

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,03% pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Protopy 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolimus sob a forma de mono-hidratada (0,03%).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada

Pomada de cor branca ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteróides tópicos. Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, em crianças (a partir dos 2 anos de idade), que não têm uma resposta adequada às terapêuticas convencionais, tais como corticosteróides tópicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Protopy deve ser iniciado por médicos, que tenham experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica.

O tratamento deve ser intermitente e não contínuo.

Protopy pomada deve ser aplicado, em camada fina, nas áreas da pele afectadas. Protopy pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo o rosto, pescoço e pregas da pele, exceptuando as membranas mucosas. Protopy pomada não deve ser aplicado em oclusão (ver secção 4.4).

As regiões da pele afectadas devem ser tratadas com Protopy até ao desaparecimento dos sintomas, após o que o tratamento deve ser descontinuado. De um modo geral, observa-se melhoria do estado da pele uma semana após o início do tratamento. Se decorridas duas semanas de tratamento não forem observados sinais de melhoria, há que considerar outras opções terapêuticas. Protopy poderá ser usado por um período de tratamento curto e por um período de tratamento longo, mas intermitente. Aos primeiros sinais de recorrência (exarcebação) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Não é recomendado o uso de Protopy em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Utilização em crianças (a partir dos 2 anos de idade)

O tratamento deverá iniciar-se por uma aplicação duas vezes ao dia, até às três semanas de tratamento. Depois deste período, a frequência da aplicação deverá ser reduzida para uma vez por dia, até ao desaparecimento da lesão (ver secção 4.4).

Utilização em adultos (a partir dos 16 anos de idade)

Protopy existe disponível em duas dosagens, Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada. O tratamento deverá iniciar-se com a aplicação de Protopy 0,1%, duas vezes por dia e deve ser continuado até ao desaparecimento da lesão. O tratamento com Protopy 0,1%, duas vezes por dia, deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Se a situação clínica permitir, deverá tentar-se reduzir a frequência das aplicações ou utilizar a dose mais baixa, Protopy 0,03% pomada.

Utilização em geriatria (a partir dos 65 anos de idade)

Não foram ainda efectuados estudos específicos nos idosos. No entanto, a experiência clínica disponível com este grupo etário não demonstrou a necessidade de qualquer ajustamento da dose aplicada.

Como os estudos de eficácia clínica foram efectuados com a interrupção abrupta do tratamento, não existe informação disponível sobre se a diminuição gradual da dosagem reduzirá a taxa de recidivas.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade aos macrólidos em geral, ao tacrolimus ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Protopy não deve ser utilizado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes a receber terapêutica que cause imunossupressão.

Ainda não foi estabelecido o efeito do tratamento com Protopy pomada sobre o desenvolvimento do sistema imunológico das crianças, principalmente nas mais novas. Quando o Protopy pomada for prescrito a este grupo etário, este facto, deve ser tido em consideração (ver secção 4.1).

Durante o tratamento com Protopy pomada, a exposição da pele à luz solar deve ser reduzida e evitado o uso de luz ultravioleta (UV) dos solários, e a terapêutica com UVB ou UVA, em combinação com psoralenos (PUVA), (ver secção 5.3). Os médicos deverão aconselhar os doentes sobre os métodos de protecção solar adequados, tais como a redução do tempo de exposição solar, o uso de protectores solares e aconselhar a cobertura da pele com roupa apropriada. O Protopy pomada não deve ser aplicado em lesões consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas.

Os emolientes não devem ser aplicados na mesma área cutânea, nas 2 horas antes ou após a aplicação do Protopy pomada. O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi ainda avaliado. Não existe experiência relativa ao uso concomitante de esteróides sistémicos ou de agentes imunossupressores.

A eficácia e a segurança de Protopy pomada no tratamento da dermatite atópica infectada clinicamente, não foram avaliadas. Antes de se iniciar o tratamento com Protopy pomada, as infecções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas. Os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infecções dérmicas superficiais. O tratamento com Protopy pode estar associado a um risco aumentado de infecções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi). Na presença destas infecções, deve ser avaliado o balanço de riscos e benefícios associados com o uso de Protopy. Não é conhecido o potencial para a imunossupressão local (possivelmente resultando em infecções ou malignidade cutânea) a longo prazo (i.e. durante um período de anos) (ver secção 5.1).

O Protopy contém como substância activa o tacrolimus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina, tem sido associada a risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e malignidade da pele. Em doentes a utilizar tacrolimus pomada, foram notificados casos de malignidade, incluindo cutânea e outros tipos de linfoma, e cancro de pele (ver secção 4.8). Nos doentes com dermatite atópica tratados com Protopy não foram detectados níveis sistémicos significativos de tacrolimus.

A linfadenopatia foi raramente (0,8%) descrita nos ensaios clínicos. A maioria destes casos, relacionados com infecções (cutâneas, do tracto respiratório e de dentes), foram resolvidos com terapêutica antibiótica apropriada. Os doentes transplantados, que estão a seguir regimes imunossuppressores (p.ex. tacrolimus sistémico), apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas; consequentemente, os doentes que recebem Protopy e que desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorizados, para se assegurar a solução da linfadenopatia. A linfadenopatia presente no início da terapêutica deve ser investigada e mantida sob atenção. No caso de linfadenopatia resistente, deve investigar-se a etiologia da linfadenopatia. Na ausência de uma etiologia clara para a linfadenopatia, ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve considerar-se a descontinuação de Protopy.

Deve ser evitado o contacto da pomada com os olhos e com as mucosas. Em caso de aplicação acidental nestas zonas, a pomada deve ser cuidadosamente removida e/ou a área abrangida lavada com água.

O uso de Protopy pomada em oclusão não foi estudado nos doentes, pelo que não se recomenda a aplicação de pensos oclusivos.

Tal como para qualquer outro medicamento de aplicação tópica, os doentes devem lavar as mãos após a aplicação da pomada, caso as mãos não sejam a zona a tratar.

O tacrolimus é extensamente metabolizado no fígado. Apesar de, a seguir à terapêutica tópica as concentrações sanguíneas serem baixas, a pomada deve ser usada com precaução nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Devido ao potencial aumento permanente da absorção sistémica do tacrolimus, não é recomendado o uso de Protopy pomada nos doentes com deficiências genéticas da barreira epidérmica, tais como o síndrome de Netherton. Nos doentes com eritrodermia generalizada, não foi estabelecida a segurança do Protopy pomada.

Deve-se ter precaução na aplicação de Protopy por um longo período de tempo em doentes com extensivo envolvimento da pele, especialmente em crianças (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram ainda efectuados estudos formais sobre a interacção da pomada de tacrolimus com outros medicamentos tópicos.

O tacrolimus não é metabolizado na pele humana, o que significa que não existe potencial para interacções percutâneas que possam afectar o metabolismo do tacrolimus.

O tacrolimus disponível a nível sistémico é metabolizado via o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hepático. A exposição sistémica resultante da aplicação tópica de pomada de tacrolimus é baixa (< 1,0 ng/ml) e é improvável que seja afectada pelo uso concomitante de substâncias que são conhecidas como inibidoras do CYP3A4. Contudo, a possibilidade de interacções não pode ser excluída e a administração sistémica concomitante de inibidores CYP3A4 (p.ex. eritromicina, itraconazol, cetaconazol e diltiazem) em doentes com doença eritrodérmica e/ou difusa, deve ser cuidadosa.

A interacção potencial entre a vacinação e a aplicação de Protopy pomada não foi investigada. Devido ao potencial risco do insucesso da vacinação, as vacinas devem ser administradas antes do início do tratamento, ou durante um intervalo sem tratamento, com um período de 14 dias entre a última aplicação de Protopy e a vacinação. No caso de vacinas de vírus vivos atenuados, este período deve ser prolongado para 28 dias, ou deve considerar-se o uso de vacinas alternativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização da pomada de tacrolimus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva na sequência de administração sistémica (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Protopy pomada não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Os dados em humanos demonstram que, após administração sistémica, o tacrolimus é excretado pelo leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistémica resultante da aplicação da pomada de tacrolimus seja baixa, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com Protopy pomada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Protopy pomada é aplicado topicamente, pelo que não é provável que tenha qualquer efeito sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. Eritema foi uma reacção adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência, sensação de calor, dor, parestesia e exantema no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum.

Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infecções víricas do tipo herpético.

As reacções adversas suspeitas de estarem relacionadas com o tratamento, estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos. As frequências estão definidas como: muito frequentes (> 1/10), frequentes (> 1/100, < 1/10) e pouco frequentes (>1/1.000, <1/100). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação

Frequentes: Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação

Infecções e infestações

Frequentes: Infecções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Foliculites, prurido

Pouco frequentes: Acne

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica)

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas: Rosácea

Pós-comercialização: foram notificados casos de malignidade, incluindo cutânea e outros tipos de linfomas, e cancro da pele em doentes a usar tacrolimus pomada (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

É pouco provável a ocorrência de sobredosagem após a aplicação tópica do medicamento. Em caso de ingestão, é conveniente tomar as medidas gerais de suporte, as quais podem incluir a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Devido à natureza do veículo da pomada, não se recomenda a indução do vômito nem a lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos usados em Dermatologia, código ATC: D11AX14

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de acção do tacrolimus na dermatite atópica não é completamente compreendido. Enquanto que se observou o que a seguir se descreve, o significado clínico destas observações, na dermatite atópica, não é conhecido.

Através da sua ligação a uma imunofilina citoplásmica específica (FKBP12), o tacrolimus inibe as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, como a GM-CSF, o α -TNF e γ -IFN.

In vitro, em células Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolimus reduziu a actividade simuladora das células T. O tacrolimus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele.

Nos animais, a pomada de tacrolimus inibiu as reacções inflamatórias, em modelos de dermatite experimentais e espontâneos, idênticos à dermatite atópica humana. A pomada de tacrolimus não reduz a espessura cutânea, nem atrofia a pele dos animais.

Nos doentes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas, durante o tratamento com a pomada de tacrolimus, foi associada à redução da expressão do receptor Fc nas células de Langerhans e à redução da sua actividade hiperestimuladora das células T. Nos seres humanos, a pomada de tacrolimus não afecta a síntese de colagéneo.

Resultados de estudos clínicos em doentes

A eficácia e a segurança de Protopy foram avaliadas em mais de 13.500 doentes, tratados com pomada de tacrolimus, em ensaios clínicos de Fase I a Fase III. Dados de quatro ensaios importantes são aqui apresentados.

Num ensaio randomizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com a duração de seis meses, a aplicação de pomada de tacrolimus 0,1%, duas vezes por dia, em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi comparada com um regime à base de corticosteróides tópicos (butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço). O *endpoint* primário foi a taxa de resposta no mês 3, definida pela proporção de doentes com pelo menos 60% de melhoria no mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*) entre a baseline e o mês 3. A taxa de resposta no grupo de tacrolimus 0,1% (71,6%) foi significativamente superior à do grupo com tratamento à base de corticosteróides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). As taxas de resposta no mês 6 foram comparáveis aos resultados do mês 3.

Tabela 1 Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteróides tópicos§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Taxa de resposta \geq 60% de melhoria no mEASI (<i>Endpoint</i> primário)§§	50,8%	71,6%
Melhoria \geq 90% na Avaliação Global do Médico	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteróide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço

§§ valores superiores = elevada melhoria

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram similares nos dois grupos de tratamento. Ardor na pele, herpes simplex, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após a ingestão de álcool), sensação de formiguelo, hiperestésias, acne e dermatites fúngicas ocorreram com maior frequência no grupo de tratamento com tacrolimus. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No segundo ensaio, crianças com idades entre os 2 e os 15 anos, com dermatite atópica moderada a grave, receberam tratamento com pomada de tacrolimus 0,03%, pomada de tacrolimus 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, durante três semanas. O *endpoint* primário foi a área-sob-a-curva (AUC) do mEASI calculada ao longo do período de tratamento como uma percentagem da baseline. Os resultados deste ensaio randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação demonstraram que a pomada de tacrolimus, 0,03% e 0,1%, é significativamente mais eficaz ($p < 0,001$ para ambos) que a pomada de acetato de hidrocortisona 1% (Tabela 2).

Tabela 2 Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediana do mEASI como Percentagem da AUC na baseline (<i>Endpoint</i> primário)§	64,0%	44,8%	39,8%
Melhoria \geq 90% na Avaliação Global do Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valores inferiores = elevada melhoria

A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolimus do que no grupo da hidrocortisona. O prurido diminuiu ao longo do tempo no grupo do tacrolimus mas não no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o ensaio clínico.

O objectivo do terceiro estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação foi a avaliação da eficácia e segurança da pomada de tacrolimus 0,03%, aplicada uma ou duas vezes por dia, relativamente à aplicação da pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, em crianças com dermatite atópica moderada a grave. O tratamento durou até 3 semanas.

Tabela 3 Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% Duas vezes por dia (N=207)	Tacrolimus 0,03% Uma vez por dia (N=207)	Tacrolimus 0,03% Duas vezes por dia (N=210)
Mediana da diminuição percentual do mEASI (<i>Endpoint</i> primário)§	47,2%	70,0%	78,7%
Melhoria ≥90% na Avaliação Global do Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valores superiores = elevada melhoria

O *endpoint* primário foi definido como a diminuição percentual do mEASI desde a baseline até ao fim do tratamento. Verificou-se uma melhoria superior, estatisticamente significativa, para a pomada de tacrolimus 0,03%, aplicada uma e duas vezes por dia, quando comparada com a pomada de acetato de hidrocortisona, aplicada duas vezes por dia ($p < 0,001$ para ambos). O tratamento com a pomada de tacrolimus 0,03%, duas vezes por dia, foi mais eficaz do que a aplicação uma vez por dia (Tabela 3). A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolimus do que no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No quarto ensaio, aproximadamente 800 doentes (idade ≥ 2 anos) receberam pomada de tacrolimus 0,1%, intermitentemente ou continuamente, num estudo aberto de segurança a longo prazo, até quatro anos, com 300 doentes a receber tratamento durante, pelo menos, três anos e 79 doentes a receber tratamento, no mínimo, durante 42 meses. Com base nas alterações da pontuação EASI e da área da superfície corporal afectada desde a baseline, os doentes, independentemente da idade, apresentaram melhoria na sua dermatite atópica em todos os *time points* subsequentes. Além disso, não se verificou perda de eficácia ao longo do ensaio clínico. A incidência total de eventos adversos tendeu a decrescer para todos os doentes, independentemente da idade, à medida que o estudo progredia. Os três eventos adversos notificados com maior frequência foram sintomas tipo gripe (constipação, constipação comum, gripe, infecção respiratória superior, etc), prurido e ardor na pele. Não se observaram, neste estudo a longo prazo, quaisquer eventos adversos não notificados anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados clínicos disponíveis demonstram que as concentrações de tacrolimus na circulação sistémica, após aplicação tópica, são baixas e, quando mensuráveis, transitórias.

Absorção

Dados obtidos com seres humanos saudáveis indicam que a exposição sistémica ao tacrolimus, após a aplicação tópica isolada ou reiterada de pomada de tacrolimus, é baixa ou mesmo nula.

A maioria dos doentes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com pomada de tacrolimus (0,03% - 0,1%), em aplicação única ou reiterada, e bebés a partir dos 5 meses tratados com pomada de tacrolimus (0,03%), apresentavam concentrações sanguíneas $< 1,0$ ng/ml. Nos casos em que ocorreram concentrações sanguíneas superiores a 1,0 ng/ml, estas foram transitórias. A exposição sistémica aumenta com o aumento das zonas de tratamento. Contudo, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica do tacrolimus diminuem com a cicatrização cutânea. Tanto nos adultos como nas crianças, com uma média de 50% de superfície corporal tratada, a exposição sistémica (i.e. AUC) de tacrolimus do Protopy é aproximadamente 30 vezes inferior à observada com as doses imunossupressoras orais administradas a doentes com transplante renal e hepático. Não se conhece a concentração sanguínea mais baixa de tacrolimus, para a qual se podem observar efeitos sistémicos.

Não existem provas de acumulação sistémica de tacrolimus nos doentes tratados (adultos e crianças) com pomada de tacrolimus por períodos de tempo prolongados (até um ano).

Distribuição

Como a exposição sistémica com a pomada de tacrolimus é baixa, a forte ligação do tacrolimus (> 98,8%) às proteínas plasmáticas é considerada como clinicamente irrelevante. Após aplicação tópica da pomada de tacrolimus, o tacrolimus é selectivamente distribuído pela pele, com uma difusão mínima para a circulação sistémica.

Metabolismo

Não foi detectado qualquer metabolismo do tacrolimus pela pele humana. O tacrolimus disponível sistemicamente é extensamente metabolizado no fígado via CYP3A4.

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, o tacrolimus demonstrou ter uma taxa de depuração baixa. A média da depuração total pelo organismo é de cerca de 2,25 l/h. A eliminação hepática do tacrolimus disponível sistemicamente pode ser diminuída em indivíduos com insuficiência hepática grave, ou em indivíduos tratados simultaneamente com fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4.

Após aplicações tópicas repetidas da pomada, a semi-vida média do tacrolimus foi estimada entre 75 horas para os adultos e 65 horas para as crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida e tolerância local

A administração tópica reiterada de pomada de tacrolimus, ou do veículo da pomada, em ratos, coelhos e cobaias anãs esteve associada a ligeiras alterações dérmicas, tais como eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico de longo prazo de ratos, com tacrolimus, levou a toxicidade sistémica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. Estas alterações foram provocadas pela elevada exposição sistémica dos roedores, que resultou numa elevada absorção de tacrolimus por via transdérmica. Nas cobaias anãs expostas a elevadas concentrações da pomada (3%), a única alteração sistémica observada nas fêmeas foi um ganho do peso corporal ligeiramente mais baixo.

Os coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolimus, tendo sido observados efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Ensaio realizado *in vitro* e *in vivo* não indicaram qualquer potencial genotóxico atribuível ao tacrolimus.

Carcinogenicidade

Estudos carcinogénicos sistémicos com ratinhos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram qualquer potencial carcinogénico do tacrolimus.

Num estudo de 24 meses sobre a carcinogenicidade cutânea do tacrolimus, com ratos tratados com a pomada a 0,1%, não se observaram tumores cutâneos. No mesmo estudo foi, no entanto, detectada uma maior incidência de linfomas, associada à elevada exposição sistémica.

Num estudo sobre a fotocarcinogenicidade, ratinhos albinos pelados foram tratados cronicamente com tacrolimus pomada e radiação UV. Os animais tratados com a pomada de tacrolimus mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento de tumores cutâneos (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores. Não está claro se o efeito do tacrolimus é devido à imunossupressão sistémica ou a um efeito local. O risco para humanos não pode ser completamente excluído uma vez que o potencial para imunossupressão local com uso a longo prazo de tacrolimus pomada é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva

Observou-se toxicidade embrio/fetal em ratos e coelhos, mas apenas em doses capazes de provocar toxicidade significativa nas progenitoras. Nos ratos machos, em doses subcutâneas elevadas de tacrolimus notou-se uma redução da espermatogénese.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vaselina branca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera branca de abelhas
Parafina sólida

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga laminada, com revestimento interno de polietileno de baixa densidade, com fecho roscado de polipropileno branco.

Apresentações: 10 g, 30 g e 60 g. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28/02/2002
Data da renovação: 20/11/2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD/MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,1% pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Protopy 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolimus sob a forma de mono-hidratada (0,1%).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada

Pomada de cor branca ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteróides tópicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Protopy deve ser iniciado por médicos, que tenham experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica.

O tratamento deve ser intermitente e não contínuo.

Protopy pomada deve ser aplicado em camada fina, nas áreas da pele afectadas. Protopy pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo o rosto, pescoço e pregas da pele, exceptuando as membranas mucosas. Protopy pomada não deve ser aplicado em oclusão (ver secção 4.4).

As regiões da pele afectadas devem ser tratadas com Protopy até ao desaparecimento dos sintomas, após o que o tratamento deve ser descontinuado. De um modo geral, observa-se melhoria do estado da pele uma semana após o início do tratamento. Se decorridas duas semanas de tratamento não forem observados sinais de melhoria, há que considerar outras opções terapêuticas. Protopy poderá ser usado por um período de tratamento curto e por um período de tratamento longo, mas intermitente. Aos primeiros sinais de recorrência (exarcebação) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Não é recomendado o uso de Protopy em crianças com idade inferior a 2 anos até estarem disponíveis mais dados.

Utilização em adultos (a partir dos 16 anos de idade)

Protopy existe disponível em duas dosagens, Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada. O tratamento deverá iniciar-se com a aplicação de Protopy 0,1%, duas vezes por dia e deve ser continuado até ao desaparecimento da lesão. O tratamento com Protopy 0,1%, duas vezes por dia, deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Se a situação clínica permitir, deverá tentar-se reduzir a frequência das aplicações ou utilizar a dose mais baixa, Protopy 0,03% pomada.

Utilização em geriatria (a partir dos 65 anos de idade)

Não foram ainda efectuados estudos específicos nos idosos. No entanto, a experiência clínica disponível com este grupo etário não demonstrou a necessidade de qualquer ajustamento da dose aplicada.

Como os estudos de eficácia clínica foram efectuados com a interrupção abrupta do tratamento, não existe informação disponível sobre se a diminuição gradual da dosagem reduzirá a taxa de recidivas.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade aos macrólidos em geral, ao tacrolimus ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Protopy não deve ser utilizado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes a receber terapêutica que cause imunossupressão.

Durante o tratamento com Protopy pomada, a exposição da pele à luz solar deve ser reduzida e evitado o uso de luz ultravioleta (UV) dos solários, e a terapêutica com UVB ou UVA, em combinação com psoralenos (PUVA), (ver secção 5.3). Os médicos deverão aconselhar os doentes sobre os métodos de protecção solar adequados, tais como a redução do tempo de exposição solar, o uso de protectores solares e aconselhar a cobertura da pele com roupa apropriada. O Protopy pomada não deve ser aplicado em lesões consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas.

Os emolientes não devem ser aplicados na mesma área cutânea, nas 2 horas antes ou após a aplicação do Protopy pomada. O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi ainda avaliado. Não existe experiência relativa ao uso concomitante de esteróides sistémicos ou de agentes imunossupressores.

A eficácia e a segurança de Protopy pomada no tratamento da dermatite atópica infectada clinicamente, não foram avaliadas. Antes de se iniciar o tratamento com Protopy pomada, as infecções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas. Os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infecções dérmicas superficiais. O tratamento com Protopy pode estar associado a um risco aumentado de infecções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi). Na presença destas infecções, deve ser avaliado o balanço de riscos e benefícios associados com o uso de Protopy. Não é conhecido o potencial para a imunossupressão local (possivelmente resultando em infecções ou malignidade cutânea) a longo prazo (i.e. durante um período de anos) (ver secção 5.1).

O Protopy contém como substância activa o tacrolimus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina, tem sido associada a risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e malignidade da pele. Em doentes a utilizar tacrolimus pomada, foram notificados casos de malignidade, incluindo cutânea e outros tipos de linfoma, e cancro de pele (ver secção 4.8). Nos doentes com dermatite atópica tratados com Protopy não foram detectados níveis sistémicos significativos de tacrolimus.

A linfadenopatia foi raramente (0,8%) descrita nos ensaios clínicos. A maioria destes casos, relacionados com infecções (cutâneas, do tracto respiratório e de dentes), foram resolvidos com terapêutica antibiótica apropriada. Os doentes transplantados, que estão a seguir regimes imunossupressores (p.ex. tacrolimus sistémico), apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas; consequentemente, os doentes que recebem Protopy e que desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorizados, para se assegurar a solução da linfadenopatia. A linfadenopatia presente no início da terapêutica deve ser investigada e mantida sob atenção. No caso de linfadenopatia resistente, deve investigar-se a etiologia da linfadenopatia. Na ausência de uma etiologia clara para a linfadenopatia, ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve considerar-se a descontinuação de Protopy.

Deve ser evitado o contacto da pomada com os olhos e com as mucosas. Em caso de aplicação acidental nestas zonas, a pomada deve ser cuidadosamente removida e/ou a área abrangida lavada com água.

O uso de Protopy pomada em oclusão não foi estudado nos doentes, pelo que não se recomenda a aplicação de pensos oclusivos.

Tal como para qualquer outro medicamento de aplicação tópica, os doentes devem lavar as mãos após a aplicação da pomada, caso as mãos não sejam a zona a tratar.

O tacrolimus é extensamente metabolizado no fígado. Apesar de, a seguir à terapêutica tópica as concentrações sanguíneas serem baixas, a pomada deve ser usada com precaução nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Devido ao potencial aumento permanente da absorção sistémica do tacrolimus, não é recomendado o uso de Protopy pomada nos doentes com deficiências genéticas da barreira epidérmica, tais como o síndrome de Netherton. Nos doentes com eritrodermia generalizada, não foi estabelecida a segurança do Protopy pomada.

Deve-se ter precaução na aplicação de Protopy por um longo período de tempo em doentes com extensivo envolvimento da pele, especialmente em crianças (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram ainda efectuados estudos formais sobre a interacção da pomada de tacrolimus com outros medicamentos tópicos.

O tacrolimus não é metabolizado na pele humana, o que significa que não existe potencial para interacções percutâneas que possam afectar o metabolismo do tacrolimus.

O tacrolimus disponível a nível sistémico é metabolizado via o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hepático. A exposição sistémica resultante da aplicação tópica de pomada de tacrolimus é baixa (< 1,0 ng/ml) e é improvável que seja afectada pelo uso concomitante de substâncias que são conhecidas como inibidoras do CYP3A4. Contudo, a possibilidade de interacções não pode ser excluída e a administração sistémica concomitante de inibidores CYP3A4 (p.ex. eritromicina, itraconazol, cetaconazol e diltiazem) em doentes com doença eritrodérmica e/ou difusa, deve ser cuidadosa.

A interacção potencial entre a vacinação e a aplicação de Protopy pomada não foi investigada. Devido ao potencial risco do insucesso da vacinação, as vacinas devem ser administradas antes do início do tratamento, ou durante um intervalo sem tratamento, com um período de 14 dias entre a última aplicação de Protopy e a vacinação. No caso de vacinas de vírus vivos atenuados, este período deve ser prolongado para 28 dias, ou deve considerar-se o uso de vacinas alternativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização da pomada de tacrolimus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva na sequência de administração sistémica (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Protopy pomada não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Os dados em humanos demonstram que, após administração sistémica, o tacrolimus é excretado pelo leite materno. Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistémica resultante da aplicação da pomada de tacrolimus seja baixa, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com Protopy pomada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Protopy pomada é aplicado topicamente, pelo que não é provável que tenha qualquer efeito sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. Eritema foi uma reacção adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência, sensação de calor, dor, parestesia e exantema no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum.

Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infecções víricas do tipo herpético.

As reacções adversas suspeitas de estarem relacionadas com o tratamento, estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos. As frequências estão definidas como: muito frequentes (> 1/10), frequentes (> 1/100, < 1/10) e pouco frequentes (>1/1.000, <1/100). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação

Frequentes: Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação

Infeções e infestações

Frequentes: Infecções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Frequentes: Foliculites, prurido

Pouco frequentes: Acne

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica)

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas: Rosácea

Pós-comercialização: foram notificados casos de malignidade, incluindo cutânea e outros tipos de linfomas, e cancro da pele em doentes a usar tacrolimus pomada (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

É pouco provável a ocorrência de sobredosagem após a aplicação tópica do medicamento.

Em caso de ingestão, é conveniente tomar as medidas gerais de suporte, as quais podem incluir a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Devido à natureza do veículo da pomada, não se recomenda a indução do vômito nem a lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos usados em Dermatologia, código ATC: D11AX14

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de acção do tacrolimus na dermatite atópica não é completamente compreendido. Enquanto que se observou o que a seguir se descreve, o significado clínico destas observações, na dermatite atópica, não é conhecido.

Através da sua ligação a uma imunofilina citoplásmica específica (FKBP12), o tacrolimus inibe as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, como a GM-CSF, a α -TNF e γ -IFN.

In vitro, em células Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolimus reduziu a actividade simuladora das células T. O tacrolimus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele.

Nos animais, a pomada de tacrolimus inibiu as reacções inflamatórias, em modelos de dermatite experimentais e espontâneos, idênticos à dermatite atópica humana. A pomada de tacrolimus não reduz a espessura cutânea, nem atrofia a pele dos animais.

Nos doentes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas, durante o tratamento com a pomada de tacrolimus, foi associada à redução da expressão do receptor Fc nas células de Langerhans e à redução da sua actividade hiperestimuladora das células T. Nos seres humanos, a pomada de tacrolimus não afecta a síntese de colagénio.

Resultados de estudos clínicos em doentes

A eficácia e a segurança de Protopy foram avaliadas em mais de 13.500 doentes, tratados com pomada de tacrolimus, em ensaios clínicos de Fase I a Fase III. Dados de quatro ensaios importantes são aqui apresentados.

Num ensaio randomizado, em dupla ocultação, multicêntrico, com a duração de seis meses, a aplicação de pomada de tacrolimus 0,1%, duas vezes por dia, em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi comparada com um regime à base de corticosteróides tópicos (butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço). O *endpoint* primário foi a taxa de resposta no mês 3, definida pela proporção de doentes com pelo menos 60% de melhoria no mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*) entre a baseline e o mês 3. A taxa de resposta no grupo de tacrolimus 0,1% (71,6%) foi significativamente superior à do grupo com tratamento à base de corticosteróides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). As taxas de resposta no mês 6 foram comparáveis aos resultados do mês 3.

Tabela 1 Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteróides tópicos§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Taxa de resposta \geq 60% de melhoria no mEASI (<i>Endpoint</i> primário)§§	50,8%	71,6%
Melhoria \geq 90% na Avaliação Global do Médico	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteróide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% no rosto e pescoço

§§ valores superiores = elevada melhoria

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram similares nos dois grupos de tratamento. Ardor na pele, herpes simplex, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após a ingestão de álcool), sensação de formigueiro, hiperestésias, acne e dermatites fúngicas ocorreram com maior frequência no grupo de tratamento com tacrolimus. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No segundo ensaio, crianças com idades entre os 2 e os 15 anos, com dermatite atópica moderada a grave, receberam tratamento com pomada de tacrolimus 0,03%, pomada de tacrolimus 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, durante três semanas. O *endpoint* primário foi a área-sob-a-curva (AUC) do mEASI calculada ao longo do período de tratamento como uma percentagem da baseline. Os resultados deste ensaio randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação demonstraram que a pomada de tacrolimus, 0,03% e 0,1%, é significativamente mais eficaz ($p < 0,001$ para ambos) que a pomada de acetato de hidrocortisona 1% (Tabela 2).

Tabela 2 Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediana do mEASI como Percentagem da AUC na baseline (<i>Endpoint</i> primário)§	64,0%	44,8%	39,8%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ valores inferiores = elevada melhoria

A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolimus do que no grupo da hidrocortisona. O prurido diminuiu ao longo do tempo no grupo do tacrolimus mas não no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o ensaio clínico.

O objectivo do terceiro estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação foi a avaliação da eficácia e segurança da pomada de tacrolimus 0,03%, aplicada uma ou duas vezes por dia, relativamente à aplicação da pomada de acetato de hidrocortisona 1%, duas vezes por dia, em crianças com dermatite atópica moderada a grave. O tratamento durou até 3 semanas.

Tabela 3 Eficácia na semana 3

	Acetato de hidrocortisona 1% Duas vezes por dia (N=207)	Tacrolimus 0,03% Uma vez por dia (N=207)	Tacrolimus 0,03% Duas vezes por dia (N=210)
Mediana da diminuição percentual do mEASI (<i>Endpoint</i> primário)§	47,2%	70,0%	78,7%
Melhoria $\geq 90\%$ na Avaliação Global do Médico	13,6%	27,8%	36,7%

§ valores superiores = elevada melhoria

O *endpoint* primário foi definido como a diminuição percentual do mEASI desde a baseline até ao fim do tratamento. Verificou-se uma melhoria superior, estatisticamente significativa, para a pomada de tacrolimus 0,03%, aplicada uma e duas vezes por dia, quando comparada com a pomada de acetato de hidrocortisona, aplicada duas vezes por dia ($p < 0,001$ para ambos). O tratamento com a pomada de tacrolimus 0,03%, duas vezes por dia, foi mais eficaz do que a aplicação uma vez por dia (Tabela 3). A incidência de ardor local na pele foi superior no grupo de tratamento com tacrolimus do que no grupo da hidrocortisona. Não se verificaram alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais nem nos sinais vitais em qualquer dos grupos de tratamento durante todo o estudo.

No quarto ensaio, aproximadamente 800 doentes (idade ≥ 2 anos) receberam pomada de tacrolimus 0,1%, intermitentemente ou continuamente, num estudo aberto de segurança a longo prazo, até quatro anos, com 300 doentes a receber tratamento durante, pelo menos, três anos e 79 doentes a receber

tratamento, no mínimo, durante 42 meses. Com base nas alterações da pontuação EASI e da área da superfície corporal afectada desde a baseline, os doentes, independentemente da idade, apresentaram melhoria na sua dermatite atópica em todos os *time points* subsequentes. Além disso, não se verificou perda de eficácia ao longo do ensaio clínico. A incidência total de eventos adversos tendeu a decrescer para todos os doentes, independentemente da idade, à medida que o estudo progredia. Os três eventos adversos notificados com maior frequência foram sintomas tipo gripe (constipação, constipação comum, gripe, infecção respiratória superior, etc), prurido e ardor na pele. Não se observaram, neste estudo a longo prazo, quaisquer eventos adversos não notificados anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados clínicos disponíveis demonstram que as concentrações de tacrolimus na circulação sistémica, após aplicação tópica, são baixas e, quando mensuráveis, transitórias.

Absorção

Dados obtidos com seres humanos saudáveis indicam que a exposição sistémica ao tacrolimus, após a aplicação tópica isolada ou reiterada de pomada de tacrolimus, é baixa ou mesmo nula.

A maioria dos doentes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com pomada de tacrolimus (0,03% - 0,1%), em aplicação única ou reiterada, e bebés a partir dos 5 meses tratados com pomada de tacrolimus (0,03%), apresentavam concentrações sanguíneas < 1,0 ng/ml. Nos casos em que ocorreram concentrações sanguíneas superiores a 1,0 ng/ml, estas foram transitórias. A exposição sistémica aumenta com o aumento das zonas de tratamento. Contudo, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica do tacrolimus diminuem com a cicatrização cutânea. Tanto nos adultos como nas crianças, com uma média de 50% de superfície corporal tratada, a exposição sistémica (i.e. AUC) de tacrolimus do Protopy é aproximadamente 30 vezes inferior à observada com as doses imunossupressoras orais administradas a doentes com transplante renal e hepático. Não se conhece a concentração sanguínea mais baixa de tacrolimus, para a qual se podem observar efeitos sistémicos.

Não existem provas de acumulação sistémica de tacrolimus nos doentes tratados (adultos e crianças) com pomada de tacrolimus por períodos de tempo prolongados (até um ano).

Distribuição

Como a exposição sistémica com a pomada de tacrolimus é baixa, a forte ligação do tacrolimus (> 98,8%) às proteínas plasmáticas é considerada como clinicamente irrelevante.

Após aplicação tópica da pomada de tacrolimus, o tacrolimus é selectivamente distribuído pela pele, com uma difusão mínima para a circulação sistémica.

Metabolismo

Não foi detectado qualquer metabolismo do tacrolimus pela pele humana. O tacrolimus disponível sistemicamente é extensamente metabolizado no fígado via CYP3A4.

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, o tacrolimus demonstrou ter uma taxa de depuração baixa. A média da depuração total pelo organismo é de cerca de 2,25 l/h. A eliminação hepática do tacrolimus disponível sistemicamente pode ser diminuída em indivíduos com insuficiência hepática grave, ou em indivíduos tratados simultaneamente com fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4.

Após aplicações tópicas repetidas da pomada, a semi-vida média do tacrolimus foi estimada entre 75 horas para os adultos e 65 horas para as crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida e tolerância local

A administração tópica reiterada de pomada de tacrolimus, ou do veículo da pomada, em ratos, coelhos e cobaias anãs esteve associada a ligeiras alterações dérmicas, tais como eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico de longo prazo de ratos, com tacrolimus, levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. Estas alterações foram provocadas pela elevada exposição sistêmica dos roedores, que resultou numa elevada absorção de tacrolimus por via transdérmica. Nas cobaias anãs expostas a elevadas concentrações da pomada (3%), a única alteração sistêmica observada nas fêmeas foi um ganho do peso corporal ligeiramente mais baixo. Os coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolimus, tendo sido observados efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Ensaio realizados *in vitro* e *in vivo* não indicaram qualquer potencial genotóxico atribuível ao tacrolimus.

Carcinogenicidade

Estudos carcinogénicos sistémicos com ratinhos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram qualquer potencial carcinogénico do tacrolimus.

Num estudo de 24 meses sobre a carcinogenicidade cutânea do tacrolimus, com ratos tratados com a pomada a 0,1%, não se observaram tumores cutâneos. No mesmo estudo foi, no entanto, detectada uma maior incidência de linfomas, associada à elevada exposição sistêmica.

Num estudo sobre a fotocarcinogenicidade, ratinhos albinos pelados foram tratados cronicamente com tacrolimus pomada e radiação UV. Os animais tratados com a pomada de tacrolimus mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento de tumores cutâneos (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores. Não está claro se o efeito do tacrolimus é devido à imunossupressão sistêmica ou a um efeito local. O risco para humanos não pode ser completamente excluído uma vez que o potencial para imunossupressão local com uso a longo prazo de tacrolimus pomada é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva

Observou-se toxicidade embrio/fetal em ratos e coelhos, mas apenas em doses capazes de provocar toxicidade significativa nas progenitoras. Nos ratos machos, em doses subcutâneas elevadas de tacrolimus notou-se uma redução da espermatogénese.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vaselina branca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera branca de abelhas
Parafina sólida

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga laminada, com revestimento interno de polietileno de baixa densidade, com fecho roscado de polipropileno branco.

Apresentações: 10 g, 30 g e 60 g. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28/02/2002

Data da renovação: 20/11/2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD/MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Medicamento já sendo autorizado

A TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2.).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

PROTOPY 0,03% POMADA (CARTONAGEM DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

1 g de pomada contém: 0,3 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Protopy 0.03%

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

PROTOPY 0,03% POMADA (BISNAGA DE 10 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 g

6. OUTRAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

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

EU/1/02/202/005

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

PROTOPY 0,03% POMADA (BISNAGA DE 30 g, 60 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,03% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

1 g de pomada contém: 0,3 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

30 g

60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

PROTOPY 0,1% POMADA (CARTONAGEM DE 10 g, 30 g, 60 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

1 g de pomada contém: 1,0 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Protopy 0.1%

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

PROTOPY 0,1% POMADA (BISNAGA DE 10 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 g

6. OUTRAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

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

EU/1/02/202/006

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

PROTOPY 0,1% POMADA (BISNAGA DE 30 g, 60 g)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Protopy 0,1% Pomada
Tacrolimus mono-hidratado

2. DESCRIÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

1 g de pomada contém: 1,0 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas, parafina sólida.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

30 g

60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Protopy 0,03% Pomada Tacrolimus mono-hidratado

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Protopy e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Protopy
3. Como utilizar Protopy
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Protopy
6. Outras informações

1. O QUE É PROTOPY E PARA QUE É UTILIZADO

A substância activa de Protopy, o tacrolimus mono-hidratado, é um agente imunomodulador.

Protopy 0,03% pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica moderada a grave (eczema), em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais tais como corticosteróides tópicos e em crianças (com idade superior a 2 anos de idade), que não têm uma resposta adequada às terapêuticas convencionais tais como corticosteróides tópicos. Na dermatite atópica uma hiper-reacção do sistema imunitário da pele causa inflamação cutânea (prurido, eritema, desidratação). Protopy altera a resposta imunitária anómala e alivia a inflamação cutânea e o prurido.

2. ANTES DE UTILIZAR PROTOPY

Não utilize Protopy

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tacrolimus ou a qualquer outro componente de Protopy ou aos antibióticos macrólidos (p.ex. azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Tome especial cuidado com Protopy

- O Protopy pomada não está aprovado para crianças menores de 2 anos de idade. Deste modo, não deve ser usado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.
- Ainda não foi estabelecido, o efeito do tratamento com Protopy sobre o desenvolvimento do sistema imunitário nas crianças, principalmente nas mais novas.
- É desconhecida a segurança do uso de Protopy por um longo período. Um número muito reduzido de pessoas que utilizaram Protopy pomada sofreu de malignidade (por exemplo, pele ou linfoma). No entanto, não foi demonstrada uma ligação ao tratamento com Protopy pomada.
- Se tiver feridas infectadas. Não aplique a pomada directamente sobre feridas infectadas.
- Se tiver insuficiência hepática, antes de utilizar Protopy fale com o seu médico.
- Fale também com o seu médico antes de utilizar Protopy se tiver qualquer malignidade (tumor) na pele ou se o seu sistema imunitário estiver enfraquecido (imuno-comprometido) qualquer que seja a causa.
- Se tiver uma doença hereditária da barreira epidérmica, tal como síndrome de Netherton, ou se sofre de eritrodermia generalizada (rubor inflamatório e de pele escamada), antes de utilizar Protopy fale com o seu médico.

- Deve informar o seu médico se tem nódulos linfáticos inchados no início do tratamento. Se durante o tratamento com Protopy os seus nódulos linfáticos ficarem inchados, consulte o seu médico.
- Antes de receber uma vacinação, diga ao seu médico que está a usar Protopy. Durante o tratamento com Protopy não devem ser tomadas vacinas, nem durante um certo período de tempo após o tratamento com Protopy. O tempo de espera para as vacinas de vírus vivos atenuados (p.ex. sarampo, papeira, rubéola ou vacina oral para a poliomielite) é de 28 dias, para as vacinas inactivas (p.ex. tétano, difteria, tosse convulsa ou gripe) é de 14 dias.
- Evite a exposição da pele a longos períodos ao sol ou à luz solar artificial (solários). Se passa muito tempo no exterior, após a aplicação de Protopy, use um protector solar e vista roupa larga, que proteja a pele do sol. Adicionalmente peça o conselho do seu médico relativamente a outros métodos apropriados de protecção solar. Como não é recomendado o uso simultâneo de Protopy e de terapia à base de luz, se lhe for prescrita terapia à base de luz, informe o seu médico de que está a usar Protopy.
- Evite o contacto com os olhos ou as mucosas (no interior do nariz ou da boca).

Tomar ou utilizar Protopy com outros medicamentos e cosméticos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Durante o tratamento com Protopy pode usar cremes e loções hidratantes, embora estes produtos só devam ser utilizados duas horas antes ou duas horas após a aplicação de Protopy.

Não foi estudado o uso simultâneo de Protopy com outras preparações a serem usadas na pele, nem com a administração oral de corticoesteróides (p.ex. cortisona) ou medicamentos que afectam o sistema imunitário.

Antes de lhe ser administrada qualquer vacina, informe o seu médico de que está a seguir uma terapêutica com Protopy (ver Secção “Tome especial cuidado com Protopy”).

Utilizar Protopy com alimentos e bebidas

Durante o uso de Protopy a ingestão de bebidas alcoólicas pode causar rubor ou vermelhidão, e sensação de calor na pele do corpo ou do rosto.

Gravidez e aleitamento

Não use Protopy se está grávida ou a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

3. COMO UTILIZAR PROTOPY

Utilizar Protopy sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Aplique uma fina camada de Protopy nas áreas da pele afectadas.

Protopy pode ser utilizado em praticamente todas as partes do corpo, incluindo o rosto e o pescoço, assim como nas pregas da pele dos cotovelos e joelhos.

Evite usar a pomada no interior do seu nariz, boca ou nos olhos. Se o produto penetrar nestas zonas, deve limpá-las cuidadosamente ou lavá-las com água.

Não cubra as áreas de pele em tratamento com pensos ou ligaduras.

Depois de aplicar Protopy, lave as mãos, excepto no caso de estas estarem também em tratamento.

Antes de aplicar Protopy, após um banho ou um duche, assegure-se de que a sua pele está completamente seca.

Crianças (com idade superior a 2 anos)

Aplique Protopy duas vezes por dia, até às três semanas, uma de manhã e outra à noite. Depois deste período a pomada deve ser usada uma vez por dia, em cada região da pele afectada, até ao desaparecimento do eczema.

Adultos (com idade superior a 16 anos)

Para os doentes adultos existem duas dosagens de Protopy (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada). O seu médico decidirá sobre que dosagem é melhor para si. Normalmente, o tratamento é iniciado com Protopy 0,1% pomada, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, até o eczema desaparecer. O tratamento com Protopy 0,1%, duas vezes por dia, deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Dependendo da resposta do seu eczema, o seu médico decidirá se a frequência da aplicação pode ser reduzida ou se pode utilizar a dosagem mais baixa, Protopy 0,03% pomada.

Trate cada uma das zonas afectadas até o eczema ter desaparecido completamente. Normalmente, observa-se melhoria do estado da pele dentro de uma semana após o início do tratamento. Se não observar qualquer melhoria ao fim de duas semanas, consulte o médico para que este possa prescrever outros tratamentos possíveis. Se os sintomas reaparecerem, o tratamento com Protopy pode ser repetido.

Se ingerir acidentalmente a pomada

Se ingerir acidentalmente a pomada, consulte de imediato o seu médico ou o farmacêutico. Não tente induzir o vómito.

Caso se tenha esquecido de utilizar Protopy

Se se esqueceu de aplicar a pomada no momento estabelecido, aplique-a logo que se lembre e depois proceda como habitualmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como os demais medicamentos, Protopy pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Cerca de metade dos doentes que usam Protopy têm qualquer tipo de irritação da pele onde aplicaram a pomada. Sensação de ardor e comichão são muito frequentes (> 10%). Estes sintomas são normalmente de natureza ligeira a moderada e geralmente desaparecem dentro de uma semana de tratamento com Protopy. Outros efeitos secundários frequentes (> 1%) são vermelhidão, sensação de calor, dor, hipersensibilidade cutânea (especialmente ao calor e ao frio), formigueiro, erupção cutânea, foliculite (foliculos inflamados ou infectados) e infecções víricas do tipo herpético (p.ex. lesões herpéticas, infecções generalizadas a herpes simplex). Também é frequente o rubor facial e a irritação cutânea após a ingestão de bebidas alcoólicas. O acne é um efeito secundário pouco frequente. Foram também notificadas rosácea e dermatites do tipo rosácea.

Desde a disponibilidade comercial, um pequeno número de pessoas tratadas com Protopy pomada sofreu de malignidade (por exemplo, pele ou linfoma). No entanto, até ao momento a ligação ao tratamento com Protopy pomada não foi demonstrada ou refutada.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR PROTOPY

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Protopy após o prazo de validade impresso na bisnaga e na caixa, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Protopy

- A substância activa é o tacrolimus mono-hidratado.
Uma grama de Protopy 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas e parafina sólida.

Qual o aspecto de Protopy e conteúdo da embalagem

Protopy é uma pomada de cor branca a levemente amarelada. É fornecida em bisnagas com 10, 30 ou 60 gramas de pomada. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Protopy está disponível em duas dosagens (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Alemanha.

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Protopy 0,1% Pomada Tacrolimus mono-hidratado

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Protopy e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Protopy
3. Como utilizar Protopy
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Protopy
6. Outras informações

1. O QUE É PROTOPY E PARA QUE É UTILIZADO

A substância activa de Protopy, o tacrolimus mono-hidratado, é um agente imunomodulador.

Protopy 0,1% pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica moderada a grave (eczema), em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais tais como corticosteróides tópicos. Na dermatite atópica uma hiper-reacção do sistema imunitário da pele causa inflamação cutânea (prurido, eritema, desidratação). Protopy altera a resposta imunitária anómala e alivia a inflamação cutânea e o prurido.

2. ANTES DE UTILIZAR PROTOPY

Não utilize Protopy

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tacrolimus ou a qualquer outro componente de Protopy ou aos antibióticos macrólidos (p.ex. azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Tome especial cuidado com Protopy

- O Protopy pomada não está aprovado para crianças menores de 2 anos de idade. Deste modo, não deve ser usado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.
- É desconhecida a segurança do uso de Protopy por um longo período. Um número muito reduzido de pessoas que utilizaram Protopy pomada sofreu de malignidade (por exemplo, pele ou linfoma). No entanto, não foi demonstrada uma ligação ao tratamento com Protopy pomada.
- Se tiver feridas infectadas. Não aplique a pomada directamente sobre feridas infectadas.
- Se tiver insuficiência hepática, antes de utilizar Protopy fale com o seu médico.
- Fale também com o seu médico antes de utilizar Protopy se tiver qualquer malignidade (tumor) na pele ou se o seu sistema imunitário estiver enfraquecido (imuno-comprometido) qualquer que seja a causa.
- Se tiver uma doença hereditária da barreira epidérmica, tal como síndrome de Netherton, ou se sofre de eritrodermia generalizada (rubor inflamatório e de pele escamada), antes de utilizar Protopy fale com o seu médico.
- Deve informar o seu médico se tem nódulos linfáticos inchados no início do tratamento. Se durante o tratamento com Protopy os seus nódulos linfáticos ficarem inchados, consulte o seu médico.

- Antes de receber uma vacinação, diga ao seu médico que está a usar Protopy. Durante o tratamento com Protopy não devem ser tomadas vacinas, nem durante um certo período de tempo após o tratamento com Protopy. O tempo de espera para as vacinas de vírus vivos atenuados (p.ex. sarampo, papeira, rubéola ou vacina oral para a poliomielite) é de 28 dias, para as vacinas inactivas (p.ex. tétano, difteria, tosse convulsa ou gripe) é de 14 dias.
- Evite a exposição da pele a longos períodos ao sol ou à luz solar artificial (solários). Se passa muito tempo no exterior, após a aplicação de Protopy, use um protector solar e vista roupa larga, que proteja a pele do sol. Adicionalmente peça o conselho do seu médico relativamente a outros métodos apropriados de protecção solar. Como não é recomendado o uso simultâneo de Protopy e de terapia à base de luz, se lhe for prescrita terapia à base de luz, informe o seu médico de que está a usar Protopy.
- Evite o contacto com os olhos ou as mucosas (no interior do nariz ou da boca).

Tomar ou utilizar Protopy com outros medicamentos e cosméticos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Durante o tratamento com Protopy pode usar cremes e loções hidratantes, embora estes produtos só devam ser utilizados duas horas antes ou duas horas após a aplicação de Protopy.

Não foi estudado o uso simultâneo de Protopy com outras preparações a serem usadas na pele, nem com a administração oral de corticoesteróides (p.ex. cortisona) ou medicamentos que afectam o sistema imunitário.

Antes de lhe ser administrada qualquer vacina, informe o seu médico de que está a seguir uma terapêutica com Protopy (ver Secção “Tome especial cuidado com Protopy”).

Utilizar Protopy com alimentos e bebidas

Durante o uso de Protopy a ingestão de bebidas alcoólicas pode causar rubor ou vermelhidão, e sensação de calor na pele do corpo ou do rosto.

Gravidez e aleitamento

Não use Protopy se está grávida ou a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

3. COMO UTILIZAR PROTOPY

Utilizar Protopy sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Aplique uma fina camada de Protopy nas áreas da pele afectadas.

Protopy pode ser utilizado em praticamente todas as partes do corpo, incluindo o rosto e o pescoço, assim como nas pregas da pele dos cotovelos e joelhos.

Evite usar a pomada no interior do seu nariz, boca ou nos olhos. Se o produto penetrar nestas zonas, deve limpá-las cuidadosamente ou lavá-las com água.

Não cubra as áreas de pele em tratamento com pensos ou ligaduras.

Depois de aplicar Protopy, lave as mãos, excepto no caso de estas estarem também em tratamento.

Antes de aplicar Protopy, após um banho ou um duche, assegure-se de que a sua pele está completamente seca.

Para os doentes adultos (com idade superior a 16 anos) existem duas dosagens de Protopy (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada). O seu médico decidirá sobre que dosagem é melhor para si. Normalmente, o tratamento é iniciado com Protopy 0,1% pomada, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, até o eczema desaparecer. O tratamento com Protopy 0,1%, duas vezes por dia, deve ser reiniciado se os sintomas reaparecerem. Dependendo da resposta do seu eczema, o seu médico decidirá se a frequência da aplicação pode ser reduzida ou se pode utilizar a dosagem mais baixa, Protopy 0,03% pomada.

Trate cada uma das zonas afectadas até o eczema ter desaparecido completamente. Normalmente, observa-se melhoria do estado da pele dentro de uma semana após o início do tratamento. Se não observar qualquer melhoria ao fim de duas semanas, consulte o médico para que este possa prescrever outros tratamentos possíveis. Se os sintomas reaparecerem, o tratamento com Protopy pode ser repetido.

Se ingerir acidentalmente a pomada

Se ingerir acidentalmente a pomada, consulte de imediato o seu médico ou o farmacêutico. Não tente induzir o vómito.

Caso se tenha esquecido de utilizar Protopy

Se se esqueceu de aplicar a pomada no momento estabelecido, aplique-a logo que se lembre e depois proceda como habitualmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Protopy pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Cerca de metade dos doentes que usam Protopy têm qualquer tipo de irritação da pele onde aplicaram a pomada. Sensação de ardor e comichão são muito frequentes (> 10%). Estes sintomas são normalmente de natureza ligeira a moderada e geralmente desaparecem dentro de uma semana de tratamento com Protopy. Outros efeitos secundários frequentes (> 1%) são vermelhidão, sensação de calor, dor, hipersensibilidade cutânea (especialmente ao calor e ao frio), formigueiro, erupção cutânea, foliculite (foliculos inflamados ou infectados) e infecções víricas do tipo herpético (p.ex. lesões herpéticas, infecções generalizadas a herpes simplex). Também é frequente o rubor facial e a irritação cutânea após a ingestão de bebidas alcoólicas. O acne é um efeito secundário pouco frequente. Foram também notificadas rosácea e dermatites do tipo rosácea.

Desde a disponibilidade comercial, um pequeno número de pessoas tratadas com Protopy pomada sofreu de malignidade (por exemplo, pele ou linfoma). No entanto, até ao momento a ligação ao tratamento com Protopy pomada não foi demonstrada ou refutada.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR PROTOPY

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Protopy após o prazo de validade impresso na bisnaga e na caixa, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Protopy

- A substância activa é o tacrolimus mono-hidratado.
Uma grama de Protopy 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolimus (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são vaselina branca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera branca de abelhas e parafina sólida.

Qual o aspecto de Protopy e conteúdo da embalagem

Protopy é uma pomada de cor branca a levemente amarelada. É fornecida em bisnagas com 10, 30 ou 60 gramas de pomada. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Protopy está disponível em duas dosagens (Protopy 0,03% e Protopy 0,1% pomada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Alemanha.

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado