

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,03 % masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g Protopic 0,03 % masť obsahuje 0,3 mg takrolimu ako takrolimus monohydrát (0,03 %).

Pomocná látka so známym účinkom

Butylhydroxytoluén (E321), 15 mikrogramov/g masti.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Masť

Biela až nažltlá masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Protopic 0,03 % masť je indikovaná dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 2 rokov.

Liečba vzplanutia

Dospelí a dospievajúci (16 rokov a starší)

Liečba strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

Pediatrická populácia (2 roky a staršie)

Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u detí, u ktorých zlyhala konvenčná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

Udržiavacia liečba

Liečba strednej až závažnej atopickej dermatitídy na prevenciu vzplanutí a predĺženie fázy remisie ochorenia u pacientov s vysokou frekvenciou exacerbácií ochorenia (t.j. výskyt 4-krát alebo viackrát do roka), ktorí majú pozitívnu odpoveď na maximálne 6 týždňovú liečbu masťou s obsahom takrolimu aplikovanou 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo mierne postihnutie léziami).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Protopicom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a s liečbou atopickej dermatitídy.

Protopic je k dispozícii v dvoch silách, Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť.

Dávkovanie

Liečba vzplanutí

Protopic sa môže použiť na krátkodobú a prerušovanú dlhodobú liečbu. Liečba nemá byť pri dlhodobom používaní kontinuálna.

Liečba Protopicom sa má začať pri prvých prejavoch a symptómoch ochorenia. Každá postihnutá oblasť kože sa má liečiť Protopicom, dokým lézie nevymiznú, takmer nevymiznú alebo sa postihnutie

léziami aspoň zmierni. Potom sú pacienti považovaní za vhodných pre udržiavaciu liečbu (pozri nižšie). Pri prvých prejavoch rekurencie (vzplanutie) symptómov ochorenia sa má liečba znovu začať v pôvodnom rozsahu.

Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)

Liečba sa má začať aplikáciou Protopicu 0,1 % dva razy denne a musí sa v nej pokračovať až do vymiznutia lézie. Ak sa symptómy znovu objavia, má sa opäť začať s liečbou Protopicom 0,1 % dva razy denne. Ak to dovoľí klinický stav, je vhodné skúsiť znížiť frekvenciu aplikácií alebo použiť masť s nižšou silou – Protopic 0,03 %.

Obvykle sa viditeľné zlepšenie dostaví v priebehu jedného týždňa od začiatku liečby. Ak sa ani po dvojtýždňovej liečbe neobjavia známky zlepšenia, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevykonali špecifické klinické skúšania, ale doterajšia klinická skúsenosť u tejto skupiny pacientov nepreukázala žiadnu potrebu úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

U detí (2 roky a staršie) sa má používať masť s nižšou silou – Protopic 0,03 %. Liečba sa má začať aplikáciou dva razy denne počas maximálne troch týždňov. Potom sa má frekvencia aplikácie znížiť na raz denne až do vymiznutia lézie (pozri časť 4.4).

U detí mladších ako 2 roky sa masť Protopic nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Udržiavacia liečba

Pacienti reagujúci na 6-týždňovú liečbu, pri ktorej sa masť obsahujúca takrolimus aplikuje 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo mierne postihnutie léziami), sú vhodní pre udržiavaciu liečbu.

Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)

Dospelí pacienti majú používať Protopic 0,1 % masť.

Protopic masť sa má aplikovať raz denne, dvakrát do týždňa (napr. v pondelok a vo štvrtok) na oblasti, ktoré sú obvykle postihnuté atopickou dermatitídou, aby sa predišlo progresii vzplanutí. Medzi jednotlivými aplikáciami má byť 2- až 3-dňové obdobie bez liečby Protopicom.

Po 12 mesiacoch liečby má lekár posúdiť stav pacienta a rozhodnúť, či sa bude pokračovať v udržiavacej liečbe, hoci nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti pre udržiavaciu liečbu dlhšiu ako 12 mesiacov.

Ak sa znovu objavia príznaky vzplanutia, má sa opäť začať s každodennou liečbou dva razy denne (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevykonali špecifické klinické skúšania (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Pediatrická populácia

U detí (2 roky a staršie) sa má používať masť s nižšou silou – Protopic 0,03 %. Protopic masť sa má aplikovať raz denne, dvakrát do týždňa (napr. v pondelok a vo štvrtok) na oblasti obvykle postihnuté atopickou dermatitídou, aby sa predišlo progresii vzplanutí. Medzi jednotlivými aplikáciami má byť 2- až 3-dňové obdobie bez liečby Protopicom.

Posúdenie stavu dieťaťa po 12 mesiacoch liečby má zahŕňať prerušenie liečby umožňujúce zvážiť, či je potrebné pokračovať v tomto režime a vyhodnotiť priebeh ochorenia.

U detí mladších ako 2 roky sa Protopic masť nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Spôsob podávania

Protopic masť sa má nanášať v tenkej vrstve na postihnuté alebo obvykle postihované oblasti kože. Protopic masť sa môže používať na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku a oblasti flexúr s výnimkou slizníc. Protopic masť sa nemá aplikovať pod oklúziu, pretože tento spôsob podávania zatiaľ nebol skúšaný na pacientoch (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku, na makrolidy všeobecne alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas aplikácie masti Protopic sa musí minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, rovnako ultrafialovému svetlu (UV) v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so psoralénmi (PUVA) (pozri časť 5.3). Lekár má odporučiť pacientovi vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prostriedkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Protopic masť sa nemá aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potencionálne maligne alebo premaligne. Lekár má posúdiť akúkoľvek novú zmenu, ktorá vznikne v rámci liečenej oblasti, a je iná ako predchádzajúci ekzém.

Používanie takrolimovej masti sa neodporúča u pacientov s kožným bariérovým defektom, ako je napríklad Nethertonov syndróm, lamelárna ichthyóza, generalizovaná erythrodermia, gangrenózna pyodermia alebo kožné prejavy choroby štep proti hostiteľovi (Graft Versus Host Disease – GVHD). Tieto kožné stavy môžu zvýšiť systémovú absorpciu takrolimu. Po uvedení lieku na trh boli u týchto stavov zaznamenané prípady zvýšených hladín takrolimu v krvi. Protopic sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými imunodeficienciami alebo u pacientov podstupujúcich liečbu spôsobujúcu imunosupresiu.

Má sa postupovať opatrne, predovšetkým u detí, ak sa Protopic aplikuje pacientom s rozsiahlym postihnutím počas dlhého časového obdobia (pozri časť 4.2). Počas liečby Protopicom sa má u pacientov, najmä u detí, priebežne hodnotiť odpoveď na liečbu a potreba pokračovania v liečbe. U pediatrických pacientov má toto hodnotenie zahŕňať prerušenie liečby Protopicom po 12 mesiacoch (pozri časť 4.2). Účinok liečby masťou Protopic na vyvíjajúci sa imunitný systém detí mladších ako 2 roky nebol doteraz stanovený (pozri časť 4.1).

Protopic obsahuje liečivo takrolimus, inhibítor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov je dlhotrvajúce systémové vystavovanie vysokej imunosupresii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu spojené so zvýšeným rizikom rozšírenia lymfómov alebo malignít kože. Pacientom s atopickou dermatitídou, ktorí sú liečení Protopicom, neboli nájdené signifikantné systémové hladiny takrolimu a úloha lokálnej imunosupresie nie je známa.

Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností sa nepotvrdilo spojenie medzi liečbou masťou Protopic a vývojom malignít, nie je však možné vyvodiť definitívne závery. Odporúča sa používať takrolimovú masť s čo najnižšou silou a v čo najmenšej frekvencii po čo najkratšiu nutnú dobu stanovenú lekárom na základe zhodnotenia klinického stavu (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách je menej často popísaná lymfadenopatia (0,8 %). Väčšina týchto prípadov mala vzťah k infekciám (kože, respiračného traktu, zubov) a zvládla sa vhodnou antibiotickou liečbou. Prítomnosť lymfadenopatie na začiatku liečby má byť vyšetrená a udržiavaná pod kontrolou. V prípade perzistentnej lymfadenopatie sa musí zistiť jej etiológia. Pokiaľ by sa etiológia lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, musí sa uvažovať o prerušení terapie Protopicom. Pacienti, u ktorých sa vyvinie lymfadenopatia počas liečby, majú byť monitorovaní, aby sa overilo, že lymfadenopatia vymizne.

Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu k povrchovým infekciám kože. Účinnosť a bezpečnosť masti Protopic sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovaných atopických dermatitíd. Pred začatím terapie masťou Protopic sa musia vyliečiť infekcie, ktoré sa klinicky manifestujú na mieste

aplikácie. Terapia masťou Protopic je spojená so zvýšeným rizikom folikulitídy a infekcie herpetickým vírusom (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie) (pozri časť 4.8). Za prítomnosti týchto infekcií sa musí zhodnotiť pomer rizík a prínosov, ktoré sú spojené s aplikáciou Protopicu.

Do 2 hodín po aplikácii masti Protopic sa nesmú používať na rovnaké časti tela zvláčňujúce masti. Súčasné používanie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súčasným používaním systémovo aplikovaných steroidov alebo imunosupresív.

Pri aplikácii Protopicu je potrebná opatrnosť, aby sa vyhlo kontaktu s očami alebo sliznicami. Pokiaľ by náhodne došlo k aplikácii do týchto častí, masť sa má dôkladne vytrieť a/alebo vypláchnuť vodou.

Používanie masti Protopic pod oklúziou sa u pacientov neštudovalo. Oklúzny obväz sa neodporúča.

Rovnako ako u iných lokálne aplikovaných liekov, pacient si po aplikácii lieku musí umyť ruky, pokiaľ nie sú zahrnuté do liečenia.

Takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni a hoci sú jeho koncentrácie v krvi po lokálnej aplikácii nízke, u pacientov s hepatálnym zlyhaním je nutná opatrnosť pri aplikácii masti (pozri časť 5.2).

Varovania týkajúce sa pomocných látok

Masť Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321) ako pomocnú látku, ktorá môže spôsobovať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie s cieľom sledovať interakcie iných liečiv s lokálne aplikovaným takrolimom sa nevykonali.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo indikuje, že neexistuje potenciál pre perkutánne interakcie, čo by mohlo ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo podaný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je nízka (< 1,0 ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súčasne užívanými liečivami, ktoré patria medzi inhibítory CYP3A4. Keďže sa nedá vylúčiť možnosť interakcií súbežne systémovo aplikovaných inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycín, itraconazol, ketokonazol a diltiazem) pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erythrodermiou sa tieto kombinácie musia podávať opatrne.

Pediatrická populácia

U detí vo veku 2 roky až 11 rokov sa uskutočnila interakčná štúdia s vakcínou konjugovanou na proteín proti *Neisseria meningitis* sérotyp C. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na okamžitú odpoveď na vakcináciu, na vznik imunitnej pamäti alebo na humorálnu a bunkami sprostredkovanú imunitu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití masti obsahujúcej takrolimus u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podaní (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Pokiaľ to nie je jednoznačne nutné, Protopic masť sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Údaje získané u ľudí dokazujú, že po systémovom podaní sa takrolimus vylučuje do ľudského mlieka. Hoci klinické údaje preukázali, že systémová expozícia po aplikácii masti obsahujúcej takrolimus je nízka, dojčenie sa počas liečby masťou Protopic neodporúča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Protopic masť nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa približne u 50 % pacientov vyskytlo podráždenie kože na mieste aplikácie. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku aplikácie mali tendenciu vymiznúť. Erytém bol častým nežiaducim účinkom, ktorý dráždil kožu. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky na mieste aplikácie. Častá bola aj intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov). U pacientov je možné zvýšené riziko folikulitídy, akné a vírusových herpetických infekcií.

Nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		lokálne kožné infekcie bez ohľadu na špecifickú etiológiu vrátane, no nie len: herpetického ekzému, folikulitídy, herpesu simplex, Kaposiho variceliformnej erupcie*		očné herpetické infekcie*
Poruchy metabolizmu a výživy		intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo iritácia kože po požití alkoholických nápojov)		
Poruchy nervového systému		parestézie a dyzestézie (hyperestézia, pocit pálenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	akné*	ružovka* lentigo*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pálenie v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie	teplo v mieste aplikácie, erytém v mieste aplikácie, bolesť v mieste aplikácie, iritácia v mieste aplikácie, parestézia v mieste aplikácie, vyrážka v mieste aplikácie		edém v mieste aplikácie*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšená hladina lieku* (pozri časť 4.4)
--	--	--	--	--

*Nežiaduce účinky boli hlásené z klinickej praxe po uvedení lieku na trh.

Udržiavacia liečba

V štúdií udržiavacej liečby (liečba 2-krát týždenne) u dospelých a detí so stredne závažnou a závažnou atopickou dermatitídou bol zaznamenaný v porovnaní s kontrolnou skupinou častejší výskyt nasledujúcich nežiaducich účinkov: impetigo v mieste aplikácie (7,7 % u detí) a infekcie v mieste aplikácie (6,4 % u detí a 6,3 % u dospelých).

Pediatrická populácia

Výskyt, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u detí sa podobajú nežiaducim účinkom, ktoré boli hlásené u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po lokálnej aplikácii je nepravdepodobné.

Pokiaľ by došlo k prehltnutiu, je vhodné použiť bežné podporné postupy. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča indukovať vracanie alebo výplach žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov, ATC kód: D11AH01

Mechanizmus účinku a farmakodynamický účinok

Mechanizmus účinku takrolimu u atopických dermatitíd nie je celkom objasnený. Napriek tomu, že sa pozorovali nasledovné fakty, ich klinická významnosť u atopických dermatitíd nie je známa.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej metabolickej dráhy T buniek závislý od vápnika. Bráni sa tým transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov ako je GM-CSF, TNF- α a INF- γ .

V bunkách Langerhansových ostrovčekov izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu T buniek *in vitro*. Dokázalo sa tiež, že takrolimus inhibuje uvoľňovanie zápalových mediátorov z kožných žírnych buniek, bazofilov a eozinofilov.

Masť s obsahom takrolimu potláča u zvierat zápalovú reakciu experimentálnych aj spontánných modelov dermatitíd, ktoré sú podobné atopickej dermatitíde u ľudí. U zvierat masť obsahujúca takrolimus neredukovala hrúbku kože ani nespôsoboala jej atrofiiu.

U pacientov s atopickou dermatitídou sa zlepšenie kožných lézií počas terapie masťou obsahujúcou takrolimus vysvetľuje redukciami expresie Fc receptorov v bunkách Langerhansových ostrovčekov a znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Protopicu sa hodnotila u viacej ako 18 500 pacientov, ktorí boli liečení masťou obsahujúcou takrolimus v prvej až tretej fáze klinického skúšania. Uvádzame výsledky šiestich hlavných skúšaní.

V multicentrickom dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní trvajúcom 6 mesiacov sa masť s obsahom 0,1 % takrolimu aplikovala dva razy denne dospelým so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou a porovnávala s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1 % hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizónacetát na tvár a krk). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel odpovede po 3 mesiacoch definovaný ako časť pacientov, u ktorých došlo aspoň k 60 % zlepšeniu podľa mEASI (modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi začiatkom a 3. mesiacom. V skupine, ktorá dostávala 0,1 % takrolimus bol podiel odpovede (71,6 %) signifikantne vyšší ako v skupine, ktorej sa aplikovala liečba založená na lokálnej aplikácii kortikosteroidov (50,8 %; $p < 0,001$; tabuľka 1). Podiel odpovede po 6 mesiacoch bol porovnateľný s výsledkami po 3 mesiacoch.

Tabuľka 1: Účinnosť po 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim§ (N = 485)	Takrolimus 0,1 % (N = 487)
Podiel odpovede ≥ 60 % zlepšenie v mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§§	50,8 %	71,6 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5 %	47,7 %

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1 % hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizónacetát na tvár a krk

§§ vyššie hodnoty = väčšie zlepšenie

Incidencia a povaha väčšiny nežiaducich účinkov bola podobná v oboch liečených skupinách. Pocit pálenia na koži, herpes simplex, intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit štipania na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

V druhom skúšaní sa deťom vo veku 2 až 15 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou aplikovala dva razy denne počas troch týždňov terapia masťou 0,03 % takrolimu, masťou 0,1 % takrolimu alebo masťou 1 % hydrokortizónacetát. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) mEASI vyjadrená ako percento priemeru základu počas obdobia liečby. Výsledky tohto multicentrického, dvojito zaslepeného, randomizovaného skúšania ukázali, že masť takrolimu 0,03 % a 0,1 % je signifikantne účinnejšia ($p < 0,001$ pre obidve) ako masť hydrokortizónacetátu (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1 % (N = 185)	Takrolimus 0,03 % (N = 189)	Takrolimus 0,1 % (N = 186)
Medián mEASI ako percento priemeru základu AUC (Primárny koncový ukazovateľ)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidencia miestneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Pruritus sa v priebehu času znižoval v takrolimových skupinách, ale nie

v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Zámerom tretej multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom 0,03 % takrolimu aplikovanej raz alebo dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s 1 % hydrokortizónacetátom deťom so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou dva razy denne. Liečba trvala 3 týždne.

Tabuľka 3: Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1 % Dva razy denne (N = 207)	Takrolimus 0,03 % Raz denne (N = 207)	Takrolimus 0,03 % Dva razy denne (N = 210)
Medián mEASI percento zníženia (Primárny koncový ukazovateľ) [§]	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6 %	27,8 %	36,7 %

[§] vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percento zníženia mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významné zlepšenie u liečby raz denne a dva razy denne masťou takrolimu 0,03 % v porovnaní s aplikáciou masti s hydrokortizónacetátom dva razy denne ($p < 0,001$ pre obidve). Aplikácia 0,03 % takrolimu dva razy denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidencia lokálneho pálenia kože bola vyššia u skupiny liečenej takrolimom ako u hydrokortizónovej skupiny. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní sa masť takrolimu 0,1 % aplikovala približne 800 pacientom (vek ≥ 2 roky) intermitentne alebo kontinuálne v otvorenej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti až do 4 rokov, 300 pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 79 pacientov minimálne 42 mesiacov. Atopická dermatitída hodnotená podľa EASI skóre a veľkosti ovplyvneného povrchu sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinickej štúdie. Celková incidencia nežiaducich účinkov mala tendenciu znižovať sa v priebehu pokračovania štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na vek. Tri najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky boli chrípke podobné symptómy (nádcha, prechladnutie, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest a podobne), pruritus a pálenie kože. V tejto dlhodobej štúdii sa nepozorovali žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sa vyskytli v kratšie trvajúcich a/alebo predchádzajúcich klinických štúdiách.

Účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom takrolimu bola hodnotená pri udržiavacej liečbe miernej až závažnej atopickej dermatitídy u 524 pacientov v dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy III s podobným dizajnom: jednom u dospelých pacientov (≥ 16 rokov) a jednom u pediatrických pacientov (2 – 15 rokov). V obidvoch skúšaní boli pacienti s aktívnym ochorením zaradení do otvorenej fázy (open-label period [OLP]), počas ktorej si liečili postihnuté lézie masťou s obsahom takrolimu 2-krát denne, pokiaľ zlepšenie nedosiahlo preddefinované skóre (celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , t. j. vymiznutie, čiastočné vymiznutie ochorenia alebo mierne ochorenie) počas maximálne 6 týždňov. Následne boli pacienti zaradení do dvojito-zaslepenej fázy kontroly ochorenia (disease control period [DCP]) na 12 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny používajúcej masť s obsahom takrolimu (0,1 % dospelí, 0,03 % pediatrická populácia), alebo do skupiny používajúcej vehikulum, a to 1-krát denne dva razy do týždňa v pondelok a vo štvrtok. Ak sa vyskytla exacerbácia ochorenia, pacienti boli liečení v otvorenej fáze masťou s obsahom takrolimu dvakrát denne počas maximálne 6 týždňov pokiaľ sa skóre IGA nevrátilo na ≤ 2 .

Primárnym sledovaným parametrom v oboch skúšaní bol počet exacerbácií ochorenia, ktoré vyžadovali „významnú terapeutickú intervenciu“ počas DCP, definovaný ako exacerbácia s IGA 3 – 5 (t.j. stredné, závažné a veľmi závažné ochorenie) v prvý deň vzplanutia vyžadujúca viac ako 7 dní

liečby. Obidve skúšania ukázali signifikantný prínos liečby dvakrát denne masťou s obsahom takrolimu vzhľadom na primárne sledovaný parameter a hlavný sekundárny parameter počas 12 mesiacov v zlúčenej skupine pacientov s miernou až závažnou atopickou dermatitídou. V subanalýze zlúčenej skupiny pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (tabuľka 4) zostali tieto rozdiely štatisticky signifikantné. V týchto štúdiách neboli hlásené iné ako už známe nežiaduce účinky.

Tabuľka 4: Účinnosť (stredná až závažná subpopulácia)

	Dospelí, ≥ 16 rokov		Pediatrická populácia, 2 –15 rokov	
	Takrolimus 0,1 % dvakrát týždenne (N = 80)	Vehikulum dvakrát týždenne (N = 73)	Takrolimus 0,03 % dvakrát týždenne (N = 78)	Vehikulum dvakrát týždenne (N = 75)
Medián počtu DEs vyžadujúcej významnú intervenciu upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akýchkoľvek období DE vyžadujúcej významnú intervenciu)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medián času do prvej DE vyžadujúcej významnú intervenciu	142 dní	15 dní	217 dní	36 dní
Medián počtu DEs upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akéhokoľvek obdobia DE)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián času do prvej DE	123 dní	14 dní	146 dní	17 dní
Percentuálny priemer (SD) dní DE liečby DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerácia ochorenia; DEs: exacerbácie ochorenia

$p < 0,001$ v prospech masti s obsahom takrolimu 0,1 % (dospelí) a 0,03 % (pediatrická populácia) vzhľadom na primárne a hlavné sekundárne ukazovatele.

Uskutočnilo sa sedemmesačné dvojito zaslepené randomizované skúšanie paralelných skupín u pediatrických pacientov (2–11-ročných) so stredne ťažkou až závažnou atopickou dermatitídou. V jednej skupine sa pacientom aplikovala Protopic 0,03 % masť dva razy denne počas troch týždňov a potom raz denne až do vymiznutia. V porovnávacej skupine sa pacientom aplikovala 1 % masť obsahujúca octan hydrokortizónu (HA) na hlavu a na krk a 0,1 % masť obsahujúca butyrát hydrokortizónu na trup a na končatiny ($n = 111$) dva razy denne počas 2 týždňov a následne HA dva razy denne na všetky postihnuté oblasti. Počas tohto obdobia bola u všetkých pacientov a kontrolných subjektov ($n = 44$) vykonaná primárna imunizácia a preočkovanie konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotyp C.

Primárnym cieľom tohto skúšania bola frekvencia odpovedí na vakcináciu definovaná ako percento pacientov s titrom baktericídnych protilátok v sére (serum bactericidal antibody – SBA) ≥ 8 na návšteve v 5. týždni. Analýza frekvencie odpovedí v 5. týždni ukázala ekvivalenciu medzi liečebnými skupinami (hydrokortizón 98,3 %, takrolimová masť 95,4 %; 7 – 11 rokov: 100 % v oboch skupinách). Výsledky v kontrolnej skupine boli veľmi podobné. Primárna odpoveď na vakcináciu nebola ovplyvnená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázali, že koncentrácia takrolimu v systémovej cirkulácii po lokálnej aplikácii je nízka a pokiaľ je merateľná, je prechodná.

Absorpcia

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej, prípadne aj žiadnej systémovej expozícii takrolimu.

Cieľové minimálne koncentrácie pre systémovú imunosupresiu pre perorálne podávaný takrolimus sú 5 – 20 ng/ml u pacientov po transplantácii. Väčšina pacientov s atopickou dermatitídou (dospelí aj pediatrická populácia) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,03 – 0,1 %) a detí vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,03 %) mala koncentráciu takrolimu v krvi < 1,0 ng/ml. Pokiaľ táto hodnota stúpila nad 1 ng/ml, bolo to len prechodne. Systémová expozícia sa zvyšovala s veľkosťou liečenej plochy. Rýchlosť aj rozsah absorpcie po lokálnom podaní takrolimu sa s postupujúcim hojením znižovali. U dospelých, rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50 % povrchu tela, bola systémová expozícia (t.j. AUC) takrolimu z masti Protopic približne 30-násobne nižšia, ako sa pozoruje po perorálnej aplikácii imunosupresívnych dávok v porovnaní s perorálnou aplikáciou u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémový efekt.

Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a pediatrická populácia) nedokázala ani počas dlhodobej aplikácie (až do jedného roka) masti s obsahom takrolimu.

Distribúcia

Vzhľadom na to, že systémová expozícia takrolimu po lokálnej aplikácii masti je nízka, vysoká väzba takrolimu na proteíny v plazme (> 98,8 %) nemá klinický význam.

Po lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu sa takrolimus dostáva selektívne na kožu s minimálnou difúziou do systémovej cirkulácie.

Biotransformácia

Metabolizmus takrolimu v ľudskej koži nie je detegovateľný. Systémovo podaný takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

Eliminácia

Intravenózne aplikovaný takrolimus má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo podaného takrolimu môže byť nižší u jedincov so závažnými poškodeniami funkcie pečene, alebo u jedincov, ktorí súbežne používajú lieky patriace k potentným inhibítorom CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre pediatrickú populáciu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika takrolimu po topickej aplikácii je podobná farmakokinetike hlásenej u dospelých, s minimálnou systémovou expozíciou a žiadnymi dôkazmi akumulácie (pozri vyššie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke a lokálna tolerancia

Opakovaná lokálna aplikácia masti s obsahom takrolimu alebo masťového základu potkanom, králikom a morčatám bola spojená so vznikom miernych dermálnych zmien ako je erytém, edém a pupence. Dlhodobá lokálna terapia takrolimom viedla u potkanov k systémovej toxicite vrátane zmien na obličkách, pankrease, očiach a nervovom systéme. Uvedené zmeny boli dôsledkom vysokej systémovej expozície hlodavcov vyplývajúcej z vysokej transdermálnej absorpcie takrolimu. U samíc morčiat po aplikácii masti s vysokou koncentráciou takrolimu (3 %) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznou aplikáciu takrolimu, zistili sa reverzibilné kardiotoxické účinky.

Mutagenita

Žiadne *in vitro* ani *in vivo* testy nepotvrdili genotoxický potenciál takrolimu.

Karcinogenita

V štúdiách na sledovanie systémovej karcinogenity u myší (18 mesiacov) a potkanov (24 mesiacov) sa nedokázal karcinogénny potenciál takrolimu.

V štúdiu dermálnej karcinogenity u myší trvajúcej 24 mesiacov, ktorým sa aplikovala 0,1 % masť, sa nevyskytli žiadne kožné tumory. V tej istej štúdiu sa detegovala zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokarcinogenity sa albinickým myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s takrolimom a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masti, bol štatisticky významne skrátený čas do vzniku kožných nádorov (skvamocelulárny karcinóm) a zvýšený počet nádorov. Tento efekt sa objavil pri vyšších koncentráciách, 0,3 % a 1 %. Relevancia pre ľudí je v súčasnosti neznáma. Nie je jasné, či tento efekt takrolimu vznikol ako dôsledok systémovej imunosupresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko pre ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu imunosupresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masti.

Reprodukčná toxicita

Embryo/fetálna toxicita sa zistila u potkanov a králikov, ale iba v dávkach, ktoré boli signifikantne toxické pre matku. Dospelé potkany mali po vysokých subkutánných dávkach takrolimu zníženú funkciu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Biela vazelína

Tekutý parafrín

Propylénkarbonát

Biely vosk

Tuhý parafrín

Butylhydroxytoluén (E321)

Racemický α -tokoferol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminátová tuba vo vnútri potiahnutá polyetylénom s nízkou hustotou, biely polypropylénový uzáver so závitom.

Veľkosť balenia: 10 g, 30 g a 60 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. február 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,1 % masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g Protopic 0,1 % masť obsahuje 1,0 mg takrolimu ako takrolimus monohydrát (0,1 %).

Pomocná látka so známym účinkom

Butylhydroxytoluén (E321), 15 mikrogramov/g masti

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Masť

Biela až nažltá masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Protopic 0,1 % masť je indikovaná dospelým a dospelievajúcim (16 rokov a starší)

Liečba vzplanutia

Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)

Liečba strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

Udržiavacia liečba

Liečba strednej až závažnej atopickej dermatitídy na prevenciu vzplanutí a predĺženie fázy remisie ochorenia u pacientov s vysokou frekvenciou exacerbácií ochorenia (t.j. výskyt 4-krát alebo viackrát do roka), ktorí majú pozitívnu odpoveď na maximálne 6 týždňovú liečbu masťou s obsahom takrolimu aplikovanou 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo mierne postihnutie léziami).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Protopicom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a s liečbou atopickej dermatitídy.

Protopic je k dispozícii v dvoch silách, Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť.

Dávkovanie

Liečba vzplanutí

Protopic sa môže použiť na krátkodobú a prerušovanú dlhodobú liečbu. Liečba nemá byť pri dlhodobom používaní kontinuálna.

Liečba Protopicom sa má začať pri prvých prejavoch a symptómoch ochorenia. Každá postihnutá oblasť kože sa má liečiť Protopicom, dokým lézie nevymiznú, takmer nevymiznú alebo sa postihnutie léziami aspoň zmierni. Potom sú pacienti považovaní za vhodných pre udržiavaciu liečbu (pozri nižšie). Pri prvých prejavoch rekurencie (vzplanutie) symptómov ochorenia sa má liečba znovu začať v pôvodnom rozsahu.

Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)

Liečba sa má začať aplikáciou Protopicu 0,1 % dva razy denne a musí sa v nej pokračovať až do vymiznutia lézie. Ak sa symptómy znovu objavia, má sa opäť začať s liečbou Protopicom 0,1 % dva razy denne. Ak to dovoľí klinický stav, je vhodné skúsiť znížiť frekvenciu aplikácií alebo použiť masť s nižšou silou – Protopic 0,03 %.

Obvykle sa viditeľné zlepšenie dostaví v priebehu jedného týždňa od začiatku liečby. Ak sa ani po dvojtýždňovej liečbe neobjavia známky zlepšenia, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevykonali špecifické klinické skúšania, ale doterajšia klinická skúsenosť u tejto skupiny pacientov nepreukázala žiadnu potrebu úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

U detí vo veku 2 roky až 16 rokov sa má používať len Protopic 0,03 % masť.

U detí mladších ako 2 roky sa masť Protopic nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Udržiavacia liečba

Pacienti reagujúci na 6-týždňovú liečbu, pri ktorej sa masť obsahujúca takrolimus aplikuje 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo mierne postihnutie léziami), sú vhodní pre udržiavaciu liečbu.

Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)

Dospelí pacienti majú používať Protopic 0,1 % masť.

Protopic masť sa má aplikovať raz denne, dvakrát do týždňa (napr. v pondelok a vo štvrtok) na oblasti, ktoré sú obvykle postihnuté atopickou dermatitídou, aby sa predišlo progresii vzplanutí. Medzi jednotlivými aplikáciami má byť 2- až 3-dňové obdobie bez liečby Protopicom.

Po 12 mesiacoch liečby má lekár posúdiť stav pacienta a rozhodnúť, či sa bude pokračovať v udržiavacej liečbe, hoci nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti pre udržiavaciu liečbu dlhšiu ako 12 mesiacov.

Ak sa znovu objavia príznaky vzplanutia, má sa opäť začať s každodennou liečbou dva razy denne (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevykonali špecifické klinické skúšania (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Pediatrická populácia

U detí vo veku 2 roky až 16 rokov sa má používať len Protopic 0,03 % masť.

U detí mladších ako 2 roky sa Protopic masť nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Spôsob podávania

Protopic masť sa má nanášať v tenkej vrstve na postihnuté alebo obvykle postihované oblasti kože. Protopic masť sa môže používať na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku a oblasti flexúr s výnimkou slizníc. Protopic masť sa nemá aplikovať pod oklúziu, pretože tento spôsob podávania zatiaľ nebol skúšaný na pacientoch (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku, na makrolidy všeobecne alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas aplikácie masti Protopic sa musí minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, rovnako ultrafialovému svetlu (UV) v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so psoralénmi

(PUVA) (pozri časť 5.3). Lekár má odporučiť pacientovi vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prostriedkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Protopic masť sa nemá aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potencionálne maligne alebo premaligne. Lekár má posúdiť akúkoľvek novú zmenu, ktorá vznikne v rámci liečenej oblasti, a je iná ako predchádzajúci ekzém.

Používanie takrolimovej masti sa neodporúča u pacientov s kožným bariérovým defektom, ako je napríklad Nethertonov syndróm, lamelárna ichthyóza, generalizovaná erythrodermia, gangrenózna pyodermia alebo kožné prejavy choroby štetu proti hostiteľovi (Graft Versus Host Disease – GVHD). Tieto kožné stavy môžu zvýšiť systémovú absorpciu takrolimu. Po uvedení lieku na trh boli u týchto stavov zaznamenané prípady zvýšených hladín takrolimu v krvi. Protopic sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými imunodeficienciami alebo u pacientov podstupujúcich liečbu spôsobujúcu imunosupresiu.

Má sa postupovať opatrne, predovšetkým u detí, ak sa Protopic aplikuje pacientom s rozsiahlym postihnutím počas dlhého časového obdobia (pozri časť 4.2). Počas liečby Protopicom sa má u pacientov, najmä u detí, priebežne hodnotiť odpoveď na liečbu a potreba pokračovania v liečbe. U pediatrických pacientov má toto hodnotenie zahŕňať prerušenie liečby Protopicom po 12 mesiacoch (pozri časť 4.2).

Protopic obsahuje liečivo takrolimus, inhibitor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov je dlhotrvajúce systémové vystavovanie vysokej imunosupresii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu spojené so zvýšeným rizikom rozšírenia lymfómov alebo malignít kože. Pacientom s atopickou dermatitídou, ktorí sú liečení Protopicom, neboli nájdené významné systémové hladiny takrolimu a úloha lokálnej imunosupresie nie je známa.

Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností sa nepotvrdilo spojenie medzi liečbou masťou Protopic a vývojom malignít, nie je však možné vyvodiť definitívne závery. Odporúča sa používať takrolimovú masť s čo najnižšou silou a v čo najmenšej frekvencii po čo najkratšiu nutnú dobu stanovenú lekárom na základe zhodnotenia klinického stavu (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách je menej často popísaná lymfadenopatia (0,8 %). Väčšina týchto prípadov mala vzťah k infekciám (kože, respiračného traktu, zubov) a zvládla sa vhodnou antibiotickou liečbou. Prítomnosť lymfadenopatie na začiatku liečby má byť vyšetrená a udržiavaná pod kontrolou. V prípade perzistentnej lymfadenopatie sa musí zistiť jej etiológia. Pokiaľ by sa etiológia lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, musí sa uvažovať o prerušení terapie Protopicom. Pacienti, u ktorých sa vyvinie lymfadenopatia počas liečby, majú byť monitorovaní, aby sa overilo, že lymfadenopatia vymizne.

Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu k povrchovým infekciám kože. Účinnosť a bezpečnosť masti Protopic sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovaných atopických dermatitíd. Pred začatím terapie masťou Protopic sa musia vyliečiť infekcie, ktoré sa klinicky manifestujú na mieste aplikácie. Terapia masťou Protopic je spojená so zvýšeným rizikom folikulitídy a infekcie herpetickým vírusom (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie) (pozri časť 4.8). Za prítomnosti týchto infekcií sa musí zhodnotiť pomer rizík a prínosov, ktoré sú spojené s aplikáciou Protopicu.

Do 2 hodín po aplikácii masti Protopic sa nesmú používať na rovnaké časti tela zvláčňujúce masti. Súčasné použitie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súčasným používaním systémovo aplikovaných steroidov alebo imunosupresív.

Pri aplikácii Protopicu je potrebná opatrnosť, aby sa vyhlo kontaktu s očami alebo sliznicami. Pokiaľ by náhodne došlo k aplikácii do týchto častí, masť sa má dôkladne vytrieť a/alebo vypláchnuť vodou.

Používanie masti Protopic pod oklúziou sa u pacientov neštudovalo. Oklúzny obväz sa neodporúča.

Rovnako ako u iných lokálne aplikovaných liekov, pacient si má po aplikácii lieku umyť ruky, pokiaľ tieto nie sú zahrnuté do liečenia.

Takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni a hoci sú jeho koncentrácie v krvi po lokálnej aplikácii nízke, u pacientov s hepatálnym zlyhaním je nutná opatrnosť pri aplikácii masti (pozri časť 5.2).

Varovania týkajúce sa pomocných látok

Masť Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321) ako pomocnú látku, ktorá môže spôsobovať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie s cieľom sledovať interakcie iných liečiv s lokálne aplikovaným takrolimom sa nevykonali.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo indikuje, že neexistuje potenciál pre perkutánne interakcie, čo by mohlo ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo podaný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je nízka ($< 1,0$ ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súčasne užívanými liečivami, ktoré patria medzi inhibítory CYP3A4. Keďže sa nedá vylúčiť možnosť interakcií súbežne systémovo aplikovaných inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycín, itakonazol, ketokonazol a diltiazem) pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erythrodermiou sa tieto kombinácie musia podávať opatrne.

Pediatrická populácia

U detí vo veku 2 roky až 11 rokov sa uskutočnila interakčná štúdia s vakcínou konjugovanou na proteín proti *Neisseria meningitis* sérotyp C. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na okamžitú odpoveď na vakcináciu, na vznik imunitnej pamäti alebo na humorálnu a bunkami sprostredkovanú imunitu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití masti obsahujúcej takrolimus u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podaní (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Pokiaľ to nie je jednoznačne nutné, Protopic masť sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Údaje získané u ľudí dokazujú, že po systémovom podaní sa takrolimus vylučuje do ľudského mlieka. Hoci klinické údaje preukázali, že systémová expozícia po aplikácii masti obsahujúcej takrolimus je nízka, dojčenie sa počas liečby masťou Protopic neodporúča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Protopic masť nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa približne u 50 % pacientov vyskytlo podráždenie kože na mieste aplikácie. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku aplikácie mali tendenciu vymiznúť. Erytém bol častým nežiaducim účinkom, ktorý dráždil

kožu. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky na mieste aplikácie. Častá bola aj intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov).

U pacientov je možné zvýšené riziko folikulitídy, akné a vírusových herpetických infekcií.

Nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		lokálne kožné infekcie bez ohľadu na špecifickú etiológiu vrátane, no nie len: herpetického ekzému, folikulitídy, herpesu simplex, Kaposiho variceliformnej erupcie*		očné herpetické infekcie*
Poruchy metabolizmu a výživy		intolerancia alkoholu (sčervenenie tváre alebo iritácia kože po požití alkoholických nápojov)		
Poruchy nervového systému		parestézie a dyzestézie (hyperestézia, pocit pálenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	akné*	ružovka* lentigo*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pálenie v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie	teplo v mieste aplikácie, erytém v mieste aplikácie, bolesť v mieste aplikácie, iritácia v mieste aplikácie, parestézia v mieste aplikácie, vyrážka v mieste aplikácie		edém v mieste aplikácie*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšená hladina lieku* (pozri časť 4.4)

*Nežiaduce účinky boli hlásené z klinickej praxe po uvedení lieku na trh.

Udržiavacia liečba

V štúdiu udržiavacej liečby (liečba 2-krát týždenne) u dospelých a detí so stredne závažnou a závažnou atopickou dermatitídou bol zaznamenaný v porovnaní s kontrolnou skupinou častejší výskyt nasledujúcich nežiaducich účinkov: impetigo v mieste aplikácie (7,7 % u detí) a infekcie v mieste aplikácie (6,4 % u detí a 6,3 % u dospelých).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po lokálnej aplikácii je nepravdepodobné. Pokiaľ by došlo k prehltnutiu, je vhodné použiť bežné podporné postupy. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča indukovať vracanie alebo výplach žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov, ATC kód: D11AH01

Mechanizmus účinku a farmakodynamický účinok

Mechanizmus účinku takrolimu u atopických dermatitíd nie je celkom objasnený. Napriek tomu, že sa pozorovali nasledovné fakty, ich klinická významnosť u atopických dermatitíd nie je známa.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej metabolickej dráhy T buniek závislý od vápnika. Bráni sa tým transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov ako je GM-CSF, TNF- α a INF- γ .

V bunkách Langerhansových ostrovčekov izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu T buniek *in vitro*. Dokázalo sa tiež, že takrolimus inhibuje uvoľňovanie zápalových mediátorov z kožných žírnych buniek, bazofilov a eozinofilov.

Masť s obsahom takrolimu potláča u zvierat zápalovú reakciu experimentálnych aj spontánnych modelov dermatitíd, ktoré sú podobné atopickej dermatitíde u ľudí. U zvierat masť obsahujúca takrolimus neredukovala hrúbku kože ani nespôsobovala jej atrofiu.

U pacientov s atopickou dermatitídou sa zlepšenie kožných lézií počas terapie masťou obsahujúcou takrolimus vysvetľuje redukciou expresie Fc receptorov v bunkách Langerhansových ostrovčekov a znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Protopicu sa hodnotila u viacej ako 18 500 pacientov, ktorí boli liečení masťou obsahujúcou takrolimus v prvej až tretej fáze klinického skúšania. Uvádzame výsledky šiestich hlavných skúšaní.

V multicentrickom dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní trvajúcom 6 mesiacov sa masť s obsahom 0,1 % takrolimu aplikovala dva razy denne dospelým so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou a porovnávala s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1 % hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizónacetát na tvár a krk). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel odpovede po 3 mesiacoch definovaný ako časť pacientov, u ktorých došlo aspoň k 60 % zlepšeniu podľa mEASI (modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi začiatkom a 3. mesiacom. V skupine, ktorá dostávala 0,1 % takrolimus bol podiel odpovede (71,6 %) signifikantne vyšší ako v skupine, ktorej sa aplikovala liečba založená na lokálnej aplikácii kortikosteroidov (50,8 %; $p < 0,001$; tabuľka 1). Podiel odpovede po 6 mesiacoch bol porovnateľný s výsledkami po 3 mesiacoch.

Tabuľka 1: Účinnosť po 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim§ (N = 485)	Takrolimus 0,1 % (N = 487)
Podiel odpovede ≥ 60 % zlepšenie v mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§§	50,8 %	71,6 %

Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5 %	47,7 %
---	--------	--------

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1 % hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizónacetát na tvár a krk

§§ vyššie hodnoty = väčšie zlepšenie

Incidencia a povaha väčšiny nežiaducich účinkov bola podobná v oboch liečených skupinách. Pocity pálenia na koži, herpes simplex, intolerancia alkoholu (sčervenenie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit štipania na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

V druhom skúšaní sa deťom vo veku 2 až 15 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou aplikovala dva razy denne počas troch týždňov terapia masťou 0,03 % takrolimu, masťou 0,1 % takrolimu alebo masťou 1 % hydrokortizónacetát. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) mEASI vyjadrená ako percento priemeru základu počas obdobia liečby. Výsledky tohto multicentrického, dvojito zaslepeného, randomizovaného skúšania ukázali, že masť takrolimu 0,03 % a 0,1 % je signifikantne účinnejšia ($p < 0,001$ pre obidve) ako masť hydrokortizónacetátu (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1 % (N = 185)	Takrolimus 0,03 % (N = 189)	Takrolimus 0,1 % (N = 186)
Medián mEASI ako percento priemeru základu AUC (Primárny koncový ukazovateľ)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidencia miestneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Pruritus sa v priebehu času znižoval v takrolimových skupinách, ale nie v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Zámerom tretej multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom 0,03 % takrolimu aplikovanej raz alebo dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s 1 % hydrokortizónacetátom deťom so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou dva razy denne. Liečba trvala 3 týždne.

Tabuľka 3: Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1 % Dva razy denne (N = 207)	Takrolimus 0,03 % Raz denne (N = 207)	Takrolimus 0,03 % Dva razy denne (N = 210)
Medián mEASI percento zníženia (Primárny koncový ukazovateľ)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percento zníženia mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významné zlepšenie u liečby raz denne a dva razy denne masťou takrolimu 0,03 % v porovnaní s aplikáciou masti s hydrokortizónacetátom dva razy denne ($p < 0,001$

pre obidve). Aplikácia 0,03 % takrolimu dva razy denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidencia lokálneho pálenia kože bola vyššia u skupiny liečenej takrolimom ako u hydrokortizónovej skupiny. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní sa masť takrolimu 0,1 % aplikovala približne 800 pacientom (vek ≥ 2 roky) intermitentne alebo kontinuálne v otvorenej, dlhodobej štúdii bezpečnosti až do 4 rokov, 300 pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 79 pacientov minimálne 42 mesiacov. Atopická dermatitída hodnotená podľa EASI skóre a veľkosti ovplyvneného povrchu sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinickej štúdie. Celková incidencia nežiaducich účinkov mala tendenciu znižovať sa v priebehu pokračovania štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na vek. Tri najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky boli chrípke podobné symptómy (nádcha, prechladnutie, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest a podobne), pruritus a pálenie kože. V tejto dlhodobej štúdii sa nepozorovali žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sa vyskytli v kratšie trvajúcich a/alebo predchádzajúcich klinických štúdiách.

Účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom takrolimu bola hodnotená pri udržiavacej liečbe miernej až závažnej atopickej dermatitídy u 524 pacientov v dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy III s podobným dizajnom, jednom u dospelých pacientov (≥ 16 rokov) a jednom u pediatrických pacientov (2 – 15 rokov). V obidvoch skúšaní boli pacienti s aktívnym ochorením zaradení do otvorenej fázy (open-label period [OLP]), počas ktorej si liečili postihnuté lézie masťou s obsahom takrolimu 2-krát denne, pokiaľ zlepšenie nedosiahlo preddefinované skóre (celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , t. j. vymiznutie, čiastočné vymiznutie ochorenia alebo mierne ochorenie) počas maximálne 6 týždňov. Následne boli pacienti zaradení do dvojito zaslepenej fázy kontroly ochorenia (disease control period [DCP]) na 12 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny používajúcej masť s obsahom takrolimu (0,1 % dospelí, 0,03 % pediatricka populácia), alebo do skupiny používajúcej vehikulum, a to 1-krát denne dva razy do týždňa v pondelok a vo štvrtok. Ak sa vyskytla exacerbácia ochorenia, pacienti boli liečení v otvorenej fáze masťou s obsahom takrolimu dvakrát denne počas maximálne 6 týždňov pokiaľ sa skóre IGA nevrátilo na ≤ 2 .

Primárnym sledovaným parametrom v oboch skúšaní bol počet exacerbácií ochorenia, ktoré vyžadovali „významnú terapeutickú intervenciu“ počas DCP, definovaný ako exacerbácia s IGA 3 – 5 (t. j. stredné, závažné a veľmi závažné ochorenie) v prvý deň vzplanutia vyžadujúca viac ako 7 dní liečby. Obidve skúšania ukázali signifikantný prínos liečby dvakrát denne masťou s obsahom takrolimu vzhľadom na primárne sledovaný parameter a hlavný sekundárny parameter počas 12 mesiacov v zlúčenej skupine pacientov s miernou až závažnou atopickou dermatitídou. V subanalýze zlúčenej skupiny pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (tabuľka 4) zostali tieto rozdiely štatisticky signifikantné. V týchto štúdiách neboli hlásené iné ako už známe nežiaduce účinky.

Tabuľka 4: Účinnosť (stredná až závažná subpopulácia)

	Dospelí, ≥ 16 rokov		Pediatricka populácia, 2 – 15 rokov	
	Takrolimus 0,1 % dvakrát týždenne (N = 80)	Vehikulum dvakrát týždenne (N = 73)	Takrolimus 0,03 % dvakrát týždenne (N = 78)	Vehikulum dvakrát týždenne (N = 75)
Medián počtu DEs vyžadujúcej významnú intervenciu upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akýchkoľvek období DE vyžadujúcej významnú intervenciu)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)

Medián času do prvej DE vyžadujúcej významnú intervenciu	142 dní	15 dní	217 dní	36 dní
Medián počtu DEs upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akéhokoľvek obdobia DE)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián času do prvej DE	123 dní	14 dní	146 dní	17 dní
Percentuálny priemer (SD) dní DE liečby DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbácia ochorenia; DEs: exacerbácie ochorenia

$p < 0,001$ v prospech masti s obsahom takrolimu 0,1 % (dospelí) a 0,03 % (pediatrická populácia) vzhľadom na primárne a hlavné sekundárne ukazovatele.

Uskutočnilo sa sedemmesačné dvojito zaslepené randomizované skúšanie paralelných skupín u pediatrických pacientov (2–11-ročných) so stredne ťažkou až závažnou atopickou dermatitídou. V jednej skupine sa pacientom aplikovala Protopic 0,03 % masť dva razy denne počas troch týždňov a potom raz denne až do vymiznutia. V porovnávacej skupine sa pacientom aplikovala 1 % masť obsahujúca octan hydrokortizónu (HA) na hlavu a na krk a 0,1 % masť obsahujúca butyrát hydrokortizónu na trup a na končatiny ($n = 111$) dva razy denne počas 2 týždňov a následne HA dva razy denne na všetky postihnuté oblasti. Počas tohto obdobia bola u všetkých pacientov a kontrolných subjektov ($n = 44$) vykonaná primárna imunizácia a preočkovanie konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotyp C.

Primárnym cieľom tohto skúšania bola frekvencia odpovedí na vakcináciu definovaná ako percento pacientov s titrom baktericídnych protilátok v sére (serum bactericidal antibody – SBA) ≥ 8 na návšteve v 5. týždni. Analýza frekvencie odpovedí v 5. týždni ukázala ekvivalenciu medzi liečebnými skupinami (hydrokortizón 98,3 %, takrolimová masť 95,4 %; 7 – 11 rokov: 100 % v oboch skupinách). Výsledky v kontrolnej skupine boli veľmi podobné.

Primárna odpoveď na vakcináciu nebola ovplyvnená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázali, že koncentrácia takrolimu v systémovej cirkulácii po lokálnej aplikácii je nízka a pokiaľ je merateľná, je prechodná.

Absorpcia

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej, prípadne aj žiadnej systémovej expozícii takrolimu.

Cieľové minimálne koncentrácie pre systémovú imunosupresiu pre perorálne podávaný takrolimus sú 5 – 20 ng/ml u pacientov po transplantácii. Väčšina pacientov s atopickou dermatitídou (dospelí aj pediatrická populácia) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,03 – 0,1 %) a detí vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,03 %) mala koncentráciu takrolimu v krvi $< 1,0$ ng/ml. Pokiaľ táto hodnota stúpila nad 1 ng/ml, bolo to len prechodne. Systémová expozícia sa zvyšovala s veľkosťou liečenej plochy. Rýchlosť aj rozsah absorpcie po lokálnom podaní takrolimu sa s postupujúcim hojením znižovali. U dospelých rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50 % povrchu tela, bola systémová expozícia (t.j. AUC) takrolimu z masti Protopic približne 30-násobne nižšia, ako sa pozoruje po perorálnej aplikácii imunosupresívnych dávok v porovnaní s perorálnou aplikáciou u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémový efekt.

Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a pediatrická populácia) nedokázala ani počas dlhodobej aplikácie (až do jedného roka) masti s obsahom takrolimu.

Distribúcia

Vzhľadom na to, že systémová expozícia takrolimu po lokálnej aplikácii masti je nízka, vysoká väzba takrolimu na proteíny v plazme (> 98,8 %) nemá klinický význam.

Po lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu sa takrolimus dostáva selektívne na kožu s minimálnou difúziou do systémovej cirkulácie.

Biotransformácia

Metabolizmus takrolimu v ľudskej koži nie je detegovateľný. Systémovo podaný takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

Eliminácia

Intravenózne aplikovaný takrolimus má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo podaného takrolimu môže byť nižší u jedincov so závažnými poškodeniami funkcie pečene, alebo u jedincov, ktorí súbežne používajú lieky patriace k potentným inhibítorm CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre pediatrickú populáciu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika takrolimu po topickej aplikácii je podobná farmakokinetike hlásenej u dospelých, s minimálnou systémovou expozíciou a žiadnymi dôkazmi akumulácie (pozri vyššie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke a lokálna tolerancia

Opakovaná lokálna aplikácia masti s obsahom takrolimu alebo masťového základu potkanom, králikom a morčatám bola spojená so vznikom miernych dermálnych zmien ako je erytém, edém a pupence. Dlhodobá lokálna terapia takrolimom viedla u potkanov k systémovej toxicite vrátane zmien na obličkách, pankrease, očiach a nervovom systéme. Uvedené zmeny boli dôsledkom vysokej systémovej expozície hlodavcov vyplývajúcej z vysokej transdermálnej absorpcie takrolimu. U samíc morčiat po aplikácii masti s vysokou koncentráciou takrolimu (3 %) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznú aplikáciu takrolimu, zistili sa reverzibilné kardiotoxické účinky.

Mutagenita

Žiadne *in vitro* ani *in vivo* testy nepotvrdili genotoxický potenciál takrolimu.

Karcinogenita

V štúdiách na sledovanie systémovej karcinogenity u myší (18 mesiacov) a potkanov (24 mesiacov) sa nedokázal karcinogénny potenciál takrolimu.

V štúdii dermálnej karcinogenity u myší trvajúcej 24 mesiacov, ktorým sa aplikovala 0,1 % masť, sa nevyskytli žiadne kožné tumory. V tej istej štúdii sa detegovala zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokarcinogenity sa albinickým myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s takrolimom a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masti, bol štatisticky významne skrátený čas do vzniku kožných nádorov (skvamocelulárny karcinóm) a zvýšený počet nádorov. Tento efekt sa objavil pri vyšších koncentráciách, 0,3 % a 1 %. Relevancia pre ľudí je v súčasnosti neznáma. Nie je jasné, či tento efekt takrolimu vznikol ako dôsledok systémovej imunosupresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko pre ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu imunosupresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masti.

Reprodukčná toxicita

Embryo/fetálna toxicita sa zistila u potkanov a králikov, ale iba v dávkach, ktoré boli signifikantne toxické pre matku. Dospelé potkany mali po vysokých subkutánných dávkach takrolimu zníženú funkciu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Biela vazelína
Tekutý parafín
Propylénkarbonát
Biely vosk
Tuhý parafín
Butylhydroxytoluén (E321)
Racemický α -tokoferol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminátová tuba vo vnútri potiahnutá polyetylénom s nízkou hustotou, biely polypropylénový uzáver so závitom.

Veľkosť balenia: 10 g, 30 g a 60 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. február 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Írsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROTOPIC 0,03 % MASŤ (10 g, 30 g, 60 g ŠKATUĽA)

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,03 % masť
takrolimus monohydrát

2. LIEČIVO

1 g masti obsahuje: 0,3 mg takrolimu (ako monohydrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321), *racemický* α -tokoferol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

10 g

30 g

60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Protopic 0,03 %

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
PROTOPIC 0,03 % MASŤ (10 g TUBA)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Protopic 0,03 % masť
takrolimus monohydrát
Dermálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 g

6. INÉ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

EU/1/02/201/005

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PROTOPIC 0,03 % MASŤ (30 g, 60 g TUBA)

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,03 % masť
takrolimus monohydrát

2. LIEČIVO

1 g masti obsahuje: 0,3 mg takrolimu (ako monohydrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321), *racemický* α -tokoferol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

30 g

60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROTOPIC 0,1 % MASŤ (10 g, 30 g, 60 g ŠKATULEA)

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,1 % masť
takrolimus monohydrát

2. LIEČIVO

1 g masti obsahuje: 1,0 mg takrolimu (ako monohydrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321), *racemický* α -tokoferol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

10 g
30 g
60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Protopic 0,1 %

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
PROTOPIC 0,1 % MASŤ (10 g TUBA)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Protopic 0,1 % masť
takrolimus monohydrát
Dermálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 g

6. INÉ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

EU/1/02/201/006

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PROTOPIC 0,1 % MASŤ (30 g, 60 g TUBA)

1. NÁZOV LIEKU

Protopic 0,1 % masť
takrolimus monohydrát

2. LIEČIVO

1 g masti obsahuje: 1,0 mg takrolimu (ako monohydrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321), *racemický* α -tokoferol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť

30 g

60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Protopic 0,03 % masť takrolimus monohydrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Protopic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Protopic
3. Ako používať Protopic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Protopic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Protopic a na čo sa používa

Liečivo Protopicu, takrolimus monohydrát, má imunomodulačné vlastnosti.

Protopic 0,03 % masť sa používa na liečenie strednej až vážnej atopickej dermatitídy (ekzém) u dospelých pacientov, ktorým nepomáha tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi, alebo ju neznášajú, a u detí (2-ročné a staršie), kde zlyhala tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

Ak u vás vymizla alebo takmer vymizla stredná až závažná atopická dermatitída do šiestich týždňov liečby vzplanutia, a ak dochádza u vás k častým vzplanutiam (to je 4-krát alebo viackrát ročne), je možné týmto opätovným vzplanutiam predísť alebo predĺžiť obdobie bez vzplanutia použitím Protopic 0,03 % masti 2-krát týždenne.

Atopická dermatitída je neprimerane silná reakcia imunitného systému kože, vyvolávajúca zápal kože (svrbenie, sčervenenie, suchosť). Protopic mení abnormálnu imunitnú odpoveď a upravuje zápal kože a svrbenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Protopic

Nepoužívajte Protopic

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín).

Upozornenia a opatrenia

Pred tým, ako začnete používať Protopic, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **zlyhanie pečene**.
- ak máte **kožné malignity** (nádory) alebo máte z akéhokoľvek dôvodu **oslabený imunitný systém** (narušená imunita).
- ak máte dedičné ochorenie kožnej bariéry ako je Nethertonov syndróm, lamelárna ichtyóza (nadmerné odlupovanie kože v dôsledku hrubnutia jej vonkajšej vrstvy), alebo máte zápalové

kožné ochorenie ako je **gangrenózna pyodermia**, alebo máte **erythrodermiu postihujúcu celú kožu** (zápalové sčervenenie a šupinatenie kože).

- ak máte kožné prejavy choroby štetu proti hostiteľovi (imunitná odozva kože, ktorá je častou komplikáciou u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene).
- ak máte na začiatku liečby **zdurené lymfatické uzliny**. Ak sa vám zduria lymfatické uzliny v priebehu liečby Protopicom, poraďte sa s lekárom.
- ak máte **infikované lézie** (nakazené poškodenia kože). Nenanášajte masť na infikované lézie.
- ak si všimnete akúkoľvek **zmenu vzhľadu svojej kože**, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.
- Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností sa nepotvrdilo spojenie medzi liečbou masťou Protopic a vývojom malignít, nie je však možné vyvodiť definitívne závery.
- Vyhýbajte sa dlhodobému vystavovaniu kože slnečnému svetlu a to i umelému, ako sú soláriá. Pokiaľ sa po nanosení Protopicu zdržiavate vonku, chráňte sa pred slnkom a noste voľný odev, ktorý zabráňuje prístupu slnečných lúčov. Okrem toho požiadať lekára, aby vám poradil ďalšie vhodné metódy ochrany pred slnkom. Pokiaľ vám predpíše liečbu svetlom, povedzte svojmu lekárovi, že používate Protopic, pretože sa neodporúča používať Protopic a liečbu svetlom v rovnakom čase.
- Ak vám lekár povie, aby ste používali Protopic dva razy týždenne na udržanie vašej atopickej dermatitídy bez viditeľných príznakov, váš lekár má skontrolovať váš zdravotný stav najmenej raz za 12 mesiacov aj vtedy, ak ostáva pod kontrolou. U detí sa má udržiavacia liečba prerušiť po 12 mesiacoch, aby sa posúdilo, či je potrebné naďalej pokračovať v liečbe.
- Odporúča sa používať masť Protopic s čo najnižšou silou, čo najmenej často a po čo najkratšiu možnú nutnú dobu. Toto rozhodnutie má byť založené na zhodnotení toho, ako váš ekzém reaguje na masť Protopic zo strany vášho lekára.

Deti

- Protopic masť **nie je schválená pre deti mladšie ako 2 roky**. Preto sa nemá používať u tejto vekovej skupiny. Poraďte sa, prosím, so svojím lekárom.
- Účinok liečby Protopicom na vyvíjajúci sa imunitný systém detí, najmä malých, nebol zatiaľ dokázaný.

Iné lieky, kozmetika a Protopic

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvláčňujúce krémy a telové mlieka počas liečby Protopicom môžete používať, ale naneste si ich najneskôr 2 hodiny pred alebo až o 2 hodiny po ošetrení Protopicom.

Používanie Protopicu s inými liekmi aplikovanými na kožu v rovnakom čase alebo s vnútorným užívaním kortikosteroidov (napr. kortizón) alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém sa neskúmalo.

Protopic a alkohol

Pitie alkoholu počas liečby Protopicom môže spôsobiť na koži a tvári návaly krvi, sčervenenie a pocit tepla.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321)

Masť Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321) ako pomocnú látku, ktorá môže spôsobovať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

3. Ako používať Protopic

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Na postihnuté oblasti vašej kože nanášajte Protopic v tenkej vrstve.
- Protopic sa môže používať na väčšinu častí tela, vrátane tváre a krku, a ohybov na laktách a kolenách.
- Zabráňte nanieseniu masti do nosa, úst alebo do očí. Ak sa masť na niektorú z týchto oblastí dostane, musíte ju dôkladne utrieť a/alebo vypláchnuť vodou.
- Neprekryvajte ošetrovanú kožu obväzmi alebo rúškami.
- Pokiaľ si Protopicom neliečite aj ruky, po nanosení masti si ich dôkladne umyte.
- Pred nanosením Protopicu po kúpeli alebo po sprchovaní si najprv dôkladne utrite kožu dosucha.

Deti (2 roky a staršie)

Nanášajte Protopic 0,03 % masť 2-krát denne až do 3 týždňov, raz ráno a raz večer.

Potom stačí masť nanášať na poškodené miesta 1-krát denne, až kým sa ekzém úplne nezahojí.

Dospelí (16 rokov a starší)

Pre dospelých pacientov (16 rokov a starší) sa vyrábajú dve sily Protopicu (Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť). Ošetrojúci lekár rozhodne, ktorá sila je pre vás vhodná.

Zvyčajne sa liečba začína natieraním Protopic 0,1 % masti 2-krát denne, ráno a večer, až kým sa ekzém nezahojí. V závislosti od postupu liečby vášho ekzému ošetrojúci lekár rozhodne, či je vhodné znížiť frekvenciu aplikácie alebo sa môže použiť nižšia sila – Protopic 0,03 % masť.

Masť si natierajte na každé postihnuté miesto, až kým sa ekzém nezahojí. Zlepšenie je viditeľné zvyčajne do jedného týždňa. Pokiaľ by sa vám váš stav nezlepšil ani po dvoch týždňoch, ošetrojúci lekár rozhodne o inom možnom spôsobe liečby.

Ak u vás došlo k vymiznutiu alebo takmer k úplnému vymiznutiu atopickej dermatitídy, lekár vám môže povedať, aby ste používali Protopic masť iba 2-krát týždenne (Protopic 0,03 % masť pre deti a Protopic 0,1 % masť pre dospelých). Protopic masť sa má nanášať raz denne dvakrát v týždni (napr. pondelok a štvrtok) na miesta na tele obvykle postihnuté atopickou dermatitídou. Medzi jednotlivými aplikáciami musia byť 2- až 3-dňové prestávky bez liečby Protopic masťou.

Ak sa príznaky znovu objavia, Protopic sa má používať 2-krát denne, ako je uvedené vyššie a treba navštíviť lekára, aby posúdil vašu liečbu.

Ak náhodou prehltnete trochu masti

Pokiaľ by ste náhodou prehltli masť, poraďte sa čo najskôr so svojim lekárom alebo lekárnikom. Nepokúšajte sa vyvolať vracanie.

Ak zabudnete použiť Protopic

Pokiaľ by ste zabudli aplikovať masť v určenom čase, urobte to hneď, ako si to uvedomíte, potom pokračujte rovnako ako predtým.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10):

- pocit pálenia a svrbenia

Tieto príznaky sú obvykle ľahké až mierne a spravidla vymiznú v priebehu jedného týždňa používania Protopicu.

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- sčervenenie
- pocit tepla
- bolesť
- zvýšená citlivosť kože (najmä na teplo a chlad)
- mravčenie kože
- vyrážka
- lokálne infekcie kože bez ohľadu na charakter príčiny vrátane, no nie len zapálených alebo infikovaných vlasových väčkov, oparu, generalizovaných infekcií herpes simplex
- časté je aj sčervenenie tváre alebo podráždenie kože po pití alkoholu

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- akné

Po dvojtýždňovej liečbe boli u detí a dospelých zaznamenané infekcie miesta aplikácie. U detí bolo hlásené impetigo, povrchová bakteriálna infekcia kože, ktorá obvykle vedie k vytváraniu pľuzgierov alebo vredov na koži.

Po uvedení na trh bola zaznamenaná aj ružovka (sčervenenie tváre), ružovke podobná dermatitída, pigmentová škvrna (výskyt plochých hnedých škvŕn na koži), opuch v mieste použitia a herpetické infekcie očí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Protopic

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Protopic obsahuje

- Liečivo je takrolimus monohydrát.
1 gram Protopicu 0,03 % masť obsahuje 0,3 mg takrolimu (ako takrolimus monohydrát).
- Ďalšie zložky sú: biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321) a *racemický* α -tokoferol.

Ako vyzerá Protopic a obsah balenia

Protopic je biela až nažltlá masť. Dodáva sa v tubách s obsahom 10, 30 alebo 60 g masti. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Protopic je dostupný v dvoch silách (Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

Výrobca

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Írsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

Protopic 0,1 % masť takrolimus monohydrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Protopic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Protopic
3. Ako používať Protopic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Protopic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Protopic a na čo sa používa

Liečivo Protopicu, takrolimus monohydrát, má imunomodulačné vlastnosti.

Protopic 0,1 % masť sa používa na liečenie strednej až vážnej atopickej dermatitídy (ekzém) u dospelých pacientov, ktorým nepomáha tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi, alebo ju neznášajú.

Ak u vás vymizla alebo takmer vymizla stredná až závažná atopická dermatitída do šiestich týždňov liečby vzplanutia, a ak dochádza u vás k častým vzplanutiam (to je 4-krát alebo viackrát ročne), je možné týmto opätovným vzplanutiam predísť alebo predĺžiť obdobie bez vzplanutia použitím Protopic 0,1 % masti 2-krát týždenne.

Atopická dermatitída je neprimerane silná reakcia imunitného systému kože, vyvolávajúca zápal kože (svrbenie, sčervenenie, suchosť). Protopic mení abnormálnu imunitnú odpoveď a upravuje zápal kože a svrbenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Protopic

Nepoužívajte Protopic

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín).

Upozornenia a opatrenia

Pred tým, ako začnete používať Protopic, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **zlyhanie pečene**.
- ak máte **kožné malignity** (nádory) alebo máte z akéhokoľvek dôvodu **oslabený imunitný systém** (narušená imunita).
- ak máte dedičné ochorenie kožnej bariéry ako je Nethertonov syndróm, lamelárna ichtyóza (nadmerné odlupovanie kože v dôsledku hrubnutia jej vonkajšej vrstvy), alebo máte zápalové kožné ochorenie ako je **gangrenózna pyodermia**, alebo máte **erythrodermiu postihujúcu celú kožu** (zápalové sčervenenie a šupinatenie kože).

- ak máte kožné prejavy choroby štetu proti hostiteľovi (imunitná odozva kože, ktorá je častou komplikáciou u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene).
- ak máte na začiatku liečby **zdurené lymfatické uzliny**. Ak sa vám zduria lymfatické uzliny v priebehu liečby Protopicom, poraďte sa s lekárom.
- ak máte **infikované lézie** (nakazené poškodenia kože). Nenanášajte masť na infikované lézie.
- ak si všimnete akúkoľvek **zmenu vzhľadu svojej kože**, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.
- Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností sa nepotvrdilo spojenie medzi liečbou masťou Protopic a vývojom malignít, nie je však možné vyvodiť definitívne závery.
- Vyhýbajte sa dlhodobému vystavovaniu kože slnečnému svetlu a to i umelému, ako sú soláriá. Pokiaľ sa po nanosení Protopicu zdržiavate vonku, chráňte sa pred slnkom a noste voľný odev, ktorý zabraňuje prístupu slnečných lúčov. Okrem toho požiadajte lekára, aby vám poradil ďalšie vhodné metódy ochrany pred slnkom. Pokiaľ vám predpíše liečbu svetlom, povedzte svojmu lekárovi, že používate Protopic, pretože sa neodporúča používať Protopic a liečbu svetlom v rovnakom čase.
- Ak vám lekár povie, aby ste používali Protopic dva razy týždenne na udržanie vašej atopickej dermatitídy bez viditeľných príznakov, váš lekár má skontrolovať váš zdravotný stav najmenej raz za 12 mesiacov aj vtedy, ak ostáva pod kontrolou. U detí sa má udržiavacia liečba prerušiť po 12 mesiacoch, aby sa posúdilo, či je potrebné naďalej pokračovať v liečbe.
- Odporúča sa používať masť Protopic s čo najnižšou silou, čo najmenej často a po čo najkratšiu možnú nutnú dobu. Toto rozhodnutie má byť založené na zhodnotení toho, ako váš ekzém reaguje na masť Protopic zo strany vášho lekára.

Deti

- Protopic 0,1 % masť **nie je schválená pre deti mladšie ako 16 rokov**. Preto sa nemá používať u tejto vekovej skupiny. Poraďte sa, prosím, so svojím lekárom.
- Účinok liečby Protopicom na vyvíjajúci sa imunitný systém detí, najmä malých, nebol zatiaľ dokázaný.

Iné lieky, kozmetika a Protopic

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvláčňujúce krémy a telové mlieka počas liečby Protopicom môžete používať, ale naneste si ich najneskôr 2 hodiny pred alebo až o 2 hodiny po ošetrení Protopicom.

Používanie Protopicu s inými liekmi aplikovanými na kožu v rovnakom čase alebo s vnútorným užívaním kortikosteroidov (napr. kortizón) alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém sa neskúmalo.

Protopic a alkohol

Pitie alkoholu počas liečby Protopicom môže spôsobiť na koži a tvári návaly krvi, sčervenenie a pocit tepla.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321)

Masť Protopic obsahuje butylhydroxytoluén (E321) ako pomocnú látku, ktorá môže spôsobovať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

3. Ako používať Protopic

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Na postihnuté oblasti vašej kože nanášajte Protopic v tenkej vrstve.
- Protopic sa môže používať na väčšinu častí tela, vrátane tváre a krku, a ohybov na laktách a kolenách.
- Zabráňte nanieseniu masti do nosa, úst alebo do očí. Ak sa masť na niektorú z týchto oblastí dostane, musíte ju dôkladne utrieť a/alebo vypláchnuť vodou.
- Neprekrývajte ošetrovanú kožu obväzmi alebo rúškami.
- Pokiaľ si Protopicom neliečite aj ruky, po nanosení masti si ich dôkladne umyte.
- Pred nanosením Protopicu po kúpeli alebo po sprchovaní si najprv dôkladne utrite kožu dosucha.

Dospelí (16 rokov a starší)

Pre dospelých pacientov (16 rokov a starší) sa vyrábajú dve sily Protopicu (Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť). Ošetrojúci lekár rozhodne, ktorá sila je pre vás vhodná.

Zvyčajne sa liečba začína natieraním Protopic 0,1 % masti 2-krát denne, ráno a večer, až kým sa ekzém nezahojí. V závislosti od postupu liečby vášho ekzému ošetrojúci lekár rozhodne, či je vhodné znížiť frekvenciu aplikácie alebo sa môže použiť nižšia sila – Protopic 0,03 % masť.

Masť si natierajte na každé postihnuté miesto, až kým sa ekzém nezahojí. Zlepšenie je viditeľné zvyčajne do jedného týždňa. Pokiaľ by sa vám váš stav nezlepšil ani po dvoch týždňoch, ošetrojúci lekár rozhodne o inom možnom spôsobe liečby.

Ak u vás došlo k vymiznutiu alebo takmer k úplnému vymiznutiu atopickej dermatitídy, lekár vám môže povedať, aby ste používali Protopic 0,1 % masť iba 2-krát týždenne. Protopic 0,1 % masť sa má nanášať raz denne dvakrát v týždni (napr. pondelok a štvrtok) na miesta na tele obvykle postihnuté atopickou dermatitídou. Medzi jednotlivými aplikáciami musia byť 2- až 3-dňové prestávky bez liečby Protopic masťou.

Ak sa príznaky znovu objavia, Protopic sa má používať 2-krát denne, ako je uvedené vyššie a treba navštíviť lekára, aby posúdil vašu liečbu.

Ak náhodou prehltnete trochu masti

Pokiaľ by ste náhodou prehltnú masť, poraďte sa čo najskôr so svojím lekárom alebo lekárnikom. Nepokúšajte sa vyvolať vracanie.

Ak zabudnete použiť Protopic

Pokiaľ by ste zabudli aplikovať masť v určenom čase, urobte to hneď, ako si to uvedomíte, potom pokračujte rovnako ako predtým.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10):

- pocit pálenia a svrbenia
- Tieto príznaky sú obvykle ľahké až mierne a spravidla vymiznú v priebehu jedného týždňa používania Protopicu.

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- sčervenanie
- pocit tepla
- bolesť

- zvýšená citlivosť kože (najmä na teplo a chlad)
- mravčenie kože
- vyrážka
- lokálne infekcie kože bez ohľadu na charakter príčiny vrátane, no nie len zapálených alebo infikovaných vlasových váčkov, oparu, generalizovaných infekcií herpes simplex
- časté je aj sčervenenie tváre alebo podráždenie kože po pití alkoholu

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- akné

Po dvojtýždňovej liečbe boli u dospelých zaznamenané infekcie miesta aplikácie.

Po uvedení na trh bola zaznamenaná aj ružovka (sčervenenie tváre), ružovke podobná dermatitída, pigmentová škvrna (výskyt plochých hnedých škvŕn na koži), opuch v mieste použitia a herpetické infekcie očí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Protopic

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Protopic obsahuje

- Liečivo je takrolimus monohydrát.
1 gram Protopicu 0,1 % masť obsahuje 1,0 mg takrolimu (ako takrolimus monohydrát).
- Ďalšie zložky sú: biela vazelína, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín, butylhydroxytoluén (E321) a *racemický* α -tokoferol.

Ako vyzerá Protopic a obsah balenia

Protopic je biela až nažltlá masť. Dodáva sa v tubách s obsahom 10, 30 alebo 60 g masti. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Protopic je dostupný v dvoch silách (Protopic 0,03 % masť a Protopic 0,1 % masť).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

Výrobca

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry

Írsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku PSUR (PSURs) pre takrolimus (topické liekové formy) dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

S ohľadom na dostupné informácie o riziku významnej systémovej absorpcie pri použití „off-label“ (mimo schválenej indikácie) liečby gangrenózne pyodermie, ktoré boli získané na základe výskytu prípadov v literatúre, dospel PRAC k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce topický takrolimus majú byť zmenené tak, aby bola gangrenózna pyoderma pridaná do zoznamu ochorení uvedených v SPC, pre ktoré sa masť s takrolimusom neodporúča.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre takrolimus (topické liekové formy) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) takrolimus (topické liekové formy) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).