

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopic 0,03% maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g produktu leczniczego Protopic 0,03% maść zawiera 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,03%).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Butylohydroksytoluen (E321) 15 mikrogramów/g maści

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Maść o barwie białej do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Protopic 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

Leczenie fazy ostrej

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstotliwością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Protopic dostępny jest w dwóch mocach, Protopic 0,03% maść i Protopic 0,1% maść.

Dawkowanie

Leczenie fazy ostrej

Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale.

Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważyć, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.

Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian (patrz punkt 4.4).

Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Leczenie podtrzymujące

U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Pacjenci dorośli powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść.

Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.

Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.

W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).

Dzieci i młodzież

U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby.

Maści Protopic nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.

Sposób podawania

Cienką warstwę maści Protopic należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Protopic można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopic nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia maścią Protopic należy ograniczać narażanie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopic nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

Jeżeli na skórze wystąpi jakakolwiek nowa zmiana, inna niż dotychczasowy wyprysk w obrębie leczonej powierzchni skóry, powinien ją ocenić lekarz.

Nie zaleca się stosowania maści zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erythrodermia, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie takrolimusu. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi. Maści Protopic nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopic u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2). Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Protopic pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Protopic u dzieci (patrz punkt 4.2). Nie określono wpływu leczenia maścią Protopic na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.1).

Protopic zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopic nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowego działania immunosupresyjnego nie jest znana.

Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie maści z takrolimusem o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez najkrótszy okres, koniecznie zgodnie z oceną stanu klinicznego (patrz punkt 4.2).

Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Protopic. Pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, należy monitorować w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia limfadenopatii.

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopic w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopic należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Leczenie maścią Protopic jest związane ze zwiększonym narażeniem na zapalenie mieszków włosowych oraz zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew oспopodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem maści Protopic.

W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopic nie należy stosować środków zmiękczejących na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych leków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub leków immunosupresyjnych.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.

Stosowanie maści Protopic pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane.

Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Protopic maść zawiera butylohydroksytoluen (E321), substancję pomocniczą, która może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), lub podrażnienia oczu lub błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono typowych badań dotyczących interakcji takrolimusu w postaci maści.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przezskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus stosowany ogólnie metabolizowany jest przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Działanie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus jest niewielkie ($< 1,0$ ng/mL) i jest mało prawdopodobne, aby podlegało wpływom innych stosowanych równocześnie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erytrodermią.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2–11 lat badano interakcje ze szczepionką przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowaną z białkiem. Nie zaobserwowano wpływu na bezpośrednią odpowiedź na szczepienie, wytworzenie pamięci immunologicznej lub odporność typu humoralnego i komórkowego (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania maści z takrolimusem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Maści Protopic nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Dane uzyskane po zastosowaniu u ludzi wskazują, że po podaniu układowym takrolimus przenika do mleka. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus zastosowany w maści jest niewielkie, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia maścią Protopic.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Maść Protopic nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju działań niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstym działaniem niepożądanym. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem <i>Herpes simplex</i> , zakażenie wywołane wirusami <i>Herpes</i> , wysiew oспopodobny Kaposiego*		zakażenie oka wirusem opryszczki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)		
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd	trądzik*	trądzik różowaty* plamy soczewicowate *
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania	ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania		obrzęk w miejscu podania*
Badania diagnostyczne				zwiększone stężenie leku* (patrz punkt 4.4)

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Leczenie podtrzymujące

W badaniu klinicznym oceniającym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej: liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci) i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dzieci i 6,3% u dorosłych).

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są podobne do zgłaszanych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne.

W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty stosowane w leczeniu dermatoz, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały.

Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane.

Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ . *In vitro*, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.

U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Protopic oceniono u ponad 18 500 pacjentów leczonych takrolimusem w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki sześciu dużych badań klinicznych.

W sześciomiesięcznym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano 0,1% takrolimus w maści dwa razy na dobę u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i porównano z modelem miejscowo stosowanych kortykosteroidów (0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję). Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość odpowiedzi w 3. miesiącu, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 60% poprawę ocenianą za pomocą Zmodyfikowanego Indeksu Powierzchni i Zaawansowania Wyprysku (ang: *mEASI modified Eczema Area and Severity Index*), pomiędzy stanem wyjściowym a miesiącem 3. Częstość odpowiedzi w grupie otrzymującej 0,1% takrolimus (71,6%) była znamienne wyższa od częstości odpowiedzi

uzyskanej w grupie leczonej miejscowo kortykosteroidami (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). Częstości odpowiedzi po 6 miesiącach były porównywalne do wyników po 3 miesiącach.

Tabela 1: Skuteczność w 3 miesiącu

	Miejscowe leczenie kortykosteroidami§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o $\geq 60\%$ (pierwszorzędowy punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	28,5%	47,7%

§ Miejscowe leczenie kortykosteroidami = 0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję

§§ wyższe wartości = większa poprawa

Częstość występowania i charakter większości objawów niepożądanych były podobne w obydwóch grupach. Pieczenie skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (wypieki i nadwrażliwość skóry po spożyciu alkoholu), mrowienie skóry, przeczulica, trądzik, zapalenia grzybicze występowały częściej w grupie leczonej takrolimusem. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w obu grupach leczenia przez cały okres badania.

W drugim badaniu, dzieci w wieku od 2 do 15 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymywały dwa razy na dobę przez trzy tygodnie 0,03% maść z takrolimusem, 0,1% maść z takrolimusem lub 1% maść z octanem hydrokortyzonu. Pierwszorzędnym punktem końcowym było pole pod krzywą AUC mEASI, wyrażone jako odsetek wartości początkowej, uśrednione dla okresu leczenia. Wyniki tego wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania wykazały, że maść z takrolimusem 0,03% i 0,1% jest znacząco bardziej skuteczna ($p < 0,001$ dla obu mocy) niż 1% maść z octanem hydrokortyzonu (Tabela 2).

Tabela 2: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=485)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania pieczenia skóry była wyższa w grupie leczonej takrolimusem niż w grupie leczonej hydrokortyzonem. Świąd zmniejszał się w czasie badania w grupie otrzymującej takrolimus, ale nie w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w żadnej z leczonych grup przez cały okres badania klinicznego.

Celem trzeciego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 0,03% maści z takrolimusem nakładanej dwa razy na dobę, w stosunku do podawanej 2 razy na dobę 1% maści z octanem hydrokortyzonu u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Czas trwania leczenia wynosił do trzech tygodni.

Tabela 3: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=207)	Takrolimus 0,03% (N=207)	Takrolimus 0,1% (N=210)
Mediana procentu zmniejszenia mEASI (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	13,6%	27,8%	36,7%

§ wyższe wartości = większa poprawa

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako procentowe zmniejszenie indeksu mEASI od wartości wyjściowej do końca leczenia. Większą i znamioną statystycznie poprawę wykazano dla maści z takrolimusem 0,03%, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p < 0,001$ dla obu), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści z takrolimusem 0,03% dwa razy na dobę było bardziej skuteczne aniżeli stosowanie raz dziennie (Tabela 3). Występowanie miejscowego pieczenia skóry zdarzało się częściej w grupie otrzymującej takrolimus niż w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych ani w objawach czynności życiowych w żadnej z grup przez cały okres badania.

W czwartym, otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania w okresie do czterech lat, około 800 pacjentów (w wieku ≥ 2 lat) otrzymywało 0,1% maść z takrolimusem w sposób przerywany lub ciągły; w tym 300 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej trzy lata i 79 otrzymywało leczenie przez co najmniej 42 miesiące. U pacjentów, niezależnie od wieku, obserwowano poprawę atopowego zapalenia skóry we wszystkich kolejnych punktach czasowych, polegającą na zmianie punktów EASI i powierzchni zmian skórnych w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto, nie zaobserwowano utraty skuteczności leku podczas trwania badania. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych wykazywała tendencję spadkową w miarę trwania badania klinicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku. Trzy najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to objawy grypopodobne (uczucie zimna, przeziębienie, grypowe zakażenie górnych dróg oddechowych, itp.), świąd i pieczenie skóry. W tym długotrwałym badaniu nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które nie byłyby opisane wcześniej w badaniach krótkotrwałych i (lub) w poprzednich badaniach.

Skuteczność i bezpieczeństwo maści z takrolimusem w leczeniu podtrzymującym umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry były oceniane u 524 pacjentów w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy III o podobnym profilu; jedno badanie prowadzono w grupie dorosłych pacjentów (≥ 16 lat), drugie w grupie dzieci i młodzieży (od 2 do 15 lat). W obu badaniach pacjentów z aktywną chorobą włączono do otwartej fazy badania (ang. *open-label period*, OLP), w której w leczeniu zmian chorobowych stosowano maść z takrolimusem dwa razy na dobę do czasu, gdy poprawa osiągnęła zdefiniowany wcześniej punkt (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA ≤ 2 , tj. zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) przez maksymalnie 6 tygodni leczenia. Następnie pacjentów włączono do fazy badania, w której kontrolowano przebieg choroby metodą podwójnie ślepej próby (ang. *double-blind disease control period*, DCP) przez okres do 12 miesięcy. Pacjentów randomizowano, w grupie leczonej stosowano maść z takrolimusem (u dorosłych o mocy 0,1%, u dzieci o mocy 0,03%), a w grupie kontrolnej podłoże maści raz na dobę, przez dwa dni w tygodniu, w poniedziałek i czwartek. Jeśli choroba nasilała się, pacjentów leczono jak w otwartej fazie badania, stosując maść z takrolimusem dwa razy na dobę przez maksymalnie 6 tygodni, dopóki wartość IGA nie powróciła do ≤ 2 .

Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach była liczba przypadków zaostrzenia choroby, wymagających „istotnej interwencji terapeutycznej” w fazie DCP, zdefiniowanych jako zaostrzenie z IGA wynoszącym 3-5 (tj. choroba umiarkowana, ciężka i bardzo ciężka) w pierwszym dniu zaostrzenia choroby, i wymagających leczenia dłuższego niż 7 dni. Wyniki obu badań, prowadzonych przez 12 miesięcy w łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, wykazały znaczące korzyści z leczenia maścią z takrolimusem dwa razy

w tygodniu, w odniesieniu do pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W przeprowadzonych subanalizach łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry różnice te były znamienne statystycznie (Tabela 4). W tych badaniach nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych niż dotychczas zgłaszane.

Tabela 4: Skuteczność (subpopulacja z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry)

	Dorośli ≥ 16 lat		Dzieci od 2 do 15 lat	
	Takrolimus 0,1% dwa razy w tygodniu (N=80)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=73)	Takrolimus 0,03% dwa razy w tygodniu (N=78)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=75)
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, które wymagały istotnej interwencji, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów bez zaostrzenia choroby, którzy nie wymagali istotnej interwencji)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, wymagającego istotnej interwencji	142 dni	15 dni	217 dni	36 dni
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów, u których nie wystąpiły okresy zaostrzenia choroby)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby	123 dni	14 dni	146 dni	17 dni
Średni odsetek dni leczenia zaostrzenia choroby	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ na korzyść maści z takrolimusem o mocy 0,1% (dorośli) i 0,03% (dzieci) dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych

W siedmiomiesięcznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu w grupach równoległych oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę u dzieci i młodzieży (od 2 do 11 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. W jednej grupie pacjenci otrzymywali Protopic 0,03% maść (n=121) dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie raz na dobę do czasu ustąpienia objawów. W grupie porównawczej pacjenci otrzymywali 1% maść z octanem hydrokortyzonu na twarz i szyję oraz 0,1% maść z maślanem hydrokortyzonu na tułów i kończyny (n=111) dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1% maść z octanem hydrokortyzonu dwa razy na dobę na wszystkie miejsca chorobowo zmienione. W tym czasie wszyscy

pacjenci i grupa kontrolna (n=44) otrzymywali immunizację podstawową, a następnie prowokację w postaci szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowanej z białkiem. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania był współczynnik odpowiedzi na szczepionkę, definiowany jako odsetek pacjentów o mianie przeciwciał bakteriobójczych (ang. serum bactericidal antibody, SBA) w surowicy ≥ 8 , oznaczonym na wizycie w 5. tygodniu. Analiza współczynnika odpowiedzi uzyskanego w 5. tygodniu wykazała równoważność obu grup terapeutycznych (hydrokortyzon 98,3%, maść z takrolimusem 95,4%; 7–11 lat: 100% w obu grupach). Podobne wyniki otrzymano w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono wpływu na podstawową odpowiedź na szczepienie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazują, że po zastosowaniu miejscowym stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są niskie i jeśli są możliwe do oznaczenia, mają charakter przemijający.

Wchłanianie

Dane uzyskane od zdrowych osób wskazują, że po jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje.

Przy doustnym stosowaniu takrolimusu w ramach immunosupresji ogólnoustrojowej u pacjentów po przeszczepieniu narządów docelowe wartości stężeń minimalnych (ang. trough) wynoszą 5–20 ng/mL. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem takrolimusu w maści (0,03–0,1%) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych takrolimusem w maści (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $< 1,0$ ng/mL. Stężenia wyższe niż 1,0 ng/mL, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień, jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, układowa ekspozycja (tj. AUC) na takrolimus z maści Protopic jest około 30-krotnie mniejsza niż obserwowana po immunosupresyjnym leczeniu doustnym u pacjentów z przeszczepami nerek i wątroby. Najniższe stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólne, jest nieznane.

Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią z takrolimusem przez dłuższy czas.

Dystrybucja

Ponieważ ekspozycja układowa związana ze stosowaniem takrolimusu w maści jest niska, uważa się, że jego znaczne wiązanie z białkami osocza ($> 98,8\%$) nie ma klinicznie istotnego znaczenia. Po miejscowym zastosowaniu maści z takrolimusem, takrolimus w sposób swoisty przechodzi do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ogólnego.

Metabolizm

Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Dostępny układowo takrolimus podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale CYP3A4.

Eliminacja

Wykazano, że klirens takrolimusu po podaniu dożylnym jest niski. Średni klirens całkowity wynosi około 2,25 l/h. Klirens wątrobowy dostępnego układowo takrolimusu może być obniżony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów równocześnie leczonych silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka takrolimusu po podaniu na skórę jest podobna do farmakokinetyki odnotowanej u dorosłych, z minimalną ekspozycją układową i brakiem dowodów na kumulację (patrz powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa

Wielokrotne miejscowe zastosowanie takrolimusu w maści lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i grudki.

Długotrwałe miejscowe leczenie takrolimusem szczurów prowadziło do toksyczności układowej, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany spowodowane były dużą ekspozycją układową u gryzoni, wynikającą ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą obserwowaną u świń miniaturowych przy wysokich stężeniach maści (3%).

Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylną podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardi toksyczne.

Mutagenność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość

Ogólnoustrojowe badania rakotwórczości u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.

W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy z użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.

W badaniach fotorakotwórczości takrolimus w postaci maści podawano przewlekłe białym bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano takrolimus w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. Efekt ten występował przy wyższych stężeniach 0,3% i 1%. Znaczenie dla ludzi jest obecnie nieznane. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania maści zawierającej takrolimus nie jest znana.

Toksyczny wpływ na rozród

U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U szczurów samców po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
Propylenu węglan
Wosk biały
Parafina stała
Butylohydroksytoluen (E321)
All-*rac*- α -tokoferol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z polietylenu o niskiej gęstości, zaopatrzona w nakrętkę polipropylenową.

Wielkość opakowań: 10 g, 30 g i 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopic 0,1% maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g produktu leczniczego Protopic 0,1% maść zawiera 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,1%).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Butylohydroksytoluen (E321) 15 mikrogramów/g maści

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Maść o barwie białej do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Protopic 0,1% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (16 lat i powyżej).

Leczenie fazy ostrej

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstotliwością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Protopic dostępny jest w dwóch mocach, Protopic 0,03% maść i Protopic 0,1% maść.

Dawkowanie

Leczenie fazy ostrej

Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale.

Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do

czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.

Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 2 do 16 lat należy stosować wyłącznie produkt Protopic 0,03% maść. Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Leczenie podtrzymujące

U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Pacjenci dorośli (w wieku 16 lat i powyżej) powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.

Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.

W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 2 do 16 lat należy stosować wyłącznie produkt Protopic 0,03% maść. Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Cienką warstwę maści Protopic należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Protopic można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopic nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia maścią Protopic należy ograniczać narażanie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopic nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

Jeżeli na skórze wystąpi jakakolwiek nowa zmiana, inna niż dotychczasowy wyprysk w obrębie leczonej powierzchni skóry, powinien ją ocenić lekarz.

Nie zaleca się stosowania maści zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erytrodermia, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie takrolimusu. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi. Maści Protopic nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopic u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2). Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Protopic pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Protopic u dzieci (patrz punkt 4.2). Nie określono wpływu leczenia maścią Protopic na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.1).

Protopic zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopic nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowego działania immunosupresyjnego nie jest znana.

Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie maści z takrolimusem o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez najkrótszy okres, koniecznie zgodnie z oceną stanu klinicznego (patrz punkt 4.2).

Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Protopic. Pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, należy monitorować w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia zmian limfadenopatii.

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopic w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopic należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Leczenie maścią Protopic jest związane ze zwiększonym narażeniem na zapalenie mieszków włosowych oraz zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes simplex* (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew ospopodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem maści Protopic.

W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopic nie należy stosować środków zmiękczających na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych leków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub leków immunosupresyjnych.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.

Stosowanie maści Protopic pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane.

Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Protopic maść zawiera butylohydroksytoluen (E321), substancję pomocniczą, która może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), lub podrażnienia oczu lub błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono typowych badań dotyczących interakcji takrolimusu w postaci maści.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przezskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus stosowany ogólnie metabolizowany jest przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Działanie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus jest niewielkie (< 1,0 ng/mL) i jest mało prawdopodobne, aby podlegało wpływom innych stosowanych równocześnie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erytrodermią.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2–11 lat badano interakcje ze szczepionką przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowaną z białkiem. Nie zaobserwowano wpływu na bezpośrednią odpowiedź na szczepienie, wytworzenie pamięci immunologicznej lub odporność typu humoralnego i komórkowego (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania maści z takrolimusem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Maści Protopic nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Dane uzyskane po zastosowaniu u ludzi wskazują, że po podaniu układowym takrolimus przenika do mleka. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus zastosowany w maści jest niewielkie, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia maścią Protopic.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Maść Protopic nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju działań niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstym działaniem niepożądanym. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$, $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem <i>Herpes simplex</i> , zakażenie wywołane wirusami <i>Herpes</i> ,		zakażenie oka wirusem opryszczki*

		wysiew oспopodobny Kaposiego*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)		
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd	trądzik*	trądzik różowaty* plamy soczewicowate*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania	ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania		obrzęk w miejscu podania*
Badania diagnostyczne				zwiększone stężenie leku* (patrz punkt 4.4)

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Leczenie podtrzymujące

W badaniu klinicznym oceniającym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej: liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci) i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dzieci i 6,3% u dorosłych).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne.

W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty stosowane w leczeniu dermatoz, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane.

Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ . *In vitro*, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.

U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Protopic oceniono u ponad 18 500 pacjentów leczonych takrolimusem w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki sześciu dużych badań klinicznych.

W sześciomiesięcznym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano 0,1% takrolimus w maści dwa razy na dobę u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i porównano z modelem miejscowo stosowanych kortykosteroidów (0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję). Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość odpowiedzi w 3. miesiącu, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 60% poprawę ocenianą za pomocą Zmodyfikowanego Indeksu Powierzchni i Zaawansowania Wyprysku (ang: *mEASI modified Eczema Area and Severity Index*), pomiędzy stanem wyjściowym a miesiącem 3. Częstość odpowiedzi w grupie otrzymującej 0,1% takrolimus (71,6%) była znamienne wyższa od częstości odpowiedzi uzyskanej w grupie leczonej miejscowo kortykosteroidami (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). Częstości odpowiedzi po 6 miesiącach były porównywalne do wyników po 3 miesiącach.

Tabela 1: Skuteczność w 3 miesiącu

	Miejscowe leczenie kortykosteroidami§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o $\geq$ 60% (pierwszorzędowy punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa $\geq$ 90% w ogólnej ocenie lekarza	28,5%	47,7%

§ Miejscowe leczenie kortykosteroidami = 0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję

§§ wyższe wartości = większa poprawa

Częstość występowania i charakter większości zdarzeń niepożądanych były podobne w obydwóch grupach. Pieczenie skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (wypieki i nadwrażliwość skóry po spożyciu alkoholu), mrowienie skóry, przeczulica, trądzik, zapalenia grzybicze występowały częściej w grupie leczonej takrolimusem. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w obu grupach leczenia przez cały okres badania.

W drugim badaniu, dzieci w wieku od 2 do 15 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymywały dwa razy na dobę przez trzy tygodnie 0,03% maść z takrolimusem, 0,1% maść z takrolimusem lub 1% maść z octanem hydrokortyzonu. Pierwszorzędowym punktem końcowym było pole pod krzywą AUC mEASI, wyrażone jako odsetek wartości początkowej, uśrednione dla okresu leczenia. Wyniki tego wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania wykazały, że maść z takrolimusem 0,03% i 0,1% jest znacząco bardziej skuteczna ($p < 0,001$ dla obu mocy) niż 1% maść z octanem hydrokortyzonu (Tabela 2).

Tabela 2: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=485)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa ≥ 90 % w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania pieczenia skóry była wyższa w grupie leczonej takrolimusem niż w grupie leczonej hydrokortyzonem. Świąd zmniejszał się w czasie badania w grupie otrzymującej takrolimus, ale nie w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w żadnej z leczonych grup przez cały okres badania klinicznego.

Celem trzeciego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 0,03% maści z takrolimusem nakładanej dwa razy na dobę, w stosunku do podawanej 2 razy na dobę 1% maści z octanem hydrokortyzonu u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Czas trwania leczenia wynosił do trzech tygodni.

Tabela 3: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=207)	Takrolimus 0,03% (N=207)	Takrolimus 0,1% (N=210)
Mediana procentu zmniejszenia mEASI (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa ≥ 90 % w ogólnej ocenie lekarza	13,6%	27,8%	36,7%

§ wyższe wartości = większa poprawa

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako procentowe zmniejszenie indeksu mEASI od wartości wyjściowej do końca leczenia. Większą i statystycznie poprawę wykazano dla maści z takrolimusem 0,03%, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p < 0,001$ dla obu), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści z takrolimusem 0,03% dwa razy na dobę było bardziej skuteczne aniżeli stosowanie raz dziennie (Tabela 3). Występowanie miejscowego pieczenia skóry zdarzało się częściej w grupie otrzymującej takrolimus niż w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych ani w objawach czynności życiowych w żadnej z grup przez cały okres badania.

W czwartym, otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania w okresie do czterech lat, około 800 pacjentów (w wieku ≥ 2 lat) otrzymywało 0,1% maść z takrolimusem w sposób

przerywany lub ciągły; w tym 300 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej trzy lata i 79 otrzymywało leczenie przez co najmniej 42 miesiące. U pacjentów, niezależnie od wieku, obserwowano poprawę atopowego zapalenia skóry we wszystkich kolejnych punktach czasowych, polegającą na zmianie punktów EASI i powierzchni zmian skórnych w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto, nie zaobserwowano utraty skuteczności leku podczas trwania badania. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych wykazywała tendencję spadkową w miarę trwania badania klinicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku. Trzy najczęściej zgłaszane działania niepożądane to objawy grypopodobne (uczucie zimna, przeziębienie, grypowe zakażenie górnych dróg oddechowych, itp.), świąd i pieczenie skóry. W tym długotrwałym badaniu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, które nie byłyby opisane wcześniej w badaniach krótkotrwałych i (lub) w poprzednich badaniach.

Skuteczność i bezpieczeństwo maści z takrolimusem w leczeniu podtrzymującym umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry były oceniane u 524 pacjentów w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy III o podobnym profilu; jedno badanie prowadzono w grupie dorosłych pacjentów (≥ 16 lat), drugie w grupie dzieci i młodzieży (od 2 do 15 lat). W obu badaniach pacjentów z aktywną chorobą włączono do otwartej fazy badania (ang. *open-label period*, OLP), w której w leczeniu zmian chorobowych stosowano maść z takrolimusem dwa razy na dobę do czasu, gdy poprawa osiągnęła zdefiniowany wcześniej punkt (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA ≤ 2 , tj. zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) przez maksymalnie 6 tygodni leczenia. Następnie pacjentów włączono do fazy badania, w której kontrolowano przebieg choroby metodą podwójnie ślepej próby (ang. *double-blind disease control period*, DCP) przez okres do 12 miesięcy. Pacjentów randomizowano, w grupie leczonej stosowano maść z takrolimusem (u dorosłych o mocy 0,1%, u dzieci o mocy 0,03%), a w grupie kontrolnej podłoże maści raz na dobę, przez dwa dni w tygodniu, w poniedziałek i czwartek. Jeśli choroba nasilała się, pacjentów leczono jak w otwartej fazie badania, stosując maść z takrolimusem dwa razy na dobę przez maksymalnie 6 tygodni, dopóki wartość IGA nie powróciła do ≤ 2 . Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była liczba przypadków zaostrzenia choroby, wymagających „istotnej interwencji terapeutycznej” w fazie DCP, zdefiniowanych jako zaostrzenie z IGA wynoszącym 3-5 (tj. choroba umiarkowana, ciężka i bardzo ciężka) w pierwszym dniu zaostrzenia choroby, i wymagających leczenia dłuższego niż 7 dni. Wyniki obu badań, prowadzonych przez 12 miesięcy w łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, wykazały znaczące korzyści z leczenia maścią z takrolimusem dwa razy w tygodniu, w odniesieniu do pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W przeprowadzonych subanalizach łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry różnice te były znamienne statystycznie (Tabela 4). W tych badaniach nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych niż dotychczas zgłaszane.

Tabela 4: Skuteczność (subpopulacja z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry)

	Dorośli ≥ 16 lat		Dzieci od 2 do 15 lat	
	Takrolimus 0,1% dwa razy w tygodniu (N=80)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=73)	Takrolimus 0,03% dwa razy w tygodniu (N=78)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=75)
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, które wymagały istotnej interwencji, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów bez zaostrzenia choroby,	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)

którzy nie wymagali istotnej interwencji)				
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, wymagającego istotnej interwencji	142 dni	15 dni	217 dni	36 dni
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów, u których nie wystąpiły okresy zaostrzenia choroby)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby	123 dni	14 dni	146 dni	17 dni
Średni odsetek dni leczenia zaostrzenia choroby	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ na korzyść maści z takrolimusem o mocy 0,1% (dorośli) i 0,03% (dzieci) dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych

W siedmiomiesięcznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu w grupach równoległych oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę u dzieci i młodzieży (od 2 do 11 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. W jednej grupie pacjenci otrzymywali Protopic 0,03% maść (n=121) dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie raz na dobę do czasu ustąpienia objawów. W grupie porównawczej pacjenci otrzymywali 1% maść z octanem hydrokortyzonu na twarz i szyję oraz 0,1% maść z maślanem hydrokortyzonu na tułów i kończyny (n=111) dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1% maść z octanem hydrokortyzonu dwa razy na dobę na wszystkie miejsca chorobowo zmienione. W tym czasie wszyscy pacjenci i grupa kontrolna (n=44) otrzymywali immunizację podstawową, a następnie prowokację w postaci szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowanej z białkiem. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania był współczynnik odpowiedzi na szczepionkę, definiowany jako odsetek pacjentów o mianie przeciwciał bakteriobójczych (ang. serum bactericidal antibody, SBA) w surowicy ≥ 8 , oznaczonym na wizycie w 5. tygodniu. Analiza współczynnika odpowiedzi uzyskanego w 5. tygodniu wykazała równoważność obu grup terapeutycznych (hydrokortyzon 98,3%, maść z takrolimusem 95,4%; 7–11 lat: 100% w obu grupach). Podobne wyniki otrzymano w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono wpływu na podstawową odpowiedź na szczepienie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazują, że po zastosowaniu miejscowym stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są niskie i jeśli są możliwe do oznaczenia, mają charakter przemijający.

Wchłanianie

Dane uzyskane od zdrowych osób wskazują, że po jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje.

Przy doustnym stosowaniu takrolimusu w ramach immunosupresji ogólnoustrojowej u pacjentów po przeszczepieniu narządów docelowe wartości stężeń minimalnych (ang. trough) wynoszą 5–20 ng/mL. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem takrolimusu w maści (0,03–0,1%) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych takrolimusem w maści (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $< 1,0$ ng/mL. Stężenia

wyższe niż 1,0 ng/mL, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień, jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, układowa ekspozycja (tj. AUC) na takrolimus z maści Protopic jest około 30-krotnie mniejsza niż obserwowana po immunosupresyjnym leczeniu doustnym u pacjentów z przeszczepami nerek i wątroby. Najniższe stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólne, jest nieznane.

Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią z takrolimusem przez dłuższy czas.

Dystrybucja

Ponieważ ekspozycja układowa związana ze stosowaniem takrolimusu w maści jest niska, uważa się, że jego znaczne wiązanie z białkami osocza (> 98,8%) nie ma klinicznie istotnego znaczenia.

Po miejscowym zastosowaniu maści z takrolimusem, takrolimus w sposób swoisty przechodzi do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ogólnego.

Metabolizm

Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Dostępny układowo takrolimus podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale CYP3A4.

Eliminacja

Wykazano, że klirens takrolimusu po podaniu dożylnym jest niski. Średni klirens całkowity wynosi około 2,25 l/h. Klirens wątrobowy dostępnego układowo takrolimusu może być obniżony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów równocześnie leczonych silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka takrolimusu po podaniu na skórę jest podobna do farmakokinetyki odnotowanej u dorosłych, z minimalną ekspozycją układową i brakiem dowodów na kumulację (patrz powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa

Wielokrotne miejscowe zastosowanie takrolimusu w maści lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i grudki.

Długotrwałe miejscowe leczenie takrolimusem szczurów prowadziło do toksyczności układowej, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany spowodowane były dużą ekspozycją układową u gryzoni, wynikającą ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą obserwowaną u świń miniaturowych przy wysokich stężeniach maści (3%).

Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylne podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardi toksyczne.

Mutagenność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość

Ogólnoustrojowe badania rakotwórczości u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.

W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy z użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.

W badaniach fotorakotwórczości takrolimus w postaci maści podawano przewlekłe białym bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano

takrolimus w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. Efekt ten występował przy wyższych stężeniach 0,3% i 1%. Znaczenie dla ludzi jest obecnie nieznane. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania maści zawierającej takrolimus nie jest znana.

Toksyczny wpływ na rozród

U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U szczurów samców po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
Propylenu węglan
Wosk biały
Parafina stała
Butylohydroksytoluen (E321)
All-*rac*- α -tokoferol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z polietylenu o niskiej gęstości, zaopatrzona w nakrętkę polipropylenową.

Wielkość opakowań: 10 g, 30 g i 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S

Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PROTOPIC 0,03% MAŚĆ (10 g, 30 g, 60 g PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Protopic 0,03% maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała, butylhydroksytoluen (E321), all-*rac*- α - tokoferol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

10 g
30 g
60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Protopic 0,03%

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PROTOPIC 0,03% MAŚĆ (10 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Protopic 0,03% maść
Takrolimus jednowodny
Podanie na skórę.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 g

6. INNE

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**PROTOPIC 0,03% MAŚĆ (30 g, 60 g TUBA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Protopic 0,03% maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała, butylhydroksytoluen (E321), all-*rac*- α - tokoferol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

30 g
60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PROTOPIC 0,1% MAŚĆ (10 g, 30 g, 60 g PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Protopic 0,1% maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała, butylhydroksytoluen (E321), all-*rac*- α - tokoferol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

10 g
30 g
60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Protopic 0,1%

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PROTOPIC 0,1% MAŚĆ (10 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Protopic 0,1% maść
Takrolimus jednowodny
Podanie na skórę.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 g

6. INNE

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**PROTOPIC 0,1% MAŚĆ (30 g, 60 g TUBA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Protopic 0,1% maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała, butylhydroksytoluen (E321), all-*rac*- α - tokoferol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

30 g

60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Protopic 0,03% maść Takrolimus jednowodny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Protopic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopic
3. Jak stosować lek Protopic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Protopic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Protopic i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Protopic jest takrolimus jednowodny, który jest lekiem immunomodulującym.

Lek Protopic 0,03% maść jest stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry (wyprysk) u dorosłych, którzy nie reagowali lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, takiego jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów i u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), które nie reagowały na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Jeżeli, po leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry trwającym do 6 tygodni, zmiany całkowicie ustąpiły lub prawie całkowicie ustąpiły i jeśli choroba często się zaostrza (tj. 4 razy w roku lub częściej), można zapobiegać nawrotom zaostrzenia choroby lub przedłużyć okres bez nawrotów stosując dwa razy w tygodniu Protopic 0,03% maść.

W atopowym zapaleniu skóry wzmożona reakcja układu odpornościowego skóry wywołuje jej stan zapalny (swędzenie, zaczerwienienie, suchość). Protopic zmienia nieprawidłową odpowiedź immunologiczną likwidując stan zapalny i świąd.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopic

Kiedy nie stosować leku Protopic

- jeśli pacjent ma uczulenie na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), albo na antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Protopic należy omówić to z lekarzem:

- Jeżeli występuje **niewydolność wątroby**.
- Jeżeli występują jakiegokolwiek **nowotwory skóry** (guzy) lub **osłabienie układu odpornościowego** (upośledzenie odporności) z jakiegokolwiek przyczyny.

- Jeżeli występuje **genetyczna wada bariery naskórkowej**, taka jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata (nasilone łuszczenie skóry z powodu ścięczenia zewnętrznej warstwy skóry), lub jeśli występuje choroba zapalna skóry taka jak **ropne zgorzelinowe zapalenie skóry** lub **uogólniona erythrodermia** (zaczerwienienie zapalne i łuszczenie całej skóry).
- Jeżeli występuje skórna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja immunologiczna skóry, która jest częstym powikłaniem u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego).
- Jeżeli w czasie rozpoczęcia leczenia występuje **obrzęk węzłów chłonnych**. Jeżeli w trakcie leczenia lekiem Protopic wystąpi obrzęk węzłów chłonnych, należy skonsultować się z lekarzem.
- Jeżeli występują **zakażone zmiany skórne**. Nie należy stosować maści na zakażone zmiany skórne.
- Jeżeli zauważy się jakiegokolwiek **zmiany w wyglądzie skóry**, należy poinformować o tym lekarza.
- Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.
- Należy unikać wystawiania skóry na dłuższe działanie światła słonecznego lub sztucznego światła słonecznego, jak na przykład łożka opalające. Jeśli spędza się czas na dworze po zastosowaniu maści Protopic, należy używać kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym i nosić luźną odzież chroniącą skórę przed słońcem. Ponadto należy zapytać lekarza o inne metody ochrony przed słońcem. W przypadku zalecenia leczenia światłem należy poinformować lekarza prowadzącego o stosowaniu leku Protopic, ponieważ nie zaleca się stosowania leku Protopic i leczenia światłem w tym samym czasie.
- Jeżeli lekarz zaleci stosowanie leku Protopic dwa razy w tygodniu w celu zapobieżenia nawrotom atopowego zapalenia skóry, przynajmniej co 12 miesięcy należy zgłosić się do lekarza na wizytę kontrolną, nawet jeśli nie ma nawrotu choroby. U dzieci należy wstrzymać leczenie podtrzymujące po 12 miesiącach, aby ocenić czy nadal istnieje potrzeba kontynuowania leczenia.
- Zaleca się stosowanie maści Protopic o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez możliwie najkrótszy okres. Decyzję podejmie lekarz na podstawie oceny odpowiedzi wyprysku na lek Protopic maść.

Dzieci

- Lek Protopic **nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat**. Dlatego nie należy stosować maści w tej grupie wiekowej. Należy skonsultować się z lekarzem.
- Nie ustalono, jaki jest wpływ leczenia lekiem Protopic na rozwijający się układ odpornościowy u dzieci, szczególnie małych.

Lek Protopic a inne leki i kosmetyki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Można stosować kremy nawilżające i płyny kosmetyczne w czasie leczenia maścią Protopic, lecz nie należy ich używać w ciągu dwóch godzin po zastosowaniu leku Protopic.

Nie badano skutków stosowania w tym samym czasie maści Protopic z innymi lekami stosowanymi na skórę lub z doustnie przyjmowanymi kortykosteroidami (np. kortyzonem), ani z lekami, które wpływają na układ odpornościowy.

Stosowanie leku Protopic z alkoholem

W czasie stosowania maści Protopic picie alkoholu może powodować rumieńce lub zaczerwienienie skóry lub twarzy oraz uczucie gorąca.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Protopic zawiera butylohydroksytoluen (E321)

Protopic zawiera butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu lub błon śluzowych.

3. Jak stosować lek Protopic

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Nanieść cienką warstwę leku Protopic na zmienioną powierzchnię skóry.
- Protopic można stosować na większość powierzchni ciała, w tym na twarz i szyję oraz na zgięcia w okolicy kolan i łokci.
- Unikać przedostania się maści do nosa, jamy ustnej czy do oka. Jeśli maść dostanie się w któreś z tych miejsc, należy ją dokładnie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.
- Nie przykrywać leczonego obszaru skóry bandażami lub opatrunkami.
- Umyć ręce po zastosowaniu leku Protopic, o ile nie są one objęte leczeniem.
- Przed zastosowaniem leku Protopic po kąpieli lub prysznicu należy upewnić się, czy skóra jest całkowicie sucha.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Protopic 0,03% maść należy stosować dwukrotnie w ciągu dnia, raz rano i raz wieczorem, przez trzy tygodnie. Po tym okresie maść powinna być stosowana raz dziennie na każdą chorą okolicę skóry, aż do ustąpienia wyprysku.

Dorośli (w wieku 16 lat i powyżej)

Dla dorosłych pacjentów (w wieku 16 lat i powyżej) Protopic jest dostępny w dwóch mocach (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% maść). Lekarz prowadzący zdecyduje, która z nich jest odpowiednia dla danego pacjenta.

Zwykle leczenie rozpoczyna się od stosowania leku Protopic 0,1% maść dwa razy w ciągu dnia, jeden raz rano i jeden raz wieczorem, do czasu ustąpienia wyprysku. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz zdecyduje, czy można zmniejszyć częstość stosowania leku lub użyć lek o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.

Każdy zmieniony obszar skóry należy leczyć do czasu ustąpienia wyprysku. Poprawa widoczna jest zwykle w ciągu jednego tygodnia. Jeśli w okresie dwóch tygodni nie widać poprawy, należy udać się do lekarza w celu zastosowania innego możliwego leczenia.

Lekarz może zalecić stosowanie maści Protopic dwa razy w tygodniu, jeżeli zmiany wywołane atopowym zapaleniem skóry całkowicie ustąpiły lub prawie całkowicie ustąpiły (Protopic 0,03% u dzieci i Protopic 0,1% u dorosłych). Maść Protopic należy nanosić raz na dobę dwa razy w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem skóry. Należy zachować 2- lub 3-dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.

W przypadku nawrotu objawów lek Protopic należy stosować dwa razy w ciągu dnia, tak jak podano powyżej, i umówić się na wizytę do lekarza w celu skonsultowania tego leczenia.

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą możliwie jak najszybciej. Nie wywoływać wymiotów.

Pominięcie zastosowania leku Protopic

W przypadku zapomnienia nałożenia maści w przewidzianym czasie należy zastosować ją jak najszybciej, a następnie powrócić do poprzedniego schematu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie pieczenia i swędzenie

Objawy te mają zwykle łagodny lub umiarkowany charakter i przemijają w ciągu pierwszego tygodnia stosowania leku Protopic.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie
- uczucie gorąca
- ból
- wzmożona wrażliwość skóry (szczególnie na gorąco i zimno)
- mrowienie skóry
- wysypka
- miejscowe zakażenie skóry niezależne od określonej przyczyny, w tym: stan zapalny lub zakażenie mieszków włosowych, opryszczka wargowa, uogólnione zakażenia wirusem *Herpes simplex*
- uderzenia gorąca w obrębie twarzy lub podrażnienie skóry po wypiciu alkoholu również występują często

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- trądzik

Po stosowaniu maści dwa razy w tygodniu u dzieci i dorosłych zgłaszano zakażenia w miejscu podania. U dzieci zgłaszano także liszajec, powierzchniowe zakażenie skóry zwykle powodujące powstawanie na skórze pęcherzyków lub wrzodów.

Po wprowadzeniu maści do obrotu zgłaszano trądzik różowaty (zaczerwienienie twarzy), zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego, plamy soczewicowate (obecność płaskich, brązowych plam na skórze), obrzęk w miejscu podania i zakażenia oka wirusem opryszczki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Protopic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Protopic

- Substancją czynną leku jest takrolimus jednowodny.
Jeden gram maści Protopic 0,03% zawiera 0,3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Ponadto lek zawiera wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylenu węglan, воск biały, parafinę stałą, butylohydroksytoluen (E321) i all-*rac*- α -tokoferol.

Jak wygląda lek Protopic i co zawiera opakowanie

Protopic jest maścią o barwie białej lub lekko żółtawej. Dostępny jest w tubach zawierających po 10, 30 lub 60 gramów maści. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Protopic dostępny jest w dwóch mocach (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% maść).

Podmiot odpowiedzialny

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

Wytwórca

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Protopic 0,1% maść Takrolimus jednowodny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Protopic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopic
3. Jak stosować lek Protopic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Protopic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Protopic i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Protopic jest takrolimus jednowodny, który jest lekiem immunomodulującym.

Lek Protopic 0,1 % maść jest stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry (wyprysk) u dorosłych, którzy nie reagowali lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, takiego jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Jeżeli, po leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry trwającym do 6 tygodni, zmiany całkowicie ustąpiły lub prawie całkowicie ustąpiły i jeśli choroba często się zaostrza (tj. 4 razy w roku lub częściej), można zapobiegać nawrotom zaostrzenia choroby lub przedłużyć okres bez nawrotów stosując dwa razy w tygodniu Protopic 0,1% maść.

W atopowym zapaleniu skóry wzmożona reakcja układu odpornościowego skóry wywołuje jej stan zapalny (swędzenie, zaczerwienienie, suchość). Protopic zmienia nieprawidłową odpowiedź immunologiczną likwidując stan zapalny i świąd.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopic

Kiedy nie stosować leku Protopic

- jeśli pacjent ma uczulenie na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), albo na antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Protopic należy omówić to z lekarzem:

- Jeżeli występuje **niewydolność wątroby**.
- Jeżeli występują jakiegokolwiek **nowotwory skóry** (guzy) lub **osłabienie układu odpornościowego** (upośledzenie odporności) z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jeżeli występuje **genetyczna wada bariery naskórkowej**, taka jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata (nasilone łuszczenie skóry z powodu ścięć zewnętrznego warstwy

skóry), lub jeśli występuje choroba zapalna skóry taka jak **ropne zgorzelinowe zapalenie skóry** lub **uogólniona erythrodermia** (zaczerwienienie zapalne i łuszczenie całej skóry).

- Jeżeli występuje skórna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja immunologiczna skóry, która jest częstym powikłaniem u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego).
- Jeżeli w czasie rozpoczęcia leczenia występuje **obrzęk węzłów chłonnych**. Jeżeli w trakcie leczenia lekiem Protopic wystąpi obrzęk węzłów chłonnych, należy skonsultować się z lekarzem.
- Jeżeli występują **zakażone zmiany skórne**. Nie należy stosować maści na zakażone zmiany skórne.
- Jeżeli zauważy się jakiegokolwiek **zmiany w wyglądzie skóry**, należy poinformować o tym lekarza.
- Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.
- Należy unikać wystawiania skóry na dłuższe działanie światła słonecznego lub sztucznego światła słonecznego, jak na przykład łóżka opalające. Jeśli spędza się czas na dworze po zastosowaniu maści Protopic, należy używać kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym i nosić luźną odzież chroniącą skórę przed słońcem. Ponadto należy zapytać lekarza o inne metody ochrony przed słońcem. W przypadku zalecenia leczenia światłem należy poinformować lekarza prowadzącego o stosowaniu leku Protopic, ponieważ nie zaleca się stosowania leku Protopic i leczenia światłem w tym samym czasie.
- Jeżeli lekarz zaleci stosowanie leku Protopic dwa razy w tygodniu w celu zapobieżenia nawrotom atopowego zapalenia skóry, przynajmniej co 12 miesięcy należy zgłosić się do lekarza na wizytę kontrolną, nawet jeśli nie ma nawrotu choroby. U dzieci należy wstrzymać leczenie podtrzymujące po 12 miesiącach, aby ocenić czy nadal istnieje potrzeba kontynuowania leczenia.
- Zaleca się stosowanie maści Protopic o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez możliwie najkrótszy okres. Decyzję podejmie lekarz na podstawie oceny odpowiedzi wyprysku na lek Protopic maść.

Dzieci

- Lek Protopic 0,1% maść **nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 16 lat**. Dlatego nie należy stosować maści w tej grupie wiekowej. Należy skonsultować się z lekarzem.
- Nie ustalono, jaki jest wpływ leczenia lekiem Protopic na rozwijający się układ odpornościowy u dzieci, szczególnie małych.

Lek Protopic a inne leki i kosmetyki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Można stosować kremy nawilżające i płyny kosmetyczne w czasie leczenia maścią Protopic, lecz nie należy ich używać w ciągu dwóch godzin po zastosowaniu leku Protopic.

Nie badano skutków stosowania w tym samym czasie maści Protopic z innymi lekami stosowanymi na skórę lub z doustnie przyjmowanymi kortykosteroidami (np. kortyzonem), ani z lekami, które wpływają na układ odpornościowy.

Stosowanie leku Protopic z alkoholem

W czasie stosowania maści Protopic picie alkoholu może powodować rumieńce lub zaczerwienienie skóry lub twarzy oraz uczucie gorąca.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Protopic zawiera butylohydroksytoluen (E321)

Protopic zawiera butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu lub błon śluzowych.

3. Jak stosować lek Protopic

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Nanieść cienką warstwę leku Protopic na zmienioną powierzchnię skóry.
- Protopic można stosować na większość powierzchni ciała, w tym na twarz i szyję oraz na zgięcia w okolicy kolan i łokci.
- Unikać przedostania się maści do nosa, jamy ustnej czy do oka. Jeśli maść dostanie się w któreś z tych miejsc, należy ją dokładnie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.
- Nie przykrywać leczonego obszaru skóry bandażami lub opatrunkami.
- Umyć ręce po zastosowaniu leku Protopic, o ile nie są one objęte leczeniem.
- Przed zastosowaniem leku Protopic po kąpieli lub prysznicu należy upewnić się, czy skóra jest całkowicie sucha.

Dorośli (w wieku 16 lat i powyżej)

Dla dorosłych pacjentów (w wieku 16 lat i powyżej) Protopic jest dostępny w dwóch mocach (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% maść). Lekarz prowadzący zdecyduje, która z nich jest odpowiednia dla danego pacjenta.

Zwykle leczenie rozpoczyna się od stosowania leku Protopic 0,1% maść dwa razy w ciągu dnia, jeden raz rano i jeden raz wieczorem, do czasu ustąpienia wyprysku. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz zdecyduje, czy można zmniejszyć częstość stosowania leku lub użyć lek o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.

Każdy zmieniony obszar skóry należy leczyć do czasu ustąpienia wyprysku. Poprawa widoczna jest zwykle w ciągu jednego tygodnia. Jeśli w okresie dwóch tygodni nie widać poprawy, należy udać się do lekarza w celu zastosowania innego możliwego leczenia.

Lekarz może zalecić stosowanie maści Protopic 0,1% dwa razy w tygodniu, jeżeli zmiany wywołane atopowym zapaleniem skóry całkowicie ustąpiły lub prawie całkowicie ustąpiły. Maść Protopic 0,1% należy nanosić raz na dobę dwa razy w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem skóry. Należy zachować 2- lub 3-dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.

W przypadku nawrotu objawów lek Protopic należy stosować dwa razy w ciągu dnia, tak jak podano powyżej, i umówić się na wizytę do lekarza w celu skonsultowania tego leczenia.

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą możliwie jak najszybciej. Nie wywoływać wymiotów.

Pominięcie zastosowania leku Protopic

W przypadku zapomnienia nałożenia maści w przewidzianym czasie należy zastosować ją jak najszybciej, a następnie powrócić do poprzedniego schematu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie pieczenia i swędzenie

Objawy te mają zwykle łagodny lub umiarkowany charakter i przemijają w ciągu pierwszego tygodnia stosowania leku Protopic.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie
- uczucie gorąca
- ból
- wzmożona wrażliwość skóry (szczególnie na gorąco i zimno)
- mrowienie skóry
- wysypka
- miejscowe zakażenie skóry niezależne od określonej przyczyny, w tym: stan zapalny lub zakażenie mieszków włosowych, opryszczka wargowa, uogólnione zakażenia wirusem *Herpes simplex*
- uderzenia gorąca w obrębie twarzy lub podrażnienie skóry po wypiciu alkoholu również występują często

Niezbędnie często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- trądzik

Po stosowaniu maści dwa razy w tygodniu u dorosłych zgłaszano zakażenia w miejscu podania.

Po wprowadzeniu maści do obrotu zgłaszano trądzik różowaty (zaczerwienienie twarzy), zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego, plamy soczewicowate (obecność płaskich, brązowych plam na skórze), obrzęk w miejscu podania i zakażenia oka wirusem opryszczki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Protopic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubie i pudełku po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Protopic

- Substancją czynną leku jest takrolimus jednowodny.
Jeden gram maści Protopic 0,1% zawiera 1,0 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Ponadto lek zawiera wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylen węglan, воск biały, parafinę stałą, butylohydroksytoluen (E321) i all-*rac*- α -tokoferol.

Jak wygląda lek Protopic i co zawiera opakowanie

Protopic jest maścią o barwie białej lub lekko żółtawej. Dostępny jest w tubach zawierających po 10, 30 lub 60 gramów maści. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Protopic dostępny jest w dwóch mocach (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% maść).

Podmiot odpowiedzialny

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

Wytwórca

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji takrolimus (postacie farmaceutyczne do stosowania miejscowego), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka znacznego wchłaniania ogólnoustrojowego w przypadku stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu ropnego zgorzelińowego zapalenia skóry, opisanymi w literaturze, PRAC stwierdził, że druki informacyjne dotyczące produktów zawierających takrolimus do stosowania miejscowego powinny zostać zmienione w celu dodania ropnego zgorzelińowego zapalenia skóry do listy schorzeń wymienionych w ChPL, w przypadku których nie zaleca się stosowania takrolimusu w maści.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgodził się z ogólnymi wnioskami i podstawami zalecenia PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji takrolimus (postacie farmaceutyczne do stosowania miejscowego) CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną (substancje czynne) takrolimus (postacie farmaceutyczne do stosowania miejscowego) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.