivamente con HA due volte al giorno su tutte le zone affette. Durante questo periodo tutti i pazienti e i soggetti di controllo (n=44) ricevevano una immunizzazione primaria e un richiamo con un vaccino proteina-coniugato contro il sottogruppo C della *Neisseria meningitidis*.

L'obiettivo primario dello studio era il tasso di risposta alla vaccinazione, definito quale percentuale di pazienti con un titolo anticorporale battericida sierico (SBA) ≥ 8 alla visita della settimana 5. L'analisi del tasso di risposta alla settimana 5 ha mostrato un'equivalenza fra i gruppi di trattamento (idrocortisone 98,3%, tacrolimus unguento 95,4%; 7-11 anni: 100% in entrambi i bracci). I risultati nel gruppo di controllo erano simili.

La risposta primaria alla vaccinazione non risultava influenzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di tacrolimus nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica sono minime e, quando misurabili, transitorie.

Assorbimento

Dati provenienti da volontari sani, indicano che l'esposizione sistemica a tacrolimus, conseguente all'applicazione topica singola o ripetuta di tacrolimus unguento, è scarsa o nulla.

Nei pazienti trapiantati le concentrazioni minime per l'immunosoppressione sistemica con tacrolimus orale sono pari a 5 - 20 ng/mL. La maggior parte dei pazienti (adulti e bambini) trattati per dermatite atopica con una o più applicazioni di unguento di tacrolimus (0,03 - 0,1%) e dei neonati a partire dai 5 mesi di età, trattati con tacrolimus unguento (0,03%) presentavano concentrazioni ematiche <1,0 ng/mL. I casi in cui la concentrazione ematica era superiore a 1,0 ng/mL erano di natura transitoria. L'esposizione sistemica aumenta con l'aumentare delle aree trattate. Tuttavia, sia la quantità che la velocità di assorbimento topico di tacrolimus decrescono con la riparazione della cute. Sia negli adulti che nei bambini con una media del 50% di superficie corporea trattata, l'esposizione sistemica (cioè AUC) di tacrolimus da Protopic unguento è approssimativamente 30 volte minore di quella vista con un dosaggio orale immunosoppressivo in pazienti trapiantati di fegato o di rene. La più bassa concentrazione ematica di tacrolimus con la quale l'effetto sistemico può essere osservato non è nota.

Non c'è stata evidenza di accumulo sistemico di tacrolimus in pazienti (adulti e bambini) trattati per lunghi periodi (fino ad un anno) con tacrolimus unguento.

Distribuzione

A causa della bassa esposizione sistemica di tacrolimus unguento, l'elevato legame di tacrolimus (>98,8%) con le proteine del plasma non è considerato clinicamente rilevante.

A seguito di applicazioni topiche di tacrolimus unguento, tacrolimus è selettivamente rilasciato sulla cute con una minima diffusione nella circolazione sistemica.

Biotrasformazione

Non è stato rilevato metabolismo di tacrolimus da parte della cute umana. Tacrolimus disponibile per via sistemica è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

Eliminazione

Nella somministrazione endovenosa, tacrolimus è risultato un farmaco a lenta velocità di eliminazione. La clearance corporea media è circa 2,25 l/h. L'eliminazione epatica di tacrolimus disponibile per via sistemica può essere ridotta nei soggetti con grave insufficienza epatica, o nei soggetti che sono trattati in concomitanza con farmaci che sono potenti inibitori di CYP3A4.

A seguito di ripetute applicazioni locali dell'unguento l'emivita media di tacrolimus è stata stimata essere di 75 ore negli adulti e 65 ore nei bambini.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tacrolimus dopo applicazione topica è simile a quella riportata nell'adulto, con esposizione sistemica minima e assenza di prove di accumulo (vedere sopra).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità dopo trattamenti ripetuti e tollerabilità locale

L'applicazione topica ripetuta di tacrolimus unguento, oppure del suo veicolo, nei ratti, conigli e porcellini nani è risultata essere associata a lievi variazioni della cute, quali eritema, edema e papule. Nei ratti il trattamento topico di lunga durata con tacrolimus ha portato ad uno stato di tossicità sistemica, che ha comportato alterazioni a carico di reni, pancreas, occhi e sistema nervoso. Le variazioni sono dovute all'elevata esposizione dei roditori, risultante dall'elevato assorbimento transdermico di tacrolimus. L'unica variazione di natura sistemica osservata nei porcellini nani, per elevate concentrazioni di unguento (3%), è stata un aumento del peso corporeo leggermente inferiore nelle femmine.

I conigli si sono dimostrati particolarmente sensibili alla somministrazione di tacrolimus per via endovenosa, in quanto hanno manifestato effetti cardiotossici reversibili.

Mutagenicità

I test *in vitro* ed *in vivo* non hanno indicato un potenziale di genotossicità di tacrolimus.

Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità sistemica nei topi (18 mesi) e nei ratti (24 mesi) non hanno evidenziato l'esistenza di potenziali carcinogenici di tacrolimus.

Nello studio di carcinogenicità dermica, della durata di 24 mesi, eseguito sui topi con l'applicazione di unguento allo 0,1%, non si sono manifestati tumori della cute. Nel corso dello stesso studio, è stata osservata un'accresciuta incidenza del linfoma, associata a una elevata esposizione sistemica.

Nell'ambito di uno studio sulla fotocarcinogenicità, topi albini glabri sono stati trattati cronicamente con tacrolimus unguento e radiazioni UV. Gli animali trattati con tacrolimus unguento avevano mostrato una riduzione statisticamente significativa nel tempo di sviluppo di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose) e nell'incremento del numero di tumori. Questo effetto si è verificato a concentrazioni più elevate dello 0,3% e dell'1%. La rilevanza per l'uomo attualmente non è nota. Non è chiaro se l'effetto di tacrolimus sia dovuto a un'immunosoppressione sistemica o a un effetto locale. Non è possibile escludere completamente un rischio per gli esseri umani dal momento che il potenziale di immuno-suppressione locale nell'uso a lungo termine di tacrolimus unguento è sconosciuto.

Tossicità della riproduzione

Tossicità embrio/fetale è stata osservata nei ratti e nei conigli, ma soltanto a dosi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle madri. Ridotta funzionalità spermatica era stata rilevata nei ratti maschi ad alte dosi sottocutanee di tacrolimus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaselina bianca
Paraffina liquida
Carbonato di propilene
Cera d'api bianca
Paraffina solida
Idrossitoluene butilato (E321)
All-*rac*- α -tocoferolo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo laminato con rivestimento interno di polietilene a bassa densità, chiuso con tappo a vite in polipropilene bianco.

Confezioni da 10 g, 30 g e 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/201/001 Protopic 0,03%
EU/1/02/201/002 Protopic 0,03%
EU/1/02/201/005 Protopic 0,03%

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,1% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Protopic 0,1% unguento contiene 1,0 mg di tacrolimus come tacrolimus monoidrato (0,1%).

Eccipiente con effetti noti

Idrossitoluene butilato (E321) 15 microgrammi/g unguento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

Unguento bianco tendente leggermente al giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Protopic 0,1% unguento è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Trattamento delle riacutizzazioni

Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

Trattamento di mantenimento

Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento degli intervalli liberi da esacerbazioni in pazienti con riacutizzazioni molto frequenti (4 o più volte l'anno) che abbiano manifestato una risposta iniziale a un trattamento della durata massima di 6 settimane con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Protopic deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Protopic è disponibile in due dosaggi, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento.

Posologia

Trattamento delle riacutizzazioni

Protopic può essere utilizzato per il trattamento a breve termine e per il trattamento intermittente a lungo termine. Il trattamento a lungo termine non deve essere continuo.

Il trattamento con Protopic deve iniziare alla prima comparsa dei segni e dei sintomi. Ciascuna zona della cute affetta deve essere trattata con Protopic fino a che le lesioni siano scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve. Successivamente, i pazienti sono considerati idonei al trattamento

di mantenimento (vedere sotto). Ai primi segni di ripresa (riacutizzazione) dei sintomi della malattia, il trattamento deve essere ripristinato.

Uso negli adulti e negli adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Il trattamento deve iniziare con Protopic 0,1% due volte al giorno e deve continuare fino alla scomparsa della lesione. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo consentono, è opportuno tentare di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopic 0,03% unguento.

Generalmente si osserva un miglioramento entro una settimana dall'inizio del trattamento. Se dopo due settimane di trattamento non si riscontrano segni di miglioramento, si dovranno considerare altre opzioni di trattamento.

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile per questa fascia di pazienti non ha indicato la necessità di modificare il dosaggio.

Popolazione pediatrica

I bambini in età compresa fra i 2 e i 16 anni devono utilizzare solo Protopic 0,03% unguento. Protopic unguento non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 2 anni fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

Trattamento di mantenimento

I pazienti che rispondono fino a 6 settimane di trattamento con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve) sono idonei al trattamento di mantenimento.

Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

I pazienti adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni) devono usare Protopic 0,1% unguento. Protopic unguento deve essere applicato una volta al giorno due volte alla settimana (ad esempio, lunedì e giovedì) sulle zone di solito colpite dalla dermatite atopica per prevenire le riacutizzazioni. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione del trattamento con Protopic.

Dopo 12 mesi di trattamento, il medico deve rivalutare la condizione dei pazienti per decidere se continuare il trattamento di mantenimento, in assenza di dati sulla sicurezza del trattamento di mantenimento oltre i 12 mesi.

Qualora si presentino nuovamente segni di riacutizzazione, dovrà essere ripristinato il trattamento due volte al giorno (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

Popolazione pediatrica

I bambini in età compresa fra i 2 e i 16 anni devono utilizzare solo Protopic 0,03% unguento. Protopic unguento non deve essere usato in bambini al di sotto dei 2 anni di età finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Modo di somministrazione

Si deve applicare un sottile strato di Protopic unguento sulle zone affette o di solito affette della cute. Protopic unguento può essere applicato su tutte le parti del corpo, compresi il viso, il collo e le zone soggette a flessione, ad eccezione delle membrane mucose. Protopic unguento non deve essere applicato con bendaggi occlusivi in quanto non sono stati condotti studi su questo modo di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai macrolidi in generale o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante l'uso di Protopic unguento deve essere ridotta l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e deve essere evitato l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium e la terapia con UVB o UVA in combinazione con psoraleni (PUVA) (vedere paragrafo 5.3). Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato. Protopic unguento non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne. Lo sviluppo all'interno dell'area trattata di un qualsiasi cambiamento che non sia l'eczema già esistente deve essere rivisto dal medico.

Non è raccomandato l'uso di tacrolimus unguento in pazienti con difetti della barriera cutanea come la sindrome di Netherton, l'ittiosi lamellare, l'eritroderma generalizzato, pioderma gangrenoso o la malattia da Trapianto Contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease) cutanea. Queste condizioni della pelle possono aumentare l'assorbimento sistemico di tacrolimus. Sono stati riportati casi di aumentati livelli ematici di tacrolimus in presenza di suddette condizioni nel post-marketing. Protopic non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti sottoposti a terapie che causano immunosoppressione.

E' necessario prestare attenzione se si applica Protopic in pazienti con un interessamento cutaneo esteso per un lungo periodo di tempo, in particolar modo nei bambini (vedere paragrafo 4.2). I pazienti, in particolare i pazienti pediatrici, devono essere continuamente rivalutati durante il trattamento con Protopic per valutare la risposta al trattamento e se è necessario continuare lo stesso. Nei pazienti pediatrici, dopo 12 mesi tale rivalutazione deve includere la sospensione del trattamento con Protopic (vedere paragrafo 4.2).

Protopic contiene il principio attivo tacrolimus, un inibitore della calcineurina. Nei pazienti trapiantati la prolungata esposizione sistemica a una intensa immunosoppressione dopo somministrazione sistemica di inibitori della calcineurina è stata associata a un aumentato rischio di sviluppo di linfomi e di neoplasie maligne della cute. I pazienti con dermatite atopica trattati con Protopic non hanno mostrato concentrazioni sistemiche significative di tacrolimus e il ruolo dell'immunosoppressione locale non è noto.

Basandosi sui risultati degli studi a lungo termine e sulla esperienza, non è stata confermata una correlazione tra il trattamento con Protopic unguento e lo sviluppo di neoplasie maligne, ma non è possibile trarre conclusioni definitive. A seguito della valutazione del medico, se le condizioni cliniche lo consentono, si raccomanda di ridurre la frequenza delle applicazioni e utilizzare il dosaggio inferiore di tacrolimus unguento per il più breve tempo possibile necessario (vedere paragrafo 4.2).

Le linfoadenopatie riportate negli studi clinici erano poco comuni (0,8%). La maggior parte di questi casi era correlata ad infezioni (cute, tratto respiratorio, denti) e si era risolta con un'appropriata terapia antibiotica. Le linfoadenopatie presenti al momento di cominciare la terapia devono essere valutate e tenute sotto osservazione. In casi di linfoadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfoadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopic. I pazienti che sviluppano linfoadenopatie durante il trattamento devono essere controllati per assicurare che le linfoadenopatie si risolvano.

I pazienti con dermatite atopica sono predisposti a infezioni superficiali della cute. Protopic unguento non è stato valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento di dermatiti atopiche infette. Prima di iniziare il trattamento con Protopic unguento, le zone infette devono essere trattate. Il trattamento con Protopic è associato con un aumento del rischio di follicolite e di infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes labiale], eruzione varicelliforme di Kaposi) (vedere paragrafo 4.8). In presenza di queste infezioni, deve essere valutato il rapporto tra rischio e beneficio associato con l'uso di Protopic.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopic unguento. L'utilizzo contemporaneo di altri preparati per uso topico non è stato studiato. Non ci sono esperienze sull'uso concomitante di steroidi sistemicici o di agenti immunosoppressivi.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e con membrane mucose. Se dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, si dovrà ripulire la zona con cura e/oppure sciacquarla con acqua.

Non è stato studiato l'uso di Protopic unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. Non è raccomandato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, i pazienti si devono lavare le mani dopo l'applicazione, a meno che le mani non rientrino anch'esse nell'area da trattare.

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato nel fegato e sebbene le concentrazioni ematiche a seguito di terapia topica siano basse, l'unguento deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Avvertenze eccipienti

Protopic unguento contiene idrossitoluene butilato (E321) come eccipiente, che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione di farmaci per uso topico con tacrolimus unguento.

Tacrolimus non viene metabolizzato nella cute umana; ciò indica che non sussistono interazioni percutanee potenziali, che possono interessare il metabolismo dello stesso tacrolimus.

Tacrolimus, quando disponibile per via sistemica, viene metabolizzato dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4). L'esposizione sistemica a seguito dell'applicazione topica dell'unguento di tacrolimus è bassa (< 1,0 ng/ml) ed è improbabile che sia influenzata dall'uso concomitante di sostanze note per essere inibitori di CYP3A4. Tuttavia, la possibilità di interazioni non può essere esclusa e la concomitante somministrazione sistemica di noti inibitori del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, itraconazolo, chetoconazolo e diltiazem) nei pazienti con patologia diffusa e/o malattia eritrodermica deve essere fatta con cautela.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di interazione con il vaccino proteina-coniugato contro il sottogruppo C della *Neisseria meningitidis* in bambini di età compresa fra i 2 e gli 11 anni. Non si sono riscontrati effetti sulla risposta immediata al vaccino, sulla generazione della memoria immunitaria né sull'immunità cellulo-mediata e umorale (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tacrolimus unguento in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Protopic unguento non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, tacrolimus viene escreto nel latte materno. Benché i dati clinici abbiano evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione di tacrolimus unguento sia minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo di trattamento con Protopic unguento.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Protopic unguento non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici, circa il 50% dei pazienti ha riscontrato, quale reazione avversa, un qualche tipo di irritazione cutanea nella zona di applicazione. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni, solitamente di gravità da lieve a moderata e con tendenza a risolversi entro una settimana dall'inizio del trattamento. Un'altra comune reazione avversa di irritazione cutanea è l'eritema. Sono stati anche comunemente osservati, nella zona di applicazione, sensazione di calore, dolore, parestesia ed esantema. Comune è l'intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazioni della cute dopo il consumo di bevande alcoliche).

Il rischio di follicoliti, acne e infezioni virali da herpes può aumentare.

Reazioni avverse con sospetta relazione al trattamento sono elencate di seguito e suddivise come classificazione per organi e sistemi. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000,$ $< 1/100$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		<p>Infezione cutanea locale, indipendentemente da un'eziologia specifica, compresa, ma non limitata a:</p> <p>Eczema herpeticum, Follicolite, Herpes simplex, Infezione da Herpes virus, Eruzione varicelliforme di Kaposi*</p>		Infezione oftalmica causata da Herpes*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Intolleranza all'alcool (vampate al viso o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)		
Patologie del sistema nervoso		Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)		

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Acne*	Rosacea* Lentigo*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore nella sede di applicazione Prurito nella sede di applicazione	Calore al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, dolore al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione, parestesia al sito di applicazione, rash al sito di applicazione		Edema al sito di applicazione*
Esami diagnostici				Aumento dei livelli del farmaco* (vedere paragrafo 4.4)

*Le reazioni avverse sono state riportate durante l'attività di sorveglianza postmarketing.

Trattamento di mantenimento

In uno studio sul trattamento di mantenimento (trattamento 2 volte alla settimana) in adulti e bambini con dermatite atopica moderata e grave, è stato rilevato che i seguenti eventi avversi si sono manifestati più frequentemente rispetto al gruppo controllo: impetigine al sito di applicazione (7,7% nei bambini) e infezioni al sito di applicazione (6,4% nei bambini e 6,3% negli adulti).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nell'applicazione topica è improbabile.

In caso di ingestione, possono essere richieste misure di supporto generiche, fra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico. A causa della natura del veicolo dell'unguento, si sconsigliano l'induzione del vomito e la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi, codice ATC: D11AH01

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di tacrolimus nella dermatite atopica non è completamente conosciuto. Mentre sono stati osservati i seguenti meccanismi d'azione, il loro significato clinico nella dermatite atopica non è conosciuto.

Attraverso il suo legame con una immunofillina citoplasmatica specifica (FKBP12), tacrolimus inibisce le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, prevenendo così la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine quali GM-CSF, TNF- α e IFN- γ .

In vitro, nelle cellule del Langerhans isolate dalla cute umana sana, tacrolimus riduce l'attività stimolante verso le cellule T. Tacrolimus ha dimostrato di inibire il rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti cutanei, basofili ed eosinofili.

Negli animali, tacrolimus unguento ha soppresso le reazioni infiammatorie in modelli di dermatite sperimentale e spontanea, simili alla dermatite atopica umana. Tacrolimus unguento non ha ridotto lo spessore cutaneo e non ha causato atrofia cutanea negli animali.

Nei pazienti con dermatite atopica, il miglioramento delle lesioni della cute durante il trattamento con tacrolimus unguento è associato ad una ridotta espressione dei recettori Fc sulle cellule del Langerhans e ad una riduzione della loro attività iperstimolatoria verso le cellule T. Tacrolimus unguento non ha nessun effetto sulla sintesi del collagene nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Protopic sono state valutate in più di 18.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei sei studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento 0,1% è stato applicato due volte al giorno ad adulti con dermatite atopica da moderata a grave ed è stato confrontato con un trattamento basato su un corticosteroide topico (idrocortisone butirrato 0,1% su tronco e arti, idrocortisone acetato 1% su viso e collo). L'obiettivo primario era il grado di risposta dopo tre mesi, definito come la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento di almeno il 60% nel mEASI (Indice modificato di severità e area dell'eczema) al terzo mese rispetto al basale. Il grado di risposta nel gruppo trattato con tacrolimus 0,1% (71,6%) è stato significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con corticosteroide topico (50,8%; p<0,001; Tabella 1). Il grado di risposta dopo 6 mesi è risultato confrontabile ai risultati ottenuti dopo 3 mesi.

Tabella 1: Efficacia a 3 mesi

	Trattamento con corticosteroide topico§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Grado di risposta pari a un miglioramento ≥ 60% nel mEASI (obiettivo primario)§§	50,8%	71,6%
Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico	28,5%	47,7%

§ trattamento con corticosteroide topico = idrocortisone butirrato 0,1% sul tronco e sulle estremità, idrocortisone acetato 1% sul viso e sul collo

§§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. Bruciore della cute, herpes simplex, intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche), sensazione di formicolio, iperestesia, acne e dermatiti fungine si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con tacrolimus. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in entrambi i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

Nel secondo studio, bambini di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica da moderata a grave sono stati trattati, due volte al giorno per tre settimane, con tacrolimus unguento 0,03%, tacrolimus unguento 0,1% o idrocortisone acetato unguento 1%. L'obiettivo primario, nel corso dello studio, era il valore medio dell'AUC (area sotto la curva) come percentuale del punteggio mEASI rispetto alla valutazione basale. I risultati di questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato hanno dimostrato che tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, è significativamente più efficace (p<0,001 per entrambi) di idrocortisone acetato unguento 1% (Tabella 2).

Tabella 2: Efficacia alla terza settimana

	Idrocortisone acetato 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediana del mEASI come percentuale dell'AUC media al basale (obiettivo primario)§	64,0%	44,8%	39,8%
Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valori più bassi = maggiore miglioramento

L'incidenza del bruciore cutaneo locale è stata più alta nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo in trattamento con idrocortisone. Il prurito è diminuito nel tempo nei gruppi con tacrolimus ma non nel gruppo con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

L'obiettivo del terzo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato era la valutazione dell'efficacia e sicurezza di tacrolimus unguento 0,03% applicato una o due volte al giorno in confronto all'applicazione due volte al giorno di idrocortisone acetato unguento 1% in bambini con dermatite atopica da moderata a grave. La durata del trattamento era superiore a tre settimane.

Tabella 3: Efficacia alla terza settimana

	Idrocortisone acetato 1% Due volte al giorno (N=207)	Tacrolimus 0,03% Una volta al giorno (N=207)	Tacrolimus 0,03% Due volte al giorno (N=210)
Mediana dell'mEASI come diminuzione percentuale (obiettivo primario)§	47,2%	70,0%	78,7%
Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'obiettivo primario era definito come il decremento percentuale del mEASI dal basale alla fine del trattamento. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato con tacrolimus unguento 0,03% una o due volte al giorno rispetto a idrocortisone acetato unguento due volte al giorno ($p<0,001$ per entrambi). Il trattamento con tacrolimus unguento 0,03% due volte al giorno è risultato più efficace dell'applicazione una volta al giorno (Tabella 3). L'incidenza di bruciore cutaneo locale è stata superiore nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo trattato con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

Nel quarto studio, in aperto, di lunga durata per la valutazione della sicurezza, approssimativamente 800 pazienti (età ≥ 2 anni) hanno ricevuto tacrolimus unguento 0,1% per periodi fino a quattro anni, in modo intermittente o continuato, con 300 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno tre anni e 79 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 42 mesi. In base alla variazione rispetto al basale del punteggio EASI e dell'area corporea affetta, i pazienti, indipendentemente dall'età, hanno mostrato un miglioramento della loro dermatite atopica a tutte le rilevazioni temporali successive. Inoltre, non si è evidenziata perdita di efficacia per tutta la durata dello studio clinico. L'incidenza globale degli eventi avversi ha mostrato tendenza a decrescere al progredire dello studio per tutti i pazienti indipendentemente dall'età. I tre più comuni eventi avversi riportati sono stati sintomi simil-inflenzali (sindrome da raffreddamento, raffreddore, influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori, ecc.), prurito e bruciore cutaneo. In questo studio di lunga durata non sono stati osservati eventi avversi non riportati in studi di breve durata e/o osservati negli studi precedenti.

L'efficacia e la sicurezza di tacrolimus unguento nel trattamento di mantenimento della dermatite atopica da lieve a grave sono stati valutati in 524 pazienti in due studi clinici multicentrici di Fase III dal disegno simile, rispettivamente nei pazienti adulti (≥ 16 anni) e nei pazienti pediatrici (2-15 anni). In entrambi gli studi, i pazienti con patologia in atto sono stati sottoposti a un periodo di trattamento in aperto (Open-Label Period, OLP) durante il quale sono state trattate, per un massimo di 6 settimane, le lesioni affette con tacrolimus unguento due volte al giorno finché il miglioramento ha raggiunto un punteggio prefissato (Punteggio Globale dello Sperimentatore, Investigator's Global Assessment – IGA ≤ 2 , cioè lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve). In seguito, i pazienti hanno iniziato un periodo di controllo della malattia in doppio cieco (Double-blind Control Period, DCP) per 12 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tacrolimus unguento (0,1% per gli adulti, 0,03% per i bambini) o veicolo, una volta al giorno due volte la settimana, il lunedì e il giovedì. Al verificarsi di una riacutizzazione della malattia, i pazienti erano trattati in aperto con tacrolimus unguento due volte al giorno fino a un massimo di 6 settimane finché il punteggio IGA non fosse ritornato pari a ≤ 2 .

L'obiettivo primario in entrambi gli studi era valutare il numero di esacerbazioni della malattia che richiedevano un "sostanziale intervento terapeutico" durante il periodo DCP, definite come una esacerbazione con un IGA di 3-5 (cioè grado di malattia moderato, grave e molto grave) durante il primo giorno di riacutizzazione, e che richiedesse più di 7 giorni di trattamento. Entrambi gli studi hanno mostrato un significativo beneficio con il trattamento due volte alla settimana con tacrolimus unguento rispetto agli obiettivi chiave primari e secondari in un periodo di 12 mesi, in una popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da lieve a grave. In una sottoanalisi di popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave queste differenze sono rimaste statisticamente significative (Tabella 4). In questi studi non è stato osservato nessun evento avverso non riportato precedentemente.

Tabella 4: Efficacia (sottopopolazione da moderata a grave)

	Adulti, ≥ 16 anni		Bambini, 2-15 anni	
	Tacrolimus 0,1% Due volte alla settimana (N=80)	Veicolo Due volte alla settimana (N=73)	Tacrolimus 0,03% Due volte alla settimana (N=78)	Veicolo Due volte alla settimana (N=75)
Valore mediano del numero di DE richiedenti interventi sostanziali, corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza DE che necessitano di interventi sostanziali)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Valore mediano del tempo alla prima DE che richiede interventi sostanziali	142 giorni	15 giorni	217 giorni	36 giorni
Valore mediano del numero di DE corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza alcun periodo di DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Valore mediano del tempo alla prima DE	123 giorni	14 giorni	146 giorni	17 giorni
Percentuale media (DS) di giorni di trattamento della riacutizzazione di DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: esacerbazione della malattia (Disease Exacerbation)

P<0,001 a favore di tacrolimus unguento 0,1% (adulti) e 0,03% (bambini) per gli obiettivi chiave (endpoint) primari e secondari.

E' stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 7 mesi a gruppi paralleli di pazienti pediatrici (2-11 anni) affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In un braccio i pazienti sono stati trattati con Protopic 0,03% unguento (n=121) due volte al giorno per 3 settimane e successivamente una volta al giorno fino alla scomparsa delle lesioni. Nel braccio di controllo i pazienti sono stati trattati con idrocortisone acetato 1% unguento (HA) per testa e collo e idrocortisone butirrato 0,1% unguento per tronco e arti (n=111) due volte al giorno per 2 settimane e successivamente con HA due volte al giorno su tutte le zone affette. Durante questo periodo tutti i pazienti e i soggetti di controllo (n=44) ricevevano una immunizzazione primaria e un richiamo con un vaccino proteina-coniugato contro il sottogruppo C della *Neisseria meningitidis*.

L'obiettivo primario dello studio era il tasso di risposta alla vaccinazione, definito quale percentuale di pazienti con un titolo anticorporale battericida sierico (SBA) ≥ 8 alla visita della settimana 5. L'analisi del tasso di risposta alla settimana 5 ha mostrato un'equivalenza fra i gruppi di trattamento (idrocortisone 98,3%, tacrolimus unguento 95,4%; 7-11 anni: 100% in entrambi i bracci). I risultati nel gruppo di controllo erano simili.

La risposta primaria alla vaccinazione non risultava influenzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di tacrolimus nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica sono minime e, quando misurabili, transitorie.

Assorbimento

Dati provenienti da volontari sani, indicano che l'esposizione sistemica a tacrolimus, conseguente all'applicazione topica singola o ripetuta di tacrolimus unguento, è scarsa o nulla.

Nei pazienti trapiantati le concentrazioni minime per l'immunosoppressione sistemica con tacrolimus orale sono pari a 5 - 20 ng/mL. La maggior parte dei pazienti (adulti e bambini) trattati per dermatite atopica con una o più applicazioni di unguento di tacrolimus (0,03 - 0,1%) e dei neonati a partire dai 5 mesi di età, trattati con tacrolimus unguento (0,03%) presentavano concentrazioni ematiche <1,0 ng/mL. I casi in cui la concentrazione ematica era superiore a 1,0 ng/mL erano di natura transitoria. L'esposizione sistemica aumenta con l'aumentare delle aree trattate. Tuttavia, sia la quantità che la velocità di assorbimento topico di tacrolimus decrescono con la riparazione della cute. Sia negli adulti che nei bambini con una media del 50% di superficie corporea trattata, l'esposizione sistemica (cioè AUC) di tacrolimus da Protopic unguento è approssimativamente 30 volte minore di quella vista con un dosaggio orale immunosoppressivo in pazienti trapiantati di fegato o di rene. La più bassa concentrazione ematica di tacrolimus con la quale l'effetto sistemico può essere osservato non è nota.

Non c'è stata evidenza di accumulo sistemico di tacrolimus in pazienti (adulti e bambini) trattati per lunghi periodi (fino ad un anno) con tacrolimus unguento.

Distribuzione

A causa della bassa esposizione sistemica di tacrolimus unguento, l'elevato legame di tacrolimus (>98,8%) con le proteine del plasma non è considerato clinicamente rilevante.

A seguito di applicazioni topiche di tacrolimus unguento, tacrolimus è selettivamente rilasciato sulla cute con una minima diffusione nella circolazione sistemica.

Biotrasformazione

Non è stato rilevato metabolismo di tacrolimus da parte della cute umana. Tacrolimus disponibile per via sistemica è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

Eliminazione

Nella somministrazione endovenosa, tacrolimus è risultato un farmaco a lenta velocità di eliminazione. La clearance corporea media è circa 2,25 l/h. L'eliminazione epatica di tacrolimus disponibile per via sistemica può essere ridotta nei soggetti con grave insufficienza epatica, o nei soggetti che sono trattati in concomitanza con farmaci che sono potenti inibitori di CYP3A4.

A seguito di ripetute applicazioni locali dell'unguento l'emivita media di tacrolimus è stata stimata essere di 75 ore negli adulti e 65 ore nei bambini.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tacrolimus dopo applicazione topica è simile a quella riportata nell'adulto, con esposizione sistemica minima e assenza di prove di accumulo (vedere sopra).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità dopo trattamenti ripetuti e tollerabilità locale

L'applicazione topica ripetuta di tacrolimus unguento, oppure del suo veicolo, nei ratti, conigli e porcellini nani è risultata essere associata a lievi variazioni della cute, quali eritema, edema e papule. Nei ratti il trattamento topico di lunga durata con tacrolimus ha portato ad uno stato di tossicità sistemica, che ha comportato alterazioni a carico di reni, pancreas, occhi e sistema nervoso. Le variazioni sono dovute all'elevata esposizione dei roditori, risultante dall'elevato assorbimento transdermico di tacrolimus. L'unica variazione di natura sistemica osservata nei porcellini nani, per elevate concentrazioni di unguento (3%), è stata un aumento del peso corporeo leggermente inferiore nelle femmine.

I conigli si sono dimostrati particolarmente sensibili alla somministrazione di tacrolimus per via endovenosa, in quanto hanno manifestato effetti cardiotossici reversibili.

Mutagenicità

I test *in vitro* ed *in vivo* non hanno indicato un potenziale di genotossicità di tacrolimus.

Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità sistemica nei topi (18 mesi) e nei ratti (24 mesi) non hanno evidenziato l'esistenza di potenziali carcinogenici di tacrolimus.

Nello studio di carcinogenicità dermica, della durata di 24 mesi, eseguito sui topi con l'applicazione di unguento allo 0,1%, non si sono manifestati tumori della cute. Nel corso dello stesso studio, è stata osservata un'accresciuta incidenza del linfoma, associata a una elevata esposizione sistemica.

Nell'ambito di uno studio sulla fotocarcinogenicità, topi albini glabri sono stati trattati cronicamente con tacrolimus unguento e radiazioni UV. Gli animali trattati con tacrolimus unguento avevano mostrato una riduzione statisticamente significativa nel tempo di sviluppo di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose) e nell'incremento del numero di tumori. Questo effetto si è verificato a concentrazioni più elevate dello 0,3% e dell'1%. La rilevanza per l'uomo attualmente non è nota. Non è chiaro se l'effetto di tacrolimus sia dovuto a un'immunosoppressione sistemica o a un effetto locale. Non è possibile escludere completamente un rischio per gli esseri umani dal momento che il potenziale di immunosoppressione locale nell'uso a lungo termine di tacrolimus unguento è sconosciuto.

Tossicità della riproduzione

Tossicità embrio/fetale è stata osservata nei ratti e nei conigli, ma soltanto a dosi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle madri. Ridotta funzionalità spermatica era stata rilevata nei ratti maschi ad alte dosi sottocutanee di tacrolimus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaselina bianca
Paraffina liquida
Carbonato di propilene
Cera d'api bianca
Paraffina solida
Idrossitoluene butilato (E321)
All-rac- α -tocoferolo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo laminato con rivestimento interno di polietilene a bassa densità, chiuso con tappo a vite in polipropilene bianco.

Confezioni da 10 g, 30 g e 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Protopic 0,03% unguento
tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 0,3 mg di tacrolimus (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321), all-*rac*- α -tocoferolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (TUBO DA 10 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopic 0,03% unguento
tacrolimus monoidrato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

6. ALTRO

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Protopic 0,03% unguento
tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 0,3 mg di tacrolimus (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321), all-*rac*- α -tocoferolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Protopic 0,1% unguento
tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 1,0 mg di tacrolimus (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321), all-*rac*- α -tocoferolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (TUBO DA 10 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopic 0,1% unguento
tacrolimus monoidrato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

6. ALTRO

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Protopic 0,1% unguento
tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 1,0 mg di tacrolimus (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321), all-*rac*- α -tocoferolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Protopic 0,03% unguento tacrolimus monoidrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Protopic e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Protopic
3. Come usare Protopic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopic
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Protopic e a cosa serve

Il principio attivo di Protopic, tacrolimus monoidrato, è un agente immunomodulante.

Protopic 0,03% unguento è indicato per il trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave (eczema) negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici e nei bambini (dai 2 anni in poi) che non hanno risposto adeguatamente alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

Se la dermatite atopica da moderata a grave è scomparsa o quasi scomparsa dopo un trattamento delle esacerbazioni fino a un massimo di 6 settimane, e se si verificano frequenti riacutizzazioni (4 o più all'anno), è possibile prevenirle o prolungare il tempo in cui esse non si manifestano con l'uso di Protopic 0,03% unguento due volte la settimana.

Nella dermatite atopica si ha un'iperreazione del sistema immunitario della pelle che provoca infiammazione cutanea (prurito, rossore, secchezza). Protopic modifica la risposta immunitaria anomala e allevia l'infiammazione cutanea e il prurito.

2. Cosa deve sapere prima di usare Protopic

Non usi Protopic

- se è allergico al tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Protopic:

- Se ha un'**insufficienza epatica**.
- Se ha un **qualsiasi tumore maligno** (neoplasia) **della pelle** o se ha un **sistema immunitario indebolito** (immunocompromesso), qualsiasi sia la causa.
- Se ha una **malattia congenita della pelle** come la sindrome di Netherton, l'ittiosi lamellare (desquamazione diffusa della pelle causata dall'ispessimento dello strato cutaneo esterno), o se

- ha una malattia infiammatoria della pelle come il **pioderma gangrenoso**, o se soffre di **eritroderma generalizzato** (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle).
- Se manifesta malattia da Trapianto Contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease) cutanea (una reazione immunitaria cutanea che è una complicanza comune in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo).
- Se ha i **linfonodi gonfi** all'inizio del trattamento. Se i suoi linfonodi si gonfiano durante il trattamento con Protopic, consulti il medico.
- Se ha **lesioni infette**. Non applichi l'unguento sulle lesioni infette.
- Se nota qualunque **cambiamento nell'aspetto della pelle**, informi il medico.
- Sulla base dei risultati degli studi a lungo termine e della esperienza, non è stata confermata una correlazione tra il trattamento con Protopic unguento e lo sviluppo di neoplasie maligne, ma non è possibile trarre conclusioni definitive.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio il lettino abbronzante. Se trascorre del tempo all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopic, usi un filtro di protezione e indossi indumenti comodi che proteggano la pelle dal sole. Inoltre, consulti il medico per altri metodi appropriati di protezione solare. Se le è stata prescritta l'elioterapia, informi il medico che sta usando Protopic e che non è raccomandato l'uso di Protopic e la terapia solare in contemporanea.
- Se il medico le prescrive Protopic due volte alla settimana per evitare una nuova manifestazione della sua dermatite atopica, le sue condizioni devono essere rivalutate dal medico almeno ogni 12 mesi anche se la malattia è sotto controllo. Nei bambini, il trattamento di mantenimento deve essere sospeso dopo 12 mesi per verificare se sussiste ancora la necessità di un trattamento continuativo.
- Si raccomanda di utilizzare Protopic unguento con il dosaggio più basso possibile, con la minor frequenza e per il più breve tempo possibile necessario. Questa decisione deve basarsi sulla valutazione del medico di come il suo eczema risponde a Protopic unguento.

Bambini

- Protopic unguento **non è approvato per l'uso nei bambini al di sotto dei 2 anni di età**. Non deve essere quindi utilizzato in questo gruppo di età. Per favore consulti il medico.
- L'effetto del trattamento con Protopic nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito.

Altri medicinali, cosmetici e Protopic

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Può usare creme e lozioni idratanti durante il trattamento con Protopic, tuttavia esse si potranno applicare sulla stessa area trattata solo due ore prima o due ore dopo l'applicazione di Protopic.

Non è stato studiato l'effetto dell'uso contemporaneo di Protopic con altri preparati da applicare sulla pelle o con l'assunzione di corticosteroidi orali (ad esempio cortisone) o di medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Protopic con alcol

Durante l'uso di Protopic, l'assunzione di bevande alcoliche può causare vampe sul viso o sulla pelle e sensazioni di calore.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Protopic contiene idrossitoluene butilato (E321)

Protopic contiene idrossitoluene butilato (E321), che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

3. Come usare Protopic

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

- Applichi uno strato sottile di Protopic sulle zone affette della pelle.
- Protopic può essere applicato sulla maggior parte della superficie corporea, compreso il viso, il collo e le zone soggette a flessione dei gomiti e delle ginocchia.
- Eviti l'uso dell'unguento nel naso, nella bocca o negli occhi. Se l'unguento dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona completamente e/o sciacquarla con acqua.
- Non copra la zona affetta della pelle con bendaggi o fasciature.
- Si lavi le mani dopo l'applicazione di Protopic, a meno che le mani non rientrino anch'esse nell'area da trattare.
- Prima di applicare Protopic dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Uso nei bambini (di età uguale o superiore ai 2 anni)

Applicare Protopic 0,03% unguento due volte al giorno per tre settimane, una volta la mattina e una volta la sera. Successivamente l'unguento deve essere usato una volta al giorno su ciascuna area della pelle affetta fino alla guarigione dell'eczema.

Adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Sono disponibili due dosaggi di Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento) per i pazienti adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni). Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei.

Generalmente, il trattamento inizia con Protopic 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finché l'eczema è scomparso. In base alla risposta dell'eczema, il medico deciderà se la frequenza delle applicazioni potrà essere ridotta o se può essere utilizzato il dosaggio inferiore (Protopic 0,03%).

Tratti le zone della pelle affette fino alla guarigione dell'eczema. Generalmente si osservano miglioramenti entro una settimana. Consulti il medico su altri tipi di trattamento, qualora non riscontrasse miglioramenti visibili dopo due settimane.

Il medico le può prescrivere l'uso di Protopic unguento due volte alla settimana dopo che la dermatite atopica è scomparsa o quasi scomparsa (Protopic 0,03% per i bambini e Protopic 0,1% per gli adulti). Protopic unguento deve essere applicato una volta al giorno, due volte alla settimana (per esempio, lunedì e giovedì) sulle aree del suo corpo normalmente interessate dalla dermatite atopica. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione del trattamento con Protopic.

Se i sintomi ricomparissero, torni ad usare Protopic due volte al giorno come sopra descritto e prenda appuntamento con il medico per un controllo della terapia.

Se accidentalmente ingerisce l'unguento

Se accidentalmente ingerisce l'unguento, consulta il medico o il farmacista il più presto possibile. Non tenti di indurre il vomito.

Se dimentica di usare Protopic

Se si dimentica di applicare l'unguento al tempo previsto, lo applichi non appena si ricorda, quindi continui come prescritto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (possono interessare più di una persona su 10):

- Sensazione di bruciore e prurito

Questi sintomi sono solitamente da lievi a moderati e generalmente scompaiono entro una settimana dall'inizio del trattamento con Protopic.

Comuni (possono interessare fino a una persona su 10):

- Rossore
- Sensazione di calore
- Dolore
- Aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo)
- Formicolio cutaneo
- Esantema
- Infezione cutanea locale indipendentemente da cause specifiche, compresa ma non limitata a: follicoli piliferi infiammati o infettati, herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex)
- Vampate facciali o irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche sono anche reazioni comuni

Non comuni (possono interessare meno di 1 persona su 100):

- Acne

In seguito al trattamento due volte alla settimana, nei bambini e negli adulti sono state segnalate infezioni al sito di applicazione. Nei bambini è stata segnalata l'impetigine, un'infezione cutanea batterica superficiale che causa generalmente vesciche o piaghe sulla pelle.

Durante la fase di post-commercializzazione sono state segnalate acne rosacea (rossore facciale), dermatite pseudo-rosacea, lentiggini (presenza sulla pelle di macchie scure e piatte), edema nel sito di applicazione e infezioni agli occhi causate da herpes.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Protopic

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul tubo e sull'astuccio dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Protopic

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopic 0,03% unguento contiene 0,3 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).

- Gli altri componenti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321) e all-*rac*- α -tocoferolo.

Descrizione dell'aspetto di Protopic e contenuto della confezione

Protopic è un unguento bianco, tendente leggermente al giallo. È disponibile in tubi da 10, 30 o 60 grammi di unguento. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Protopic è disponibile in due dosaggi (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
Danija

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88
Дания

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
Dánia

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

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
Taani

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

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

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
Danemarca

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

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Protopic 0,1% unguento tacrolimus monoidrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Protopic e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Protopic
3. Come usare Protopic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopic
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Protopic e a cosa serve

Il principio attivo di Protopic, tacrolimus monoidrato, è un agente immunomodulante.

Protopic 0,1% unguento è indicato per il trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave (eczema) negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

Se la dermatite atopica da moderata a grave è scomparsa o quasi scomparsa dopo un trattamento delle esacerbazioni fino a un massimo di 6 settimane, e se si verificano frequenti riacutizzazioni (4 o più all'anno), è possibile prevenirle o prolungare il tempo in cui esse non si manifestano con l'uso di Protopic 0,1% unguento due volte la settimana.

Nella dermatite atopica si ha un'iperreazione del sistema immunitario della pelle che provoca infiammazione cutanea (prurito, rossore, secchezza). Protopic modifica la risposta immunitaria anomala e allevia l'infiammazione cutanea e il prurito.

2. Cosa deve sapere prima di usare Protopic

Non usi Protopic

- se è allergico al tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Protopic:

- Se ha un'**insufficienza epatica**.
- Se ha un **qualsiasi tumore maligno** (neoplasia) **della pelle** o se ha un **sistema immunitario indebolito** (immunocompromesso), qualsiasi sia la causa.
- Se ha una **malattia congenita della pelle** come la sindrome di Netherton, l'ittiosi lamellare (desquamazione diffusa della pelle causata dall'ispessimento dello strato cutaneo esterno), o se ha una malattia infiammatoria della pelle come il **pioderma gangrenoso**, o se soffre di **eritroderma generalizzato** (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle).

- Se manifesta malattia da Trapianto Contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease) cutanea (una reazione immunitaria cutanea che è una complicanza comune in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo).
- Se ha i **linfonodi gonfi** all'inizio del trattamento. Se i suoi linfonodi si gonfiano durante il trattamento con Protopic, consulti il medico.
- Se ha **lesioni infette**. Non applichi l'unguento sulle lesioni infette.
- Se nota qualunque **cambiamento nell'aspetto della pelle**, informi il medico.
- Sulla base dei risultati degli studi a lungo termine e della esperienza non è stata confermata una correlazione tra il trattamento con Protopic unguento e lo sviluppo di neoplasie maligne, ma non è possibile trarre conclusioni definitive.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio il lettino abbronzante. Se trascorre del tempo all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopic, usi un filtro di protezione e indossi indumenti comodi che proteggano la pelle dal sole. Inoltre, consulti il medico per altri metodi appropriati di protezione solare. Se le è stata prescritta l'elioterapia informi il medico che sta usando Protopic e che non è raccomandato l'uso di Protopic e la terapia solare in contemporanea.
- Se il medico le prescrive Protopic due volte alla settimana per evitare una nuova manifestazione della sua dermatite atopica, le sue condizioni devono essere rivalutate dal medico almeno ogni 12 mesi anche se la malattia è sotto controllo. Nei bambini, il trattamento di mantenimento deve essere sospeso dopo 12 mesi per verificare se sussiste ancora la necessità di un trattamento continuativo.
- Si raccomanda di utilizzare Protopic unguento con il dosaggio più basso possibile, con la minor frequenza e per il più breve tempo possibile necessario. Questa decisione deve basarsi sulla valutazione del medico di come il suo eczema risponde a Protopic unguento.

Bambini

- Protopic 0,1% unguento **non è approvato per l'uso nei bambini al di sotto dei 16 anni di età**. Non deve essere quindi utilizzato in questo gruppo di età. Per favore consulti il medico.
- L'effetto del trattamento con Protopic nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito.

Altri medicinali, cosmetici e Protopic

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Può usare creme e lozioni idratanti durante il trattamento con Protopic, tuttavia esse si potranno applicare sulla stessa area trattata solo due ore prima o due ore dopo l'applicazione di Protopic.

Non è stato studiato l'effetto dell'uso contemporaneo di Protopic con altri preparati da applicare sulla pelle o con l'assunzione di corticosteroidi orali (ad esempio cortisone) o di medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Protopic con alcol

Durante l'uso di Protopic, l'assunzione di bevande alcoliche può causare vampe sul viso o sulla pelle e sensazioni di calore.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Protopic contiene idrossitoluene butilato (E321)

Protopic contiene idrossitoluene butilato (E321) che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

3. Come usare Protopic

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

- Applichi uno strato sottile di Protopic sulle zone affette della pelle.
- Protopic può essere applicato sulla maggior parte della superficie corporea, compreso il viso, il collo e le zone soggette a flessione dei gomiti e delle ginocchia.
- Eviti l'uso dell'unguento nel naso, nella bocca o negli occhi. Se l'unguento dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona completamente e/o sciacquarla con acqua.
- Non copra la zona affetta della pelle con bendaggi o fasciature.
- Si lavi le mani dopo l'applicazione di Protopic, a meno che le mani non rientrino anch'esse nell'area da trattare.
- Prima di applicare Protopic dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni)

Sono disponibili due dosaggi di Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento) per i pazienti adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni). Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei.

Generalmente, il trattamento inizia con Protopic 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finché l'eczema è scomparso. In base alla risposta dell'eczema, il medico deciderà se la frequenza delle applicazioni potrà essere ridotta o se può essere utilizzato il dosaggio inferiore (Protopic 0,03%).

Tratti le zone della pelle affette fino alla guarigione dell'eczema. Generalmente si osservano miglioramenti entro una settimana. Consulti il medico su altri tipi di trattamento, qualora non riscontrasse miglioramenti visibili dopo due settimane.

Il medico le può prescrivere l'uso di Protopic unguento 0,1% due volte alla settimana dopo che la dermatite atopica è scomparsa o quasi scomparsa. Protopic 0,1% unguento deve essere applicato una volta al giorno, due volte alla settimana (per esempio, lunedì e giovedì) sulle aree del suo corpo normalmente interessate dalla dermatite atopica. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione del trattamento con Protopic. Se i sintomi ricomparissero, torni ad usare Protopic due volte al giorno come sopra descritto e prenda appuntamento con il medico per un controllo della terapia.

Se accidentalmente ingerisce l'unguento

Se accidentalmente ingerisce l'unguento, consulti il medico o il farmacista il più presto possibile. Non tenti di indurre il vomito.

Se dimentica di usare Protopic

Se si dimentica di applicare l'unguento al tempo previsto, lo applichi non appena si ricorda, quindi continui come prescritto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (possono interessare più di una persona su 10):

- Sensazione di bruciore e prurito

Questi sintomi sono solitamente da lievi a moderati e generalmente scompaiono entro una settimana dall'inizio del trattamento con Protopic.

Comuni (possono interessare fino a una persona su 10):

- Rossore
- Sensazione di calore
- Dolore
- Aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo)
- Formicolio cutaneo
- Esantema
- Infezione cutanea locale indipendentemente da cause specifiche, compresa ma non limitata a: follicoli piliferi infiammati o infettati, herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex
- Vampate facciali o irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche sono anche reazioni comuni

Non comuni (possono interessare meno di 1 persona su 100):

- Acne

In seguito al trattamento due volte alla settimana, negli adulti sono state segnalate infezioni al sito di applicazione.

Durante la fase di post-commercializzazione sono state segnalate acne rosacea (rossore facciale), dermatite pseudo-rosacea, lentiggini (presenza sulla pelle di macchie scure e piatte), edema al sito di applicazione e infezioni agli occhi causate da herpes.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).** Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Protopic

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul tubo e sull'astuccio dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Protopic

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopic 0,1% unguento contiene 1,0 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).
- Gli altri componenti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida, idrossitoluene butilato (E321) e all-*rac*- α -tocoferolo.

Descrizione dell'aspetto di Protopic e contenuto della confezione

Protopic è un unguento bianco, tendente leggermente al giallo. È disponibile in tubi da 10, 30 o 60 grammi di unguento. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Protopic è disponibile in due dosaggi (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danimarca

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
Danija

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88
Дания

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
Dánia

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

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
Taani

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
Danska

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.