

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,03% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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 della dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini (dai 2 anni di età in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il trattamento deve essere intermittente e non continuo.

Applicare un sottile strato di Protopy unguento sulle zone affette della cute. Protopy 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. Non è consigliabile l'applicazione di Protopy unguento con bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

Trattare con Protopy ogni area affetta della cute, fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento. Generalmente, si osservano miglioramenti entro la prima settimana dall'inizio del trattamento. Se non si dovessero riscontrare miglioramenti visibili dopo due settimane, si devono prendere in considerazione altri tipi di trattamento. Protopy può essere usato per un trattamento a breve termine e per un trattamento a lungo termine intermittente. Ai primi segnali di ricomparsa dei sintomi della malattia (arrossamenti), il trattamento deve essere ripreso.

L'uso di Protopy unguento non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

Uso nei bambini (dai 2 anni di età in poi)

Il trattamento deve iniziare due volte al giorno per tre settimane. Successivamente la frequenza delle applicazioni deve essere ridotta ad una volta al giorno fino alla scomparsa della lesione (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli adulti (dai 16 anni di età in poi)

Protopy è disponibile in due dosaggi, Protopy 0,03% e Protopy 0,1% unguento. Il trattamento deve iniziare con Protopy 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 Protopy 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo permettono, deve essere fatto un tentativo di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopy 0,03%.

Uso negli anziani (oltre i 65 anni)

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

Poiché gli studi clinici di efficacia prevedevano una repentina interruzione del trattamento, non sono disponibili informazioni se la graduale riduzione del dosaggio riduca l'incidenza di recidive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai macrolidi in generale, a tacrolimus, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Protopy non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti sottoposti a terapie che causano immunosoppressione.

L'effetto del trattamento con Protopy unguento nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito e questo deve essere considerato quando viene prescritto a questa fascia d'età (vedere paragrafo 4.1).

Durante l'uso di Protopy unguento si consiglia di ridurre l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e di evitare l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium, 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. Protopy unguento non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopy 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.

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

Il potenziale di immunosoppressione locale (risultante in infezioni o tumori cutanei) non è noto nel lungo termine (cioè durante un certo numero di anni) (vedere paragrafo 5.1).

Protopy 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. In pazienti che utilizzavano tacrolimus unguento, sono stati riportati casi di neoplasie maligne, comprese neoplasie cutanee e altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con dermatite atopica trattati con Protopy non hanno dimostrato avere concentrazioni sistemiche significative di tacrolimus.

Le linfadenopatie 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'appropriate terapia antibiotica. Pazienti trapiantati trattati con una terapia immunosoppressiva (ad esempio tacrolimus sistemico) presentano maggior rischio di sviluppo di linfomi; quindi pazienti che ricevono Protopy e che sviluppano linfadenopatie devono essere controllati per assicurare che le linfadenopatie si risolvano. Le linfadenopatie presenti al momento di cominciare la terapia devono essere valutate e tenute sotto osservazione. In casi di linfadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopy.

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

Non è stato studiato l'uso di Protopy unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. È sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, si consiglia al paziente di lavarsi le mani dopo l'applicazione, se non si intende trattare le mani stesse.

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).

L'uso di Protopy unguento in pazienti con difetti genetici della barriera epidermica come la sindrome di Netherton non è consigliato a causa di un potenziale aumento permanente dell'assorbimento sistemico di tacrolimus. La sicurezza di Protopy unguento non è stata stabilita in pazienti con eritroderma generalizzato.

E' necessario prestare attenzione se si applica Protopy in pazienti con un interessamento cutaneo esteso per un lungo periodo di tempo, in particolar modo nei bambini (vedere paragrafo 4.2).

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 potrebbero 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.

Una potenziale interazione tra vaccinazioni e l'applicazione di Protopy unguento non è stata studiata. A causa del potenziale rischio di fallimento della vaccinazione, quest'ultima deve essere somministrata prima di iniziare il trattamento, o durante un intervallo libero dal trattamento di 14 giorni tra l'ultima applicazione di Protopy e la vaccinazione. In caso di vaccini vivi attenuati, questo periodo deve essere esteso a 28 giorni o deve essere considerato l'uso di vaccini alternativi.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, il tacrolimus viene escreto nel latte materno. Anche se dati clinici hanno evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione dell'unguento di tacrolimus è minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo del trattamento con Protopy unguento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Protopy unguento viene applicato topicamente ed è improbabile un suo effetto sulla capacità di guidare o sull'uso di 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 dell'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 dell'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 potrebbe essere maggiore.

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 (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10) e non comune (> 1/1.000, < 1/100). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: Bruciore al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione
Comune: 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, esantema al sito di applicazione

Infezioni e infestazioni

Comune: Infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi)

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Follicolite, prurito
Non comune: Acne

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comune: Intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)

Durante l'attività di sorveglianza postmarketing sono state rilevate le seguenti reazioni avverse:
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: Acne rosacea

Post-commercializzazione: casi di neoplasie maligne, comprese le forme cutanee e altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute, sono stati segnalati in pazienti che usavano tacrolimus unguento (vedere paragrafo 4.4).

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: Altri dermatologici, codice ATC: D11AX14

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 immunofilina 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 Protopy 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.

Risultati di studi clinici nei pazienti

L'efficacia e la sicurezza di Protopy sono state valutate in più di 13.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei quattro studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento 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 ≥ 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 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-influenzali (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.

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.

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 Protopy 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 è sconosciuta.

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.

Metabolismo

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 concomitantemente 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.

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 cardi tossici reversibili.

Mutagenicità

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

Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità 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'accesa 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. 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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 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. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/202/001
EU/1/02/202/002
EU/1/02/202/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/02/2002
Data del rinnovo: 20/11/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG/MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,1% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il trattamento deve essere intermittente e non continuo.

Applicare un sottile strato di Protopy unguento sulle zone affette della cute. Protopy 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. Non è consigliabile l'applicazione di Protopy unguento con bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

Trattare con Protopy ogni area affetta della cute, fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento. Generalmente, si osservano miglioramenti entro la prima settimana dall'inizio del trattamento. Se non si dovessero riscontrare miglioramenti visibili dopo due settimane, si devono prendere in considerazione altri tipi di trattamento. Protopy può essere usato per un trattamento a breve termine e per un trattamento a lungo termine intermittente. Ai primi segnali di ricomparsa dei sintomi della malattia (arrossamenti), il trattamento deve essere ripreso.

L'uso di Protopy unguento non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

Uso negli adulti (dai 16 anni di età in poi)

Protopy è disponibile in due dosaggi, Protopy 0,03% e Protopy 0,1% unguento. Il trattamento deve iniziare con Protopy 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 Protopy 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo permettono, deve essere fatto un tentativo di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopy 0,03%.

Uso negli anziani (oltre i 65 anni)

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

Poiché gli studi clinici di efficacia prevedevano una repentina interruzione del trattamento, non sono disponibili informazioni se la graduale riduzione del dosaggio riduca l'incidenza di recidive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai macrolidi in generale, a tacrolimus, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Protopy non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti sottoposti a terapie che causano immunosoppressione.

Durante l'uso di Protopy unguento si consiglia di ridurre l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e di evitare l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium, 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. Protopy unguento non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopy 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.

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

Il potenziale di immunosoppressione locale (risultante in infezioni o tumori cutanei) non è noto nel lungo termine (cioè durante un certo numero di anni) (vedere paragrafo 5.1).

Protopy 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. In pazienti che utilizzavano tacrolimus unguento, sono stati riportati casi di neoplasie maligne, comprese neoplasie cutanee e altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con dermatite atopica trattati con Protopy non hanno dimostrato avere concentrazioni sistemiche significative di tacrolimus.

Le linfadenopatie 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. Pazienti trapiantati trattati con una terapia immunosoppressiva (ad esempio tacrolimus sistemico) presentano maggior rischio di sviluppo di linfomi; quindi pazienti che ricevono Protopy e che sviluppano linfadenopatie devono essere controllati per assicurare che le linfadenopatie si risolvano. Le linfadenopatie presenti al momento di cominciare la terapia devono essere valutate e tenute sotto osservazione. In casi di linfadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopy.

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

Non è stato studiato l'uso di Protopy unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. È sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, si consiglia al paziente di lavarsi le mani dopo l'applicazione, se non si intende trattare le mani stesse.

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).

L'uso di Protopy unguento in pazienti con difetti genetici della barriera epidermica come la sindrome di Netherton non è consigliato a causa di un potenziale aumento permanente dell'assorbimento sistemico di tacrolimus. La sicurezza di Protopy unguento non è stata stabilita in pazienti con eritroderma generalizzato.

E' necessario prestare attenzione se si applica Protopy in pazienti con un interessamento cutaneo esteso per un lungo periodo di tempo, in particolar modo nei bambini (vedere paragrafo 4.2).

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 potrebbero 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.

Una potenziale interazione tra vaccinazioni e l'applicazione di Protopy unguento non è stata studiata. A causa del potenziale rischio di fallimento della vaccinazione, quest'ultima deve essere somministrata prima di iniziare il trattamento, o durante un intervallo libero dal trattamento di 14 giorni tra l'ultima applicazione di Protopy e la vaccinazione. In caso di vaccini vivi attenuati, questo periodo deve essere esteso a 28 giorni o deve essere considerato l'uso di vaccini alternativi.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, il tacrolimus viene escreto nel latte materno. Anche se dati clinici hanno evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione dell'unguento di tacrolimus è minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo del trattamento con Protopy unguento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Protopy unguento viene applicato topicamente ed è improbabile un suo effetto sulla capacità di guidare o sull'uso di 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 dell'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 dell'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 potrebbe essere maggiore.

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 (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10) e non comune (> 1/1.000, < 1/100). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: Bruciore al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione

Comune: 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, esantema al sito di applicazione

Infezioni e infestazioni

Comune: Infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi)

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Follicolite, prurito

Non comune: Acne

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comune: Intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)

Durante l'attività di sorveglianza postmarketing sono state rilevate le seguenti reazioni avverse:

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: Acne rosacea

Post-commercializzazione: casi di neoplasie maligne, comprese le forme cutanee e altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute, sono stati segnalati in pazienti che usavano tacrolimus unguento (vedere paragrafo 4.4).

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: Altri dermatologici, codice ATC: D11AX14

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 immunofilina 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 Protopy 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.

Risultati di studi clinici nei pazienti

L'efficacia e la sicurezza di Protopy sono state valutate in più di 13.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei quattro studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento 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 butirato 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 butirato 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 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-influenzali (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.

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. 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 Protopy 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 è sconosciuta. 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.

Metabolismo

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 concomitantemente 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.

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 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. 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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 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. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/02/2002
Data del rinnovo: 20/11/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG/MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Astellas Ireland Co. Ltd.,
Killorglin,
Co. Kerry,
Irlanda

B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
PROTOPY 0,03% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 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

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Protopy 0.03%

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopy 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

6. ALTRO

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

EU/1/02/202/005

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

PROTOPY 0,03% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 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

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
PROTOPY 0,1% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 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

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Protopy 0.1%

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopy 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

6. ALTRO

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

EU/1/02/202/006

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

PROTOPY 0,1% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopy 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 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

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Protopy 0,03% unguento Tacrolimus monoidrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- 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 per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Protopy e a che cosa serve
2. Prima di usare Protopy
3. Come usare Protopy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopy
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROTOPY E A CHE COSA SERVE

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

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

2. PRIMA DI USARE PROTOPY

Non usi Protopy

- Se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o ad uno degli eccipienti di Protopy o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Faccia attenzione con Protopy soprattutto

- Protopy 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 Protopy nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito.
- La sicurezza dell'uso di Protopy per un lungo periodo di tempo non è nota. Un numero molto limitato di persone che hanno utilizzato Protopy unguento hanno avuto tumori maligni (ad esempio, della pelle o linfomi). Tuttavia, non è stato dimostrato un legame con il trattamento con Protopy unguento.
- Se ha lesioni infette. Non applicare l'unguento su lesioni infette.
- Se ha insufficienza epatica. Si rivolga al medico prima di usare Protopy.
- Se ha una qualsiasi neoplasia della pelle (tumore) o un sistema immunitario indebolito (immunocompromesso) qualsiasi sia la causa, ne discuta anche con il medico prima di utilizzare Protopy.

- Se ha patologie congenite della pelle come la sindrome di Netherton o se soffre di eritroderma generalizzato (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle). Si rivolga al medico prima di usare Protopy.
- Se i suoi linfonodi sono gonfi all'inizio del trattamento con Protopy, deve informare il suo medico. Se i suoi linfonodi diventano gonfi durante il trattamento con Protopy, consulti il suo medico.
- Prima di una vaccinazione informi il medico che sta usando Protopy. Le vaccinazioni non devono essere fatte durante il trattamento e per un certo periodo dopo il trattamento con Protopy. Nel caso di vaccinazioni con virus vivi attenuati (ovvero contro il morbillo, la parotite, la rosolia o contro la poliomielite per somministrazione orale) il periodo di attesa è di 28 giorni, nel caso di vaccini inattivi (ovvero contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'influenza) l'intervallo è di 14 giorni.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio, lettini abbronzanti. Se si trova all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopy, usi un filtro di protezione e indossi un indumento adatto e comodo che protegga la pelle dal sole. Inoltre, chiedi al medico un consiglio per altri appropriati metodi di protezione solare. Se le è stata prescritta la elioterapia, informi il medico che sta usando Protopy e che non sono consigliati l'uso di Protopy e la terapia solare nello stesso tempo.
- Eviti il contatto con gli occhi o con le mucose (nel naso o nella bocca).

Uso di Protopy con altri medicinali e cosmetici

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

Non è stato studiato l'effetto dell'uso contemporaneo di Protopy 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.

Informi il medico che sta usando Protopy prima di sottoporsi a vaccinazione (vedere paragrafo "Faccia attenzione con Protopy soprattutto").

Uso di Protopy con cibi e bevande

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

Gravidanza e allattamento

Non usi Protopy in gravidanza o durante l'allattamento.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

3. COME USARE PROTOPY

Usi sempre Protopy seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Applichi uno strato sottile di Protopy sulle zone affette della pelle.

Protopy 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 Protopy, se le mani non sono l'obiettivo del trattamento.

Prima di applicare Protopy dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Bambini (dai 2 anni in poi)

Applicare Protopy 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 (oltre 16 anni)

Sono disponibili due dosaggi di Protopy (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% unguento) per i pazienti adulti. Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei. Generalmente, il trattamento inizia con Protopy 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finché l'eczema è scomparso. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopy 0,1% due volte al giorno. 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 (Protopy 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 trattamento con Protopy potrebbe essere ripetuto alla ricomparsa della sintomatologia.

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 si dimentica di usare Protopy

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 Protopy, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Circa la metà dei pazienti che usano Protopy ha riscontrato un qualche tipo d'irritazione cutanea dove ha applicato l'unguento. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni (> 10%). Solitamente questi sintomi sono di gravità da lieve a moderata e si risolvono entro una settimana dall'inizio dell'applicazione di Protopy. Altri comuni (> 1%) effetti indesiderati sono rossore, sensazione di calore, dolore, aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo), prurito della pelle, esantema, follicolite (follicoli piliferi infiammati o infetti) e infezioni virali da herpes (ovvero herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex). È comune anche la comparsa di vampate facciali o l'irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche. L'acne è un effetto indesiderato non comune. Sono state inoltre segnalate acne rosacea e dermatiti rosaceo-simili.

Dal momento della sua disponibilità sul mercato un numero molto piccolo di persone che ha utilizzato Protopy unguento ha avuto tumori maligni (ad esempio, della pelle o linfomi). Non è stata comunque dimostrata o esclusa una correlazione con il trattamento con Protopy unguento sulla base dei dati finora disponibili.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROTOPY

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Protopy dopo la data di scadenza che è riportata sul tubo e sull' astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati 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.

Medicinale non più autorizzato

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Protopy

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopy 0,03% unguento contiene 0,3 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).
- Gli eccipienti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca e paraffina solida.

Descrizione dell'aspetto di Protopy e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

Produttore: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Protopy 0,1% unguento Tacrolimus monoidrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- 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 per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Protopy e a che cosa serve
2. Prima di usare Protopy
3. Come usare Protopy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopy
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROTOPY E A CHE COSA SERVE

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

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

2. PRIMA DI USARE PROTOPY

Non usi Protopy

- Se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o ad uno degli eccipienti di Protopy o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Faccia attenzione con Protopy soprattutto

- Protopy 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.
- La sicurezza dell'uso di Protopy per un lungo periodo di tempo non è nota. Un numero molto limitato di persone che hanno utilizzato Protopy unguento hanno avuto tumori maligni (ad esempio, della pelle o linfomi). Tuttavia, non è stato dimostrato un legame con il trattamento con Protopy unguento.
- Se ha lesioni infette. Non applicare l'unguento su lesioni infette.
- Se ha insufficienza epatica. Si rivolga al medico prima di usare Protopy.
- Se ha una qualsiasi neoplasia della pelle (tumore) o un sistema immunitario indebolito (immunocompromesso) qualsiasi sia la causa, ne discuta anche con il medico prima di utilizzare Protopy.
- Se ha patologie congenite della pelle come la sindrome di Netherton o se soffre di eritroderma generalizzato (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle). Si rivolga al medico prima di usare Protopy.

- Se i suoi linfonodi sono gonfi all'inizio del trattamento con Protopy, deve informare il suo medico. Se i suoi linfonodi diventano gonfi durante il trattamento con Protopy, consulti il suo medico.
- Prima di una vaccinazione informi il medico che sta usando Protopy. Le vaccinazioni non devono essere fatte durante il trattamento e per un certo periodo dopo il trattamento con Protopy. Nel caso di vaccinazioni con virus vivi attenuati (ovvero contro il morbillo, la parotite, la rosolia o contro la poliomielite per somministrazione orale) il periodo di attesa è di 28 giorni, nel caso di vaccini inattivi (ovvero contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'influenza) l'intervallo è di 14 giorni.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio, lettini abbronzanti. Se si trova all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopy, usi un filtro di protezione e indossi un indumento adatto e comodo che protegga la pelle dal sole. Inoltre, chiedi al medico un consiglio per altri appropriati metodi di protezione solare. Se le è stata prescritta la elioterapia, informi il medico che sta usando Protopy e che non sono consigliati l'uso di Protopy e la terapia solare nello stesso tempo.
- Eviti il contatto con gli occhi o con le mucose (nel naso o nella bocca).

Uso di Protopy con altri medicinali e cosmetici

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

Non è stato studiato l'effetto dell'uso contemporaneo di Protopy 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.

Informi il medico che sta usando Protopy prima di sottoporsi a vaccinazione (vedere paragrafo "Faccia attenzione con Protopy soprattutto").

Uso di Protopy con cibi e bevande

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

Gravidanza e allattamento

Non usi Protopy in gravidanza o durante l'allattamento.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

3. COME USARE PROTOPY

Usi sempre Protopy seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Applichi uno strato sottile di Protopy sulle zone affette della pelle.

Protopy 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 Protopy, se le mani non sono l'obiettivo del trattamento.

Prima di applicare Protopy dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Sono disponibili due dosaggi di Protopy (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% unguento) per i pazienti adulti (oltre 16 anni). Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei. Generalmente, il trattamento inizia con Protopy 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finché l'eczema è scomparso. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopy 0,1% due volte al giorno. 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 (Protopy 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 trattamento con Protopy potrebbe essere ripetuto alla ricomparsa della sintomatologia.

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 si dimentica di usare Protopy

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 Protopy, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Circa la metà dei pazienti che usano Protopy ha riscontrato un qualche tipo d'irritazione cutanea dove ha applicato l'unguento. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni (> 10%). Solitamente questi sintomi sono di gravità da lieve a moderata e si risolvono entro una settimana dall'inizio dell'applicazione di Protopy. Altri comuni (> 1%) effetti indesiderati sono rossore, sensazione di calore, dolore, aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo), prurito della pelle, esantema, follicolite (follicoli piliferi infiammati o infetti) e infezioni virali da herpes (ovvero herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex). È comune anche la comparsa di vampate facciali o l'irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche. L'acne è un effetto indesiderato non comune. Sono state inoltre segnalate acne rosacea e dermatiti rosaceo-simili. Dal momento della sua disponibilità sul mercato un numero molto piccolo di persone che ha utilizzato Protopy unguento ha avuto tumori maligni (ad esempio, della pelle o linfomi). Non è stata comunque dimostrata o esclusa una correlazione con il trattamento con Protopy unguento sulla base dei dati finora disponibili.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROTOPY

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Protopy dopo la data di scadenza che è riportata sul tubo e sull'astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati 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.

Medicinale non più autorizzato

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Protopy

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopy 0,1% unguento contiene 1,0 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).
- Gli eccipienti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca e paraffina solida.

Descrizione dell'aspetto di Protopy e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

Produttore: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo nº 1
Bloque 14-2^a
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
Tel: +34 91 4952700

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato