

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Protopic 0,03% mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g zdravila Protopic 0,03% mazilo vsebuje 0,3 mg takrolimusa v obliki takrolimus monohidrata (0,03%).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Butilhidroksitoluen (E321) 15 mikrogramov/g mazila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

Belo do rahlo rumenkasto mazilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Protopic 0,03% mazilo je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več.

Zdravljenje izbruha bolezni

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Zdravljenje zmernega do hudega atopičnega dermatitisa pri odraslih, ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenesejo.

Otroci (stari 2 leti in več)

Zdravljenje zmernega do hudega atopičnega dermatitisa pri otrocih, ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno.

Vzdrževalno zdravljenje

Zdravljenje zmernega do hudega atopičnega dermatitisa za preprečevanje ponovnega izbruha bolezni in podaljševanje obdobj brez izbruha bolezni pri bolnikih z zelo pogostim (to je 4- ali večkrat letnim) poslabšanjem in začetnim odzivom na največ 6-tedensko zdravljenje z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan (spremembe so izginile, so skoraj izginile ali je koža ostala le rahlo prizadeta).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Protopic morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopičnega dermatitisa.

Zdravilo Protopic je na voljo v dveh jakostih: kot Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo.

Odmerjanje

Zdravljenje izbruha bolezni

Zdravilo Protopic se lahko uporablja za kratkotrajno in dolgotrajno zdravljenje s prekinitvami.

Dolgotrajno zdravljenje ne sme biti neprekinjeno.

Zdravljenje z zdravilom Protopic je treba začeti ob prvem pojavu znakov in simptomov. Vsak prizadeti predel kože je treba zdraviti z zdravilom Protopic, dokler spremembe skoraj ali v celoti ne izginejo oziroma dokler je koža samo še rahlo prizadeta. Potem se pri bolnikih lahko začne z vzdrževalnim zdravljenjem (glejte spodaj). Ob prvih znakih recidiva (ponovnega izbruha) simptomov bolezni je treba zdravljenje začeti znova.

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Zdravljenje je treba začeti z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan in ga nadaljevati, dokler spremembe ne izginejo. Če se simptomi znova pojavijo, je ponovno treba začeti zdravljenje z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan. Če klinično stanje dopušča, je treba pogostnost uporabe poskusiti zmanjšati ali uporabiti pripravek z manjšo jakostjo, tj. Protopic 0,03% mazilo.

Običajno je izboljšanje vidno v prvem tednu po začetku zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni znakov izboljšanja, je treba preučiti druge možnosti zdravljenja.

Starejši ljudje

Posebne študije pri starejših ljudeh niso bile izvedene. Vendar pa klinične izkušnje, ki so na voljo pri tej populaciji bolnikov, ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka.

Pediatrična populacija

Pri otrocih (starih 2 leti in več) je treba uporabiti nižjo jakost zdravila, t.j. Protopic 0,03% mazilo.

Zdravljenje je treba začeti z uporabo dvakrat na dan do tri tedne. Potem je treba pogostnost uporabe zmanjšati na enkrat na dan in zdravilo uporabljati, dokler spremembe ne izginejo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Vzdrževalno zdravljenje

Bolniki, ki se odzovejo na do 6 tednov trajajoče zdravljenje z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan (spremembe izginejo, skoraj izginejo ali koža ostane le še rahlo prizadeta), so primerni za vzdrževalno zdravljenje.

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Odrasli bolniki morajo uporabljati zdravilo Protopic 0,1% mazilo.

Za preprečitev poslabšanja je treba zdravilo Protopic mazilo enkrat dnevno dvakrat na teden (npr. v ponedeljek in četrtek) nanesti na predele, ki jih atopični dermatitis pogosto prizadene. Med eno in drugo uporabo zdravila morajo miniti 2 do 3 dnevi brez uporabe zdravila Protopic.

Po 12 mesecih mora zdravnik znova pregledati bolnikovo stanje in se odločiti, ali naj se vzdrževalno zdravljenje nadaljuje, kljub pomanjkanju podatkov o varnosti več kot 12-mesečnega vzdrževalnega zdravljenja.

Če se znaki poslabšanja ponovijo, je treba znova uvesti zdravljenje dvakrat na dan (glejte zgornje poglavje o zdravljenju izbruha bolezni).

Starejši ljudje

Posebne študije pri starejših ljudeh niso bile izvedene (glejte zgornje poglavje o zdravljenju izbruha bolezni).

Pediatrična populacija

Pri otrocih (starih 2 leti in več) je treba uporabiti nižjo jakost zdravila, Protopic 0,03% mazilo. Za preprečevanje poslabšanja je treba zdravilo Protopic enkrat dnevno dvakrat na teden (npr. v

ponedeljek in četrtek) nanesti na predele, ki jih atopični dermatitis pogosto prizadene. Med eno in drugo uporabo zdravila morajo miniti 2 do 3 dnevi brez uporabe zdravila Protopic. Ponovni pregled zdravstvenega stanja po 12-mesečnem zdravljenju pri otrocih vključuje prekinitev zdravljenja, da se oceni potreba po nadaljevanju takšnega režima zdravljenja ter ovrednoti potek bolezni.

Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Način uporabe

Na prizadete predele kože oziroma na predele kože, ki so navadno prizadeti, je treba nanesti tanko plast zdravila Protopic mazilo. Zdravilo Protopic mazilo se lahko uporabi na katerem koli delu telesa, tudi na obrazu, vratu in v pregibih, ne pa na sluznicah. Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabiti pod okluzijo, kajti takšen način uporabe ni bil preskušan na bolnikih (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, na makrolide na splošno, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izpostavljenost kože sončni svetlobi je treba omejiti na najmanjšo mero; med zdravljenjem z zdravilom Protopic mazilo se je treba izogibati uporabi ultravijolične (UV) svetlobe v solarijih in zdravljenju z UVB ali UVA v kombinaciji s psoraleni (PUVA) (glejte poglavje 5.3). Zdravniki morajo bolnikom svetovati o ustreznih načinih zaščite pred soncem, npr. zmanjšanje časa, prebitega na soncu, uporabo sredstev za sončenje in zakritje kože z ustreznimi oblačili. Zdravila Protopic mazilo se ne sme nanašati na spremembe, ki bi lahko bile maligne ali predmaligne. Če se znotraj zdravljenega področja pojavi kakršnakoli sprememba, ki se razlikuje od prejšnjega ekcema, mora takšno spremembo pregledati zdravnik.

Mazila s takrolimusom ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvaro kožne pregrade, npr. pri bolnikih z Nethertonovim sindromom, lamelarno ihtiozo, generalizirano eritrodermijo, gangrenozno piodermo, ali kožnimi manifestacijami reakcije presadka proti gostitelju. Te kožne bolezni lahko zvečajo sistemsko absorpcijo takrolimusa. V obdobju trženja so pri teh bolnikih poročali o povišanih koncentracijah takrolimusa v krvi. Zdravila Protopic ne smete uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo ali bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Previdnost je potrebna, če se zdravilo Protopic za dalj časa predpiše bolnikom z obsežno prizadetostjo kože, zlasti otrokom (glejte poglavje 4.2). Med zdravljenjem z zdravilom Protopic je potrebno bolnike, predvsem pediatrične, nenehno spremljati glede odziva na zdravljenje in stalne potrebe po zdravljenju. Po 12 mesecih naj ta ocena pri pediatričnih bolnikih vključuje prekinitev zdravljenja z zdravilom Protopic (glejte poglavje 4.2). Učinek zdravljenja z zdravilom Protopic mazilo na razvijajoči se imunski sistem otrok, mlajših od 2 let, ni ugotovljen (glejte poglavje 4.1).

Zdravilo Protopic vsebuje učinkovino takrolimus, ki zavira kalcinevrin. Pri bolnikih s presadki je dolgotrajno sistemsko izpostavljenost intenzivni imunosupresiji po sistemski uporabi zaviralcev kalcinevrina spremljalo večje tveganje za limfome in malignome na koži. Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom, ki dobivajo zdravilo Protopic, niso ugotovili pomembne sistemske koncentracije takrolimusa, vloga lokalnih imunosupresivov pa ni znana.

Glede na rezultate dolgoročnih študij in izkušnje se poveza med zdravljenjem z mazilom Protopic in razvojem malignomov ni potrdila, vendar dokončnih zaključkov ni mogoče podati. Priporočljivo je, da se mazilo s takrolimusom uporablja v najmanjši jakosti, z najmanjšo pogostnostjo in najkrajši čas, kot je potrebno na podlagi zdravnikove ocene kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih raziskavah so občasno (0,8%) poročali o limfadenopatiji. Večina teh primerov je bila povezana z okužbami (koža, dihala, zobje) in je izginila po ustreznem antibiotičnem zdravljenju.

Limfadenopatijo, ki je prisotna že ob začetku zdravljenja, je treba raziskati in spremljati. V primeru trdovratne limfadenopatije je treba njeno etiologijo raziskati. V odsotnosti jasne etiologije za limfadenopatijo ali v navzočnosti akutne infekcijske mononukleoze je treba pretehtati opustitev zdravila Protopic. Bolnike, pri katerih se limfadenopatija razvije med zdravljenjem, je treba spremljati ter se tako prepričati, da je limfadenopatija izginila.

Bolniki z atopičnim dermatitisom so nagnjeni k površinskim okužbam kože. Učinkovitost in varnost zdravila Protopic mazilo nista raziskani za zdravljenje atopičnega dermatitisa, ki je klinično okužen. Klinične okužbe na mestih zdravljenja je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Protopic mazilo odpraviti. Zdravljenje z zdravilom Protopic spremlja večje tveganje za folikulitis in herpes virusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj) (glejte poglavje 4.8). V primeru teh okužb je treba pretehtati tveganja in koristi uporabe zdravila Protopic.

V 2 urah od uporabe zdravila Protopic mazilo se na istem predelu ne sme aplicirati emoliensov. Sočasna uporaba drugih lokalnih pripravkov ni raziskana. Izkušnje s sočasno uporabo sistemskih steroidov ali imunosupresivov ni.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi in sluznicami. Če slučajno pride na te predele, ga je treba z njih temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Uporaba zdravila Protopic mazilo pod okluzijo pri bolnikih ni raziskana. Okluzivno povijanje ni priporočljivo.

Tako kot velja za vsa lokalna zdravila, si morajo bolniki po uporabi umiti roke, razen če gre za zdravljenje sprememb na rokah.

Takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih. Po lokalnem zdravljenju je koncentracija v krvi sicer majhna, vendar je treba mazilo pri bolnikih z odpovedjo jeter vseeno uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Protopic kot pomožno snov vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav interakcij zdravil z lokalnim delovanjem in mazila s takrolimusom ni bilo.

Takrolimus se v človeški koži ne presnavlja. To kaže, da ni možnosti za perkutane interakcije, ki bi lahko vplivale na presnovo takrolimusa.

Sistemska razpoložljivi takrolimus se presnavlja z jetrnim citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izpostavljenost po lokalni aplikaciji mazila s takrolimusom je majhna (< 1,0 ng/ml) in ni verjetno, da bi nanjo vplivala sočasna uporaba snovi, ki zavirajo CYP3A4. Vendar možnih interakcij ni mogoče izključiti in pri bolnikih z obsežno in/ali eritrodermično boleznijo je treba znane sočasne sistemske zaviralce CYP3A4 (npr. eritromicin, itakonazol, ketokonazol in diltiazem) uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Beljakovinsko konjugirano cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis* seroskupine C so preučevali v študiji medsebojnega delovanja pri otrocih, starih od 2 do 11 let. Zaznali niso nobenega vpliva niti na takojšnji odziv na cepljenje in na izgrajevanje imunskega spomina niti na humoralno in celično imunost (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi mazila s takrolimusom pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri sistemski uporabi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Protopic mazilo ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus po sistemski uporabi izloča v materino mleko. Čeprav je sistemska izpostavljenost po uporabi mazila s takrolimusom glede na klinične podatke majhna, dojenje med zdravljenjem z zdravilom Protopic mazilo ni priporočljivo.

Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Protopic nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je približno 50% bolnikov kot neželeni učinek na mestu uporabe doživelo draženje kože. Pekoč občutek in srbenje sta bila zelo pogosta, običajno blaga do zmerna in sta praviloma izzvenela v enem tednu po začetku zdravljenja. Pogost dražeč neželen učinek na koži je bil eritem. Pogosto so opažali tudi občutek toplote, bolečine, parestezije in izpuščaj na mestu uporabe. Pogosto je bilo neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač). Bolnike lahko bolj ogrožajo folikulitis, akne in herpes virusne okužbe.

Neželene reakcije, za katere obstaja sum, da so povezane z zdravljenjem, so navedene spodaj po organskih sistemih. Opredelitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100, <1/10	Občasni ≥1/1.000, <1/100	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		Lokalne okužbe kože ne glede na specifično etiologijo, med drugim: herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], folikulitis, herpes simplex, herpes virusne okužbe, Kaposijev variceliformni izpuščaj*		Očesna okužba z virusom herpes*
Presnovne in prehranske motnje		Neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač)		
Bolezni živčevja		Parestezije in dizestezije (hiperestezija, pekoč občutek)		
Bolezni kože in podkožja		Srbenje	Akne*	Rozacea* Lentigo*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pekoč občutek na mestu uporabe, Srbenje ne mestu uporabe	Toplota na mestu uporabe, eritem na mestu uporabe, bolečina na mestu uporabe, draženje na mestu uporabe, parestezije na mestu uporabe, izpuščaj na mestu uporabe		Edem na mestu uporabe*
Preiskave				Povišana koncentracija zdravila* (glejte poglavje 4.4)

* O neželenem učinku so poročali med izkušnjami po začetku trženja zdravila

Vzdrževalno zdravljenje

V študiji vzdrževalnega zdravljenja (zdravljenje dvakrat na teden) pri odraslih in otrocih z zmernim in hudim atopičnim dermatitisom so naslednje neželene učinke zabeležili pogostejše kot v kontrolni skupini: impetigo na mestu uporabe (7,7% pri otrocih) in okužbe na mestu uporabe (6,4% pri otrocih in 6,3% pri odraslih).

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in stopnja resnosti neželenih učinkov pri otrocih so primerljive s tistimi, ki so opisane pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po lokalni uporabi ni verjetno.

Če oseba zdravilo zaužije, utegnejo biti primerni splošni podporni ukrepi. To lahko vključuje nadziranje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja. Zaradi narave vehikla mazila ni priporočljivo sprožati bruhanja ali izpirati želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov, oznaka ATC: D11AH01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja takrolimusa pri atopičnem dermatitisu ni povsem jasen. Znani so naslednji izsledki, katerih klinični pomen pri atopičnem dermatitisu pa ni znan.

Z vezavo na specifični citoplazemski imunofilin (FKBP12) takrolimus zavre od kalcija odvisne poti prevajanja v celicah T ter tako prepreči transkripcijo in sintezo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 in drugih citokinov, npr. GM-CSF, TNF- α in IFN- γ .

In vitro je takrolimus v Langerhansovih celicah, izoliranih iz normalne človeške kože, zmanjšal stimulacijsko delovanje na celice T. Dokazano je tudi, da takrolimus zavre sproščanje mediatorjev vnetja iz kožnih mastocitov, bazofilcev in eozinofilcev.

Pri živalih je mazilo s takrolimusom zavrlo vnetno reakcijo v modelih eksperimentalnega in spontanega dermatitisa, podobnih atopičnemu dermatitisu pri človeku. Mazilo s takrolimusom pri živalih ni stanjšalo kože in ni povzročilo njene atrofije.

Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom sta izboljšanje kožnih sprememb med zdravljenjem z mazilom s takrolimusom spremljala zmanjšana ekspresija receptorjev Fc na Langerhansovih celicah in zmanjšanje njihovega hiperstimulacijskega delovanja na celice T. Mazilo s takrolimusom pri človeku ne vpliva na sintezo kolagena.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Protopic so ocenili pri več kot 18.500 bolnikih, zdravljenih z mazilom s takrolimusom v kliničnih raziskavah od I. do III. faze. Tukaj so prikazani podatki iz šestih velikih raziskav.

V šestmesečni multicentrični dvojno slepi randomizirani raziskavi so 0,1-% mazilo s takrolimusom dvakrat na dan aplicirali odraslim z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. To zdravljenje so primerjali z lokalno terapijo s kortikosteroidom (0,1-% hidrokortizonbutiratom na trupu in udih oz. 1-% hidrokortizonacetatom na obrazu in vratu). Primarni opazovani dogodek je bil delež odziva po 3 mesecih, določen kot delež bolnikov, ki so v obdobju od izhodišča do 3. meseca doživeli vsaj 60-% izboljšanje indeksa mEASI (modificirani indeks izrazitosti in obsežnosti ekcema – 'modified Eczema Area and Severity Index'). V skupini, ki je dobivala 0,1-% takrolimus, je bil delež odziva (71,6%) značilno večji kot v skupini, zdravljeni z lokalnim kortikosteroidom (50,8%; $p < 0,001$; preglednica 1). Deleži odziva so bili po 6 mesecih primerljivi rezultatom po 3 mesecih.

Preglednica 1: Učinkovitost po 3 mesecih

	Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Delež odziva z $\geq 60\%$ izboljšanjem mEASI (primarni opazovani dogodek)§§	50,8%	71,6%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	28,5%	47,7%

§ Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom = 0,1-% hidrokortizonbutirat na trupu in udih, 1-% hidrokortizonacetat na obrazu in vratu
 §§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca in narava večine neželenih učinkov sta bili v obeh terapevtskih skupinah podobni. V terapevtski skupini s takrolimusom so se pogosteje pojavili pekoč občutek na koži, herpes simpleks, intoleranca za alkohol (zardevanje obraza ali občutljivost kože po zaužitju alkohola), mravljinčenje v koži, hiperestezija, akne in glivični dermatitis. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V drugi raziskavi so se otroci, stari od 2 do 15 let, z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom tri tedne dvakrat na dan zdravili z 0,03-% mazilom s takrolimusom, 0,1-% mazilom s takrolimusom ali 1-% mazilom s hidrokortizonacetatom. Primarni opazovani dogodek je bila površina pod krivuljo (AUC) mEASI kot odstotek izhodiščne, povprečene glede na obdobje zdravljenja. Rezultati te multicentrične dvojno slepe randomizirane raziskave so pokazali, da je mazilo s takrolimusom (tako 0,03-% kot 0,1-%) značilno učinkovitejše ($p < 0,001$ za oba) kot 1% mazilo s hidrokortizonacetatom (preglednica 2).

Preglednica 2: Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1-% (N=185)	Takrolimus 0,03-% (N=189)	Takrolimus 0,1-% (N=186)
Mediana mEASI kot odstotek izhodiščne povprečne AUC (primarni opazovani dogodek)§	64,0%	44,8%	39,8%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Srbenje se je v skupinah s takrolimusom sčasoma zmanjšalo, v skupini s hidrokortizonom pa ne. Med klinično raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

Namen tretje multicentrične dvojno slepe randomizirane raziskave je bila ocena učinkovitosti in varnosti 0,03-% mazila s takrolimusom, uporabljenega enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z uporabo 1-% mazila s hidrokortizonacetatom pri otrocih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. Zdravljenje je trajalo do tri tedne.

Preglednica 3: Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1-% Dvakrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03-% Enkrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03-% Dvakrat na dan (N=210)
Mediano zmanjšanje odstotka mEASI (primarni opazovani dogodek)§	47,2%	70,0%	78,7%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	13,6%	27,8%	36,7%

§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot odstotek zmanjšanja mEASI od izhodišča do konca zdravljenja. Za 0,03-% mazilo s takrolimusom, uporabljano enkrat ali dvakrat na dan, je bilo v primerjavi z mazilom s hidrokortizonacetatom dvakrat na dan dokazano statistično značilno večje izboljšanje ($p < 0,001$ za oba načina uporabe). Zdravljenje z 0,03-% mazilom s takrolimusom dvakrat na dan je bilo učinkovitejše kot uporaba enkrat na dan (preglednica 3). Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V četrti študiji, odprti, dolgoročni raziskavi varnosti, je približno 800 bolnikov (starih ≥ 2 leti) do štiri leta intermitentno ali stalno dobivalo 0,1-% mazilo s takrolimusom; 300 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj tri leta, 79 bolnikov pa je zdravljenje dobivalo najmanj 42 mesecev. Na podlagi sprememb seštevka EASI v primerjavi z izhodiščem in na podlagi sprememb prizadetega območja telesne površine se je v vseh zaporednih časovnih točkah atopični dermatitis izboljšal vsem bolnikom, ne glede na starost. Poleg tega med klinično raziskavo niso opazili znakov zmanjševanja učinkovitosti. Celotna incidenca neželenih učinkov se je med potekom raziskave zmanjševala pri vseh bolnikih, ne glede na starost. Trije najpogostejše opisani neželeni učinki so bili gripi podobni simptomi (prehlad, nahod, influenza, okužba zgornjih dihal itn.), srbenje in pekoč občutek na koži. Med to dolgoročno raziskavo niso zabeležili neželenih učinkov, ki ne bi bili že pred tem opisani v kratkotrajnejših in/ali prejšnjih raziskavah.

Učinkovitost in varnost mazila s takrolimusom za vzdrževalno zdravljenje blagega do hudega atopičnega dermatitisa so ocenili pri 524 bolnikih v dveh multicentričnih kliničnih preskušanjih III. faze, ki sta imeli podoben načrt. Eno preskušanje je zajelo odrasle (≥ 16 let), eno pa pediatrične bolnike (od 2 do 15 let). V obeh študijah so bolniki z aktivno boleznijo vstopili v odprto obdobje zdravljenja, med katerim so največ 6 tednov uporabljali mazilo s takrolimusom dvakrat na dan, dokler ni izboljšanje kožnih sprememb doseglo vnaprej opredeljene ocene (IGA — Investigator's Global Assessment – raziskovalčeva globalna ocena ≤ 2 , to pomeni, da so spremembe izginile, skoraj izginile ali pa gre za blago bolezen). Potem so bolniki vstopili v dvojno slepo obdobje obvladovanja bolezni, ki je trajalo do 12 mesecev. Bolnike so randomizirali ali na uporabo mazila s takrolimusom (0,1-% odrasli, 0,03-% otroci) ali vehikla enkrat na dan in dvakrat na teden ob ponedeljkih in četrtek. V primeru poslabšanja bolezni so bolnike odprto zdravili z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan največ 6 tednov, dokler se ocena IGA ni zmanjšala na ≤ 2 .

Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bilo število poslabšanj bolezni, ki so zahtevala »bistveno terapevtsko posredovanje« med dvojno slepim obdobjem obvladovanja bolezni. To je bilo opredeljeno kot poslabšanje z oceno IGA od 3 do 5 (to pomeni zmerna, huda ali zelo huda bolezen) na prvi dan poslabšanja, ki je zahtevalo več kot 7 dni zdravljenja. Obe študiji sta v skupni populaciji bolnikov z blagim do hudim atopičnim dermatitisom pokazali značilno korist zdravljenja z mazilom s takrolimusom dvakrat na teden glede na primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke v 12-mesečnem obdobju. V subanalizi skupne populacije bolnikov z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom so te razlike ostale statistično značilne (preglednica 4). V teh študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki ne bi bili opisani že pred tem.

Preglednica 4: Učinkovitost (populacija z zmerno do hudo boleznijo)

	Odrasli, ≥ 16 let		Otroci, 2–15 let	
	Takrolimus 0,1% dvakrat na teden (n=80)	Vehikel dvakrat na teden (n=73)	Takrolimus 0,03% dvakrat na teden (n=78)	Vehikel dvakrat na teden (n=75)
Mediana števila PB, kjer je bilo potrebno bistveno posredovanje, korigirano za čas ogroženosti (% bolnikov brez PB, kjer bi bilo potrebno bistveno ukrepanje)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana časa do prvega PB, kjer je bilo potrebno bistveno posredovanje	142 dni	15 dni	217 dni	36 dni
Mediana števila PB, korigirano za čas ogroženosti (% bolnikov, pri katerih ni prišlo do PB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana časa do prvega PB	123 dni	14 dni	146 dni	17 dni
Povprečni (standardni odklon) odstotek dni zdravljenja PB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

PB: poslabšanje bolezni

$P < 0,001$ v korist 0,1% mazila s takrolimusom (odrasli) in 0,03% mazila s takrolimusom (otroci) za primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 11 let) z zmerno do izrazito izraženim atopičnim dermatitisom so opravili sedemmesečno dvojno slepo randomizirano študijo s paralelno skupino. Ena skupina bolnikov je prejela zdravilo Protopic 0,03% mazilo (n=121) v prvih treh tednih dvakrat dnevno in nato enkrat dnevno, dokler kožne spremembe niso izginile. V primerjalni skupini pa so bolniki prejeli mazilo z 1-% hidrokortizonacetatom (HA) za uporabo na predelu glave in vratu, ter mazilo z 0,1-% hidrokortizonbutiratom za uporabo na predelu trupa in okončin (n=111), in sicer dvakrat dnevno v obdobju dveh tednov, v nadaljevanju pa HA, nanešeno dvakrat dnevno na vse prizadete predele telesa. V tem obdobju so vsi bolniki in kontrolni preskušanci (n=44) prejeli primarno cepljenje ter reekspozicijo z beljakovinsko konjugiranim cepivom proti bakteriji *Neisseria meningitidis* seroskupine C.

Primarni opazovani dogodek te študije je bila stopnja odziva na cepljenje, ki je opredeljena kot odstotek bolnikov s titrom serumskih baktericidnih protiteles (SBA) ≥ 8 ob študijskem kontrolnem pregledu v 5. tednu. Analiza stopnje odziva v 5. tednu ni pokazala razlik med študijskima skupinama (hidrokortizon: 98,3%, mazilo s takrolimusom: 95,4%; 7–11 let: 100% v obeh skupinah). Izsledki v kontrolni skupini so bili primerljivi.

Ni bilo vpliva na primarni odziv na cepljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinični podatki kažejo, da je koncentracija takrolimusa v sistemske obtoku po lokalni uporabi majhna in da je v primerih, ko je merljiva, prehodna.

Absorpcija

Podatki iz raziskav zdravih preiskovancev kažejo, da je sistemska izpostavljenost takrolimusu po posamični ali ponavljajoči se lokalni uporabi mazila s takrolimusom majhna ali je sploh ni.

Ciljna najnižja koncentracija za sistemske imunosupresije pri peroralni uporabi takrolimusa znaša 5–

20 ng/ml za bolnike s presadki. Pri večini bolnikov z atopičnim dermatitisom (odraslih in otrok), zdravljenih s posamično ali ponavljajočo se uporabo mazila s takrolimusom (0,03–0,1 %), in dojenčkah, starih 5 mesecev ali več, zdravljenih z mazilom s takrolimusom (0,03 %), je bila koncentracija v krvi < 1,0 ng/ml. V primerih, ko so zabeležili koncentracijo v krvi prek 1,0 ng/ml, je bila prehodna. Sistemska izpostavljenost narašča z velikostjo zdravljenih predelov, vendar se obseg in hitrost lokalne absorpcije takrolimusa zmanjšujeta, ko se stanje kože izboljšuje. Tako pri odraslih kot pri otrocih s povprečno 50% zdravljene telesne površine je sistemska izpostavljenost (tj. AUC) takrolimusa iz mazila Protopic približno 30-krat manjša kot po peroralnih imunosupresivnih odmerkih pri bolnikih s presajenimi ledvicami ali jetri. Najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi, pri kateri je mogoče ugotoviti sistemske učinke, ni znana. Pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki so se dolgo (do eno leto) zdravili z mazilom s takrolimusom, ni bilo znakov sistemskega kopičenja takrolimusa.

Porazdelitev

Sistemska izpostavljenost je med uporabo mazila s takrolimusom majhna, zato velika vezava takrolimusa (> 98,8%) na beljakovine v plazmi ne velja za klinično pomembno. Po lokalni uporabi mazila s takrolimusom se takrolimus selektivno sprošča v kožo in le minimalno difundira v sistemske obtok.

Biotransformacija

V človeški koži ni bilo mogoče odkriti presnove takrolimusa. Sistemske razpoložljivi takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih s CYP3A4.

Izločanje

Ugotovljeno je, da je očistek intravensko uporabljenega takrolimusa majhen. Povprečni celotni telesni očistek je približno 2,25 l/uro. Jetrni očistek sistemske razpoložljivega takrolimusa bi se lahko zmanjšal pri osebah s hudo okvaro jeter ali osebah, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4.

Po večkratni lokalni uporabi mazila je bil ocenjen povprečni razpolovni čas takrolimusa pri odraslih 75 ur in pri otrocih 65 ur.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika takrolimusa po lokalni uporabi je primerljiva s tisto, ki je opisana za odrasle, in sicer minimalna sistemska izpostavljenost ter odsotnost znakov kopičenja (glejte zgoraj).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov in lokalno prenašanje

Večkratno lokalno aplikacijo mazila s takrolimusom ali vehikla mazila pri podganah, kuncih in mikroprašičkih so spremljale rahle dermalne spremembe, npr. eritem, edem in papule. Dolgoročno lokalno zdravljenje podgan s takrolimusom je povzročilo sistemske toksične učinke, vključno s spremembami na ledvicah, pankreasu, očeh in živčevju. Spremembe je povzročila velika sistemska izpostavljenost glodavcev, ki je bila posledica velike transdermalne absorpcije takrolimusa. Edina sistemska sprememba, ki so jo pri velikih koncentracijah mazila (3-%) ugotavljali pri mikroprašičkih, je bilo nekoliko manjše pridobivanje telesne teže samic. Ugotovljeno je, da so kunci posebej občutljivi za intravensko uporabljeni takrolimus; opazili so reverzibilne toksične učinke na srcu.

Mutagenost

Preizkusi *in vitro* in *in vivo* niso pokazali, da bi imel takrolimus genotoksičen potencial.

Kancerogenost

Raziskave sistemske kancerogenosti pri miših (18 mesecev) in podganah (24 mesecev) niso odkrile kancerogenega potenciala takrolimusa.

V 24-mesečni raziskavi dermalne kancerogenosti pri miših, opravljeni z 0,1-% mazilom, niso opazili tumorjev kože. V isti raziskavi so ob veliki sistemske izpostavljenosti zabeležili večjo incidenco limfomov.

V raziskavi fotokancerogenosti so brezdlakave albine miši kronično zdravili z mazilom s takrolimusom in UV-obsevanjem. Pri živalih, ki so jim aplicirali mazilo s takrolimusom, so ugotovili statistično značilno krajši čas do pojava kožnega tumorja (skvamozni celični karcinom) in zvečanje števila tumorjev. Do tega učinka je prišlo pri višjih koncentracijah 0,3 % in 1 %. Pomembnost za ljudi trenutno ni znana. Ni jasno, ali je učinek takrolimusa posledica sistemske imunosupresije ali lokalnega učinka. Tveganja za človeka ni mogoče povsem izključiti, ker možnost lokalne imunosupresije med dolgotrajno uporabo mazila s takrolimusom ni znana.

Reprodukcijska toksičnost

Pri podganah in kuncih so opazili toksičnost za zarodek/plod, vendar le v odmerkih, ki so povzročili pomembne toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganih samcih so ob večjih subkutanih odmerkih takrolimusa opazili slabšo funkcijo semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Beli vazelin
Tekoči parafin
Propilenkarbonat
Beli vosek
Trdi parafin
Butilhidroksitoluen (E321)
Vseracemni- α -tokoferol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminatna tuba z notranjo prevleko iz polietilena majhne gostote, opremljena z belo polipropilensko navojno zaporko.

Velikosti pakiranja: 10 g, 30 g in 60 g.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Protopic 0,1% mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g zdravila Protopic 0,1% mazilo vsebuje 1,0 mg takrolimusa v obliki takrolimus monohidrata (0,1%).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Butilhidroksitoluen (E321) 15 mikrogramov/g mazila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

Belo do rahlo rumenkasto mazilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Protopic 0,1% mazilo je indicirano pri odraslih in mladostnikih (starih 16 let in več).

Zdravljenje izbruha bolezni

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa pri odraslih, ki se na konvencionalne terapije, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenesejo.

Vzdrževalno zdravljenje

Zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa za preprečevanje ponovnega izbruha bolezni in podaljševanje obdobja brez izbruha bolezni pri bolnikih z zelo pogostim (to je 4- ali večkrat letnim) poslabšanjem in začetnim odzivom na največ 6-tedensko zdravljenje z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan (spremembe so izginile, so skoraj izginile ali je koža ostala le rahlo prizadeta).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Protopic morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopičnega dermatitisa.

Zdravilo Protopic je na voljo v dveh jakostih: kot Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo.

Odmerjanje

Zdravljenje izbruha bolezni

Zdravilo Protopic se lahko uporablja za kratkotrajno in dolgotrajno zdravljenje s prekinitvami.

Dolgotrajno zdravljenje ne sme biti neprekinjeno.

Zdravljenje z zdravilom Protopic je treba začeti ob prvem pojavu znakov in simptomov. Vsak prizadeti predel kože je treba zdraviti z zdravilom Protopic, dokler spremembe skoraj ali v celoti ne izginejo oziroma dokler je koža samo še rahlo prizadeta. Potem se pri bolnikih lahko začne z vzdrževalnim zdravljenjem (glejte spodaj). Ob prvih znakih recidiva (ponovnega izbruha) simptomov bolezni je treba zdravljenje začeti znova.

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Zdravljenje je treba začeti z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan in ga nadaljevati, dokler spremembe ne izginejo. Če se simptomi znova pojavijo, je ponovno treba začeti zdravljenje z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan. Če klinično stanje dopušča, je treba pogostnost uporabe poskusiti zmanjšati ali uporabiti pripravek z manjšo jakostjo, tj. Protopic 0,03% mazilo.

Običajno je izboljšanje vidno v prvem tednu po začetku zdravljenja. Če po dveh tednih zdravljenja ni znakov izboljšanja, je treba preučiti druge možnosti zdravljenja.

Starejši ljudje

Posebne študije pri starejših ljudeh niso bile izvedene. Vendar pa klinične izkušnje, ki so na voljo pri tej populaciji bolnikov, ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od 2 do 16 let, je treba uporabiti le zdravilo Protopic 0,03% mazilo.

Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Vzdrževalno zdravljenje

Bolniki, ki se odzovejo na do 6 tednov trajajoče zdravljenje z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan (spremembe izginejo, skoraj izginejo ali koža ostane le še rahlo prizadeta), so primerni za vzdrževalno zdravljenje.

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in več)

Odrasli bolniki (stari 16 let in več) morajo uporabljati zdravilo Protopic 0,1% mazilo. Za preprečitev poslabšanja je treba zdravilo Protopic mazilo enkrat dnevno dvakrat na teden (npr. v ponedeljek in četrtek) nanesti na predele, ki jih atopični dermatitis pogosto prizadene. Med eno in drugo uporabo zdravila morajo miniti 2 do 3 dnevi brez uporabe zdravila Protopic.

Po 12 mesecih mora zdravnik znova pregledati bolnikovo stanje in se odločiti, ali naj se vzdrževalno zdravljenje nadaljuje, kljub pomanjkanju podatkov o varnosti več kot 12-mesečnega vzdrževalnega zdravljenja.

Če se znaki poslabšanja ponovijo, je treba znova uvesti zdravljenje dvakrat na dan (glejte zgornje poglavje o zdravljenju izbruha bolezni).

Starejši ljudje

Posebne študije pri starejših ljudeh niso bile izvedene (glejte zgornje poglavje o zdravljenju izbruha bolezni).

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od 2 do 16 let, je treba uporabljati le zdravilo Protopic 0,03% mazilo.

Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Način uporabe

Na prizadete predele kože oziroma na predele kože, ki so navadno prizadeti, je treba nanesti tanko plast zdravila Protopic mazilo. Zdravilo Protopic mazilo se lahko uporabi na katerem koli delu telesa, tudi na obrazu, vratu in v pregibih, ne pa na sluznicah. Zdravila Protopic mazilo se ne sme uporabiti pod okluzijo, kajti takšen način uporabe ni bil preskušan na bolnikih (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, na makrolide na splošno, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izpostavljenost kože sončni svetlobi je treba omejiti na najmanjšo mero; med zdravljenjem z zdravilom Protopic mazilo se je treba izogibati uporabi ultravijolične (UV) svetlobe v solarijih in zdravljenju z UVB ali UVA v kombinaciji s psoraleni (PUVA) (glejte poglavje 5.3). Zdravniki morajo bolnikom svetovati o ustreznih načinih zaščite pred soncem, npr. zmanjšanje časa, prebitega na soncu, uporabo sredstev za sončenje in zakritje kože z ustreznimi oblačili. Zdravila Protopic mazilo se ne sme nanašati na spremembe, ki bi lahko bile maligne ali predmaligne. Če se znotraj zdravljenega področja pojavi kakršnakoli sprememba, ki se razlikuje od prejšnjega ekcema, mora takšno spremembo pregledati zdravnik.

Mazila s takrolimusom ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvaro kožne pregrade, npr. pri bolnikih z Nethertonovim sindromom, lamelarno ihtiozo, generalizirano eritrodermijo, gangrenozno piodermo, ali kožnimi manifestacijami reakcije presadka proti gostitelju. Te kožne bolezni lahko zvečajo sistemsko absorpcijo takrolimusa. V obdobju trženja so pri teh bolnikih poročali o povišanih koncentracijah takrolimusa v krvi. Zdravila Protopic ne smete uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo ali bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Previdnost je potrebna, če se zdravilo Protopic za dalj časa predpiše bolnikom z obsežno prizadetostjo kože, zlasti otrokom (glejte poglavje 4.2). Med zdravljenjem z zdravilom Protopic je potrebno bolnike, predvsem pediatrične, nenehno spremljati glede odziva na zdravljenje in stalne potrebe po zdravljenju. Po 12 mesecih naj ta ocena pri pediatričnih bolnikih vključuje prekinitev zdravljenja z zdravilom Protopic (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Protopic vsebuje učinkovino takrolimus, ki zavira kalcinevrin. Pri bolnikih s presadki je dolgotrajno sistemsko izpostavljenost intenzivni imunosupresiji po sistemski uporabi zaviralcev kalcinevrina spremljalo večje tveganje za limfome in malignome na koži. Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom, ki dobivajo zdravilo Protopic, niso ugotovili pomembne sistemske koncentracije takrolimusa, vloga lokalnih imunosupresivov pa ni znana.

Glede na rezultate dolgoročnih študij in izkušnje se povezuje med zdravljenjem z mazilom Protopic in razvojem malignomov ni potrdila, vendar dokončnih zaključkov ni mogoče podati. Priporočljivo je, da se mazilo s takrolimusom uporablja v najmanjši jakosti, z najmanjšo pogostnostjo in najkrajši čas, kot je potrebno na podlagi zdravnikove ocene kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih raziskavah so občasno (0,8%) poročali o limfadenopatiji. Večina teh primerov je bila povezana z okužbami (koža, dihalna, zobne) in je izginila po ustreznem antibiotičnem zdravljenju. Limfadenopatijo, ki je prisotna že ob začetku zdravljenja, je treba raziskati in spremljati. V primeru trdovratne limfadenopatije je treba njeno etiologijo raziskati. V odsotnosti jasne etiologije za limfadenopatijo ali v navzočnosti akutne infekcijske mononukleoze je treba pretehtati opustitev zdravila Protopic. Bolnike, pri katerih se limfadenopatija razvije med zdravljenjem, je treba spremljati ter se tako prepričati, da je limfadenopatija izginila.

Bolniki z atopičnim dermatitisom so nagnjeni k površinskim okužbam kože. Učinkovitost in varnost zdravila Protopic mazilo nista raziskani za zdravljenje atopičnega dermatitisa, ki je klinično okužen. Klinične okužbe na mestih zdravljenja je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Protopic mazilo odpraviti. Zdravljenje z zdravilom Protopic spremlja večje tveganje za folikulitis in herpes virusne okužbe (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [ocvirki], Kaposijev variceliformni izpuščaj) (glejte poglavje 4.8). V primeru teh okužb je treba pretehtati tveganja in koristi uporabe zdravila Protopic.

V 2 urah od uporabe zdravila Protopic mazilo se na istem predelu ne sme aplicirati emoliensov. Sočasna uporaba drugih lokalnih pripravkov ni raziskana. Izkušenj s sočasno uporabo sistemskih steroidov ali imunosupresivov ni.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi in sluznicami. Če slučajno pride na te predele, ga je treba z njih temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.

Uporaba zdravila Protopic mazilo pod okluzijo pri bolnikih ni raziskana. Okluzivno povijanje ni priporočljivo.

Tako kot velja za vsa lokalna zdravila, si morajo bolniki po uporabi umiti roke, razen če gre za zdravljenje sprememb na rokah.

Takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih. Po lokalnem zdravljenju je koncentracija v krvi sicer majhna, vendar je treba mazilo pri bolnikih z odpovedjo jeter vseeno uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Protopic kot pomožno snov vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav interakcij zdravil z lokalnim delovanjem in mazila s takrolimusom ni bilo.

Takrolimus se v človeški koži ne presnavlja. To kaže, da ni možnosti za perkutane interakcije, ki bi lahko vplivale na presnovo takrolimusa.

Sistemskega razpoložljivi takrolimus se presnavlja z jetrnim citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izpostavljenost po lokalni aplikaciji mazila s takrolimusom je majhna ($< 1,0$ ng/ml) in ni verjetno, da bi nanjo vplivala sočasna uporaba snovi, ki zavirajo CYP3A4. Vendar možnih interakcij ni mogoče izključiti in pri bolnikih z obsežno in/ali eritrodermično boleznijo je treba znane sočasne sistemske zaviralce CYP3A4 (npr. eritromicin, itraconazol, ketokonazol in diltiazem) uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Beljakovinsko konjugirano cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis* seroskupine C so preučevali v študiji medsebojnega delovanja pri otrocih, starih od 2 do 11 let. Zaznali niso nobenega vpliva niti na takojšnji odziv na cepljenje in na izgrajevanje imunskega spomina niti na humoralno in celično imunost (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi mazila s takrolimusom pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri sistemske uporabi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Protopic mazilo ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus po sistemske uporabi izloča v materino mleko. Čeprav je sistemska izpostavljenost po uporabi mazila s takrolimusom glede na klinične podatke majhna, dojenje med zdravljenjem z zdravilom Protopic mazilo ni priporočljivo.

Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Protopic nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je približno 50% bolnikov kot neželeni učinek na mestu uporabe doživelo draženje kože. Pekoč občutek in srbenje sta bila zelo pogosta, običajno blaga do zmerna in sta praviloma izzvenela v enem tednu po začetku zdravljenja. Pogost dražeč neželen učinek na koži je bil eritem. Pogosto so opažali tudi občutek toplote, bolečine, parestezije in izpuščaj na mestu uporabe. Pogosto je bilo neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač). Bolnike lahko bolj ogrožajo folikulitis, akne in herpes virusne okužbe.

Neželene reakcije, za katere obstaja sum, da so povezane z zdravljenjem, so navedene spodaj po organskih sistemih. Opredelitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$, $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		Lokalne okužbe kože ne glede na specifično etiologijo, med drugim: herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], folikulitis, herpes simplex, herpes virusne okužbe, Kaposijev variceliformni izpuščaj*		Očesna okužba z virusom herpes*
Presnovne in prehranske motnje		Neprenašanje alkohola (zardevanje obraza ali draženje kože po pitju alkoholnih pijač)		
Bolezni živčevja		Parestezije in dizestezije (hiperestezija, pekoč občutek)		
Bolezni kože in podkožja		Srbenje	Akne*	Rozacea* Lentigo*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pekoč občutek na mestu uporabe, Srbenje ne mestu uporabe	Toplota na mestu uporabe, eritem na mestu uporabe, bolečina na mestu uporabe, draženje na mestu uporabe, parestezije na mestu uporabe, izpuščaj na mestu uporabe		Edem na mestu uporabe*
Preiskave				Povišana koncentracija zdravila* (glejte poglavje 4.4)

* O neželenem učinku so poročali med izkušnjami po začetku trženja zdravila

Vzdrževalno zdravljenje

V študiji vzdrževalnega zdravljenja (zdravljenje dvakrat na teden) pri odraslih in otrocih z zmernim in hudim atopičnim dermatitisom so naslednje neželene učinke zabeležili pogosteje kot v kontrolni

skupini: impetigo na mestu uporabe (7,7% pri otrocih) in okužbe na mestu uporabe (6,4% pri otrocih in 6,3% pri odraslih).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po lokalni uporabi ni verjetno.

Če oseba zdravilo zaužije, utegnejo biti primerni splošni podporni ukrepi. To lahko vključuje nadziranje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja. Zaradi narave vehikla mazila ni priporočljivo sprožati bruhanja ali izpirati želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov, oznaka ATC: D11AH01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja takrolimusa pri atopičnem dermatitisu ni povsem jasen. Znani so naslednji izsledki, katerih klinični pomen pri atopičnem dermatitisu pa ni znan.

Z vezavo na specifični citoplazemski imunofilin (FKBP12) takrolimus zavre od kalcija odvisne poti prevajanja v celicah T ter tako prepreči transkripcijo in sintezo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 in drugih citokinov, npr. GM-CSF, TNF- α in IFN- γ .

In vitro je takrolimus v Langerhansovih celicah, izoliranih iz normalne človeške kože, zmanjšal stimulacijsko delovanje na celice T. Dokazano je tudi, da takrolimus zavre sproščanje mediatorjev vnetja iz kožnih mastocitov, bazofilcev in eozinofilcev.

Pri živalih je mazilo s takrolimusom zavrla vnetno reakcijo v modelih eksperimentalnega in spontanega dermatitisa, podobnih atopičnemu dermatitisu pri človeku. Mazilo s takrolimusom pri živalih ni stanjšalo kože in ni povzročilo njene atrofije.

Pri bolnikih z atopičnim dermatitisom sta izboljšanje kožnih sprememb med zdravljenjem z mazilom s takrolimusom spremljala zmanjšana ekspresija receptorjev Fc na Langerhansovih celicah in zmanjšanje njihovega hiperstimulacijskega delovanja na celice T. Mazilo s takrolimusom pri človeku ne vpliva na sintezo kolagena.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Protopic so ocenili pri več kot 18.500 bolnikih, zdravljenih z mazilom s takrolimusom v kliničnih raziskavah od I. do III. faze. Tukaj so prikazani podatki iz šestih velikih raziskav.

V šestmesečni multicentrični dvojno slepi randomizirani raziskavi so 0,1-% mazilo s takrolimusom dvakrat na dan aplicirali odraslim z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. To zdravljenje so primerjali z lokalno terapijo s kortikosteroidom (0,1-% hidrokortizonbutiratom na trupu in udih oz. 1-% hidrokortizonacetatom na obrazu in vratu). Primarni opazovani dogodek je bil delež odziva po 3 mesecih, določen kot delež bolnikov, ki so v obdobju od izhodišča do 3. meseca doživeli vsaj 60-% izboljšanje indeksa mEASI (modificirani indeks izrazitosti in obsežnosti ekcema – 'modified Eczema Area and Severity Index'). V skupini, ki je dobivala 0,1-% takrolimus, je bil delež odziva (71,6%) značilno večji kot v skupini, zdravljeni z lokalnim kortikosteroidom (50,8%; $p < 0,001$; preglednica 1). Deleži odziva so bili po 6 mesecih primerljivi rezultatom po 3 mesecih.

Preglednica 1: Učinkovitost po 3 mesecih

	Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Delež odziva z $\geq 60\%$ izboljšanjem mEASI (primarni opazovani dogodek)§§	50,8%	71,6%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	28,5%	47,7%

§ Lokalno zdravljenje s kortikosteroidom = 0,1-% hidrokortizonbutirat na trupu in udih, 1-% hidrokortizonacetat na obrazu in vratu

§§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca in narava večine neželenih učinkov sta bili v obeh terapevtskih skupinah podobni. V terapevtski skupini s takrolimusom so se pogostejše pojavili pekoč občutek na koži, herpes simpleks, intoleranca za alkohol (zardevanje obraza ali občutljivost kože po zaužitju alkohola), mravljinčenje v koži, hiperestezija, akne in glivični dermatitis. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V drugi raziskavi so se otroci, stari od 2 do 15 let, z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom tri tedne dvakrat na dan zdravili z 0,03-% mazilom s takrolimusom, 0,1-% mazilom s takrolimusom ali 1-% mazilom s hidrokortizonacetatom. Primarni opazovani dogodek je bila površina pod krivuljo (AUC) mEASI kot odstotek izhodiščne, povprečne glede na obdobje zdravljenja. Rezultati te multicentrične dvojno slepe randomizirane raziskave so pokazali, da je mazilo s takrolimusom (tako 0,03-% kot 0,1-%) značilno učinkovitejše ($p < 0,001$ za oba) kot 1-% mazilo s hidrokortizonacetatom (preglednica 2).

Preglednica 2: Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1-% (N=185)	Takrolimus 0,03-% (N=189)	Takrolimus 0,1-% (N=186)
Mediana mEASI kot odstotek izhodiščne povprečne AUC (primarni opazovani dogodek)§	64,0%	44,8%	39,8%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižje vrednosti = večje izboljšanje

Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Srbenje se je v skupinah s takrolimusom sčasoma zmanjšalo, v skupini s hidrokortizonom pa ne. Med klinično raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

Namen tretje multicentrične dvojno slepe randomizirane raziskave je bila ocena učinkovitosti in varnosti 0,03-% mazila s takrolimusom, uporabljenega enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z uporabo 1-% mazila s hidrokortizonacetatom pri otrocih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom. Zdravljenje je trajalo do tri tedne.

Preglednica 3: Učinkovitost po 3 tednih

	Hidrokortizonacetat 1-% Dvakrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03-% Enkrat na dan (N=207)	Takrolimus 0,03-% Dvakrat na dan (N=210)
Mediano zmanjšanje odstotka mEASI (primarni opazovani dogodek)§	47,2%	70,0%	78,7%
Izboljšanje za $\geq 90\%$ po zdravniški celotni oceni	13,6%	27,8%	36,7%

§ višje vrednosti = večje izboljšanje

Primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot odstotek zmanjšanja mEASI od izhodišča do konca zdravljenja. Za 0,03-% mazilo s takrolimusom, uporabljano enkrat ali dvakrat na dan, je bilo v primerjavi z mazilom s hidrokortizonacetatom dvakrat na dan dokazano statistično značilno večje izboljšanje ($p < 0,001$ za oba načina uporabe). Zdravljenje z 0,03-% mazilom s takrolimusom dvakrat na dan je bilo učinkovitejše kot uporaba enkrat na dan (preglednica 3). Incidenca lokalnega pekočega občutka na koži je bila v skupinah s takrolimusom večja kot v skupini s hidrokortizonom. Med raziskavo se ne v eni ne v drugi skupini niso pojavile klinično pomembne spremembe laboratorijskih vrednosti ali vitalnih znakov.

V četrti študiji, odprti, dolgoročni raziskavi varnosti, je približno 800 bolnikov (starih ≥ 2 leti) do štiri leta intermitentno ali stalno dobivalo 0,1-% mazilo s takrolimusom; 300 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj tri leta, 79 bolnikov pa je zdravljenje dobivalo najmanj 42 mesecev. Na podlagi sprememb seštevka EASI v primerjavi z izhodiščem in na podlagi sprememb prizadetega območja telesne površine se je v vseh zaporednih časovnih točkah atopični dermatitis izboljšal vsem bolnikom, ne glede na starost. Poleg tega med klinično raziskavo niso opazili znakov zmanjševanja učinkovitosti. Celotna incidenca neželenih učinkov se je med potekom raziskave zmanjševala pri vseh bolnikih, ne glede na starost. Trije najpogostejše opisani neželeni učinki so bili gripi podobni simptomi (prehlad, nahod, influenza, okužba zgornjih dihal itn.), srbenje in pekoč občutek na koži. Med to dolgoročno raziskavo niso zabeležili neželenih učinkov, ki ne bi bili že pred tem opisani v kratkotrajnejših in/ali prejšnjih raziskavah.

Učinkovitost in varnost mazila s takrolimusom za vzdrževalno zdravljenje blagega do hudega atopičnega dermatitisa so ocenili pri 524 bolnikih v dveh multicentričnih kliničnih preskušanjih III. faze, ki sta imeli podoben načrt. Eno preskušanje je zajelo odrasle (≥ 16 let), eno pa pediatrične bolnike (od 2 do 15 let). V obeh študijah so bolniki z aktivno boleznijo vstopili v odprto obdobje zdravljenja, med katerim so največ 6 tednov uporabljali mazilo s takrolimusom dvakrat na dan, dokler ni izboljšanje kožnih sprememb doseglo vnaprej opredeljene ocene (IGA – Investigator's Global Assessment – raziskovalčeva globalna ocena ≤ 2 , to pomeni, da so spremembe izginile, skoraj izginile ali pa gre za blago bolezen). Potem so bolniki vstopili v dvojno slepo obdobje obvladovanja bolezni, ki je trajalo do 12 mesecev. Bolnike so randomizirali ali na uporabo mazila s takrolimusom (0,1-% odrasli, 0,03% otroci) ali vehikla enkrat na dan in dvakrat na teden ob ponedeljkih in četrtnih. V primeru poslabšanja bolezni so bolnike odprto zdravili z mazilom s takrolimusom dvakrat na dan največ 6 tednov, dokler se ocena IGA ni zmanjšala na ≤ 2 .

Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bilo število poslabšanj bolezni, ki so zahtevala »bistveno terapevtsko posredovanje« med dvojno slepim obdobjem obvladovanja bolezni. To je bilo opredeljeno kot poslabšanje z oceno IGA od 3 do 5 (to pomeni zmerna, huda ali zelo huda bolezen) na prvi dan poslabšanja, ki je zahtevalo več kot 7 dni zdravljenja. Obe študiji sta v skupni populaciji bolnikov z blagim do hudim atopičnim dermatitisom pokazali značilno korist zdravljenja z mazilom s takrolimusom dvakrat na teden glede na primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke v 12-mesečnem obdobju. V subanalizi skupne populacije bolnikov z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom so te razlike ostale statistično značilne (preglednica 4). V teh študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki ne bi bili opisani že pred tem.

Preglednica 4: Učinkovitost (populacija z zmerno do hudo boleznijo)

	Odrasli, ≥ 16 let		Otroci, 2–15 let	
	Takrolimus 0,1-% dvakrat na teden (n=80)	Vehikel dvakrat na teden (n=73)	Takrolimus 0,03-% dvakrat na teden (n=78)	Vehikel dvakrat na teden (n=75)
Mediana števila PB, kjer je bilo potrebno bistveno posredovanje, korigirano za čas ogroženosti (% bolnikov brez PB, kjer bi bilo potrebno bistveno ukrepanje)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana časa do prvega PB, kjer je bilo potrebno bistveno posredovanje	142 dni	15 dni	217 dni	36 dni
Mediana števila PB, korigirano za čas ogroženosti (% bolnikov, pri katerih ni prišlo do PB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana časa do prvega PB	123 dni	14 dni	146 dni	17 dni
Povprečni (standardni odklon) odstotek dni zdravljenja PB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

PB: poslabšanje bolezni

$P < 0,001$ v korist 0,1-% mazila s takrolimusom (odrasli) in 0,03-% mazila s takrolimusom (otroci) za primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 11 let) z zmerno do izrazito izraženim atopičnim dermatitisom so opravili sedemmesečno dvojno slepo randomizirano študijo s paralelno skupino. Ena skupina bolnikov je prejela zdravilo Protopic 0,03% mazilo (n=121) v prvih treh tednih dvakrat dnevno in nato enkrat dnevno, dokler kožne spremembe niso izginile. V primerjalni skupini pa so bolniki prejeli mazilo z 1-% hidrokortizonacetatom (HA) za uporabo na predelu glave in vratu ter mazilo z 0,1-% hidrokortizonbutiratom za uporabo na predelu trupa in okončin (n=111), in sicer dvakrat dnevno v obdobju dveh tednov, v nadaljevanju pa HA, nanešeno dvakrat dnevno na vse prizadete predele telesa. V tem obdobju so vsi bolniki in kontrolni preskušanci (n=44) prejeli primarno cepljenje ter reekspozicijo z beljakovinsko konjugiranim cepivom proti bakteriji *Neisseria meningitidis* seroskupine C.

Primarni opazovani dogodek te študije je bila stopnja odziva na cepljenje, ki je opredeljena kot odstotek bolnikov s titrom serumskih baktericidnih protiteles (SBA) ≥ 8 ob študijskem kontrolnem pregledu v 5. tednu. Analiza stopnje odziva v 5. tednu ni pokazala razlik med študijskima skupinama (hidrokortizon: 98,3%, mazilo s takrolimusom: 95,4%; 7-11 let: 100% v obeh skupinah). Izsledki v kontrolni skupini so bili primerljivi.

Ni bilo vpliva na primarni odziv na cepljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinični podatki kažejo, da je koncentracija takrolimusa v sistemske obtoke po lokalni uporabi majhna in da je v primerih, ko je merljiva, prehodna.

Absorpcija

Podatki iz raziskav zdravih preiskovancev kažejo, da je sistemska izpostavljenost takrolimusu po posamični ali ponavljajoči se lokalni uporabi mazila s takrolimusom majhna ali je sploh ni.

Ciljna najnižja koncentracija za sistemsko imunosupresijo pri peroralni uporabi takrolimusa znaša 5–20 ng/ml za bolnike s presadki. Pri večini bolnikov z atopičnim dermatitisom (odraslih in otrok), zdravljenih s posamično ali ponavljajočo se uporabo mazila s takrolimusom (0,03–0,1 %), in dojenčkah, starih 5 mesecev ali več, zdravljenih z mazilom s takrolimusom (0,03 %), je bila koncentracija v krvi < 1,0 ng/ml. V primerih, ko so zabeležili koncentracijo v krvi prek 1,0 ng/ml, je bila prehodna. Sistemska izpostavljenost narašča z velikostjo zdravljenih predelov, vendar se obseg in hitrost lokalne absorpcije takrolimusa zmanjšujeta, ko se stanje kože izboljšuje. Tako pri odraslih kot pri otrocih s povprečno 50% zdravljene telesne površine je sistemska izpostavljenost (tj. AUC) takrolimusa iz mazila Protopic približno 30-krat manjša kot po peroralnih imunosupresivnih odmerkih pri bolnikih s presajenimi ledvicami ali jetri. Najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi, pri kateri je mogoče ugotoviti sistemske učinke, ni znana. Pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki so se dolgo (do eno leto) zdravili z mazilom s takrolimusom, ni bilo znakov sistemskega kopičenja takrolimusa.

Porazdelitev

Sistemska izpostavljenost je med uporabo mazila s takrolimusom majhna, zato velika vezava takrolimusa (> 98,8%) na beljakovine v plazmi ne velja za klinično pomembno. Po lokalni uporabi mazila s takrolimusom se takrolimus selektivno sprošča v kožo in le minimalno difundira v sistemski obtok.

Biotransformacija

V človeški koži ni bilo mogoče odkriti presnove takrolimusa. Sistemsko razpoložljivi takrolimus se izdatno presnavlja v jetrih s CYP3A4.

Izločanje

Ugotovljeno je, da je očistek intravensko uporabljenega takrolimusa majhen. Povprečni celotni telesni očistek je približno 2,25 l/uro. Jetrni očistek sistemsko razpoložljivega takrolimusa bi se lahko zmanjšal pri osebah s hudo okvaro jeter ali osebah, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4.

Po večkratni lokalni uporabi mazila je bil ocenjen povprečni razpolovni čas takrolimusa pri odraslih 75 ur in pri otrocih 65 ur.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika takrolimusa po lokalni uporabi je primerljiva s tisto, ki je opisana za odrasle, in sicer minimalna sistemska izpostavljenost ter odsotnost znakov kopičenja (glejte zgoraj).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov in lokalno prenašanje

Večkratno lokalno aplikacijo mazila s takrolimusom ali vehikla mazila pri podganah, kuncih in mikroprašičkih so spremljale rahle dermalne spremembe, npr. eritem, edem in papule. Dolgoročno lokalno zdravljenje podgan s takrolimusom je povzročilo sistemske toksične učinke, vključno s spremembami na ledvicah, pankreasu, očeh in živčevju. Spremembe je povzročila velika sistemska izpostavljenost glodavcev, ki je bila posledica velike transdermalne absorpcije takrolimusa. Edina sistemska sprememba, ki so jo pri velikih koncentracijah mazila (3%) ugotavljali pri mikroprašičkih, je bilo nekoliko manjše pridobivanje telesne teže samic. Ugotovljeno je, da so kunci posebej občutljivi za intravensko uporabljeni takrolimus; opažali so reverzibilne toksične učinke na srcu.

Mutagenost

Preizkusi *in vitro* in *in vivo* niso pokazali, da bi imel takrolimus genotoksičen potencial.

Kancerogenost

Raziskave sistemske kancerogenosti pri miših (18 mesecev) in podganah (24 mesecev) niso odkrile kancerogenega potenciala takrolimusa.

V 24-mesečni raziskavi dermalne kancerogenosti pri miših, opravljeni z 0,1-% mazilom, niso opazili tumorjev kože. V isti raziskavi so ob veliki sistemski izpostavljenosti zabeležili večjo incidenco limfomov.

V raziskavi fotokancerogenosti so brezdakave albine miši kronično zdravili z mazilom s takrolimusom in UV-obsevanjem. Pri živalih, ki so jim aplicirali mazilo s takrolimusom, so ugotovili statistično značilno krajši čas do pojava kožnega tumorja (skvamozni celični karcinom) in zvečanje števila tumorjev. Do tega učinka je prišlo pri višjih koncentracijah 0,3 % in 1 %. Pomembnost za ljudi trenutno ni znana. Ni jasno, ali je učinek takrolimusa posledica sistemske imunosupresije ali lokalnega učinka. Tveganja za človeka ni mogoče povsem izključiti, ker možnost lokalne imunosupresije med dolgotrajno uporabo mazila s takrolimusom ni znana.

Reprodukcijska toksičnost

Pri podganah in kuncih so opazili toksičnost za zarodek/plod, vendar le v odmerkih, ki so povzročili pomembne toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganjih samcih so ob večjih subkutanih odmerkih takrolimusa opazili slabšo funkcijo semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Beli vazelin
Tekoči parafin
Propilenkarbonat
Beli vosek
Trdi parafin
Butilhidroksitoluen (E321)
Vseracemni- α -tokoferol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminatna tuba z notranjo prevleko iz polietilena majhne gostote, opremljena z belo polipropilensko navojno zaporko.

Velikosti pakiranja: 10 g, 30 g in 60 g.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PROTOPIC 0,03% MAZILO (10 g, 30 g, 60 g ŠKATLA)****1. IME ZDRAVILA**

Protopic 0,03% mazilo
takrolimus monohidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g mazila vsebuje 0,3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321),
*vs*eracemni- α -tokoferol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Mazilo

10 g
30 g
60 g

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Protopic 0,03%

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PROTOPIC 0,03% MAZILO (10 g TUBA)

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Protopic 0,03% mazilo
takrolimus monohidrat
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 g

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

EU/1/02/201/005

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PROTOPIC 0,03% MAZILO (30 g, 60 g TUBA)****1. IME ZDRAVILA**

Protopic 0,03% mazilo
takrolimus monohidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g mazila vsebuje 0,3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321),
*vs*eracemni- α -tokoferol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Mazilo

30 g

60 g

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PROTOPIC 0,1% MAZILO (10 g, 30 g, 60 g ŠKATLA)****1. IME ZDRAVILA**

Protopic 0,1% mazilo
takrolimus monohidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g mazila vsebuje: 1,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321),
vseracemni- α -tokoferol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Mazilo

10 g
30 g
60 g

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Protopic 0,1%

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

PROTOPIC 0,1% MAZILO (10 g TUBA)

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Protopic 0,1% mazilo
takrolimus monohidrat
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 g

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

EU/1/02/201/006

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PROTOPIC 0,1% MAZILO (30 g, 60 g TUBA)****1. IME ZDRAVILA**

Protopic 0,1% mazilo
takrolimus monohidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g mazila vsebuje: 1,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321),
*vs*eracemni- α -tokoferol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Mazilo

30 g
60 g

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Protopic 0,03% mazilo takrolimus monohidrat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Protopic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopic
3. Kako uporabljati zdravilo Protopic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Protopic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Protopic in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Protopic, takrolimus monohidrat, je imunomodulacijska učinkovina.

Zdravilo Protopic 0,03% mazilo se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa (ekcema) pri odraslih, ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenašajo, in pri otrocih (starih 2 leti ali več), ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno.

Potem ko zmerni do hudi atopični dermatitis bistveno ali v celoti pozdravimo (po največ 6 tednih zdravljenja) in če imate pogosta poslabšanja bolezni (to pomeni. 4- ali večkrat na leto), je mogoče nadaljevati zdravljenje z zdravilom Protopic 0,03% mazilo dvakrat tedensko in tako preprečiti ponovne izbruhe bolezni ali podaljšati čas med posameznimi poslabšanji.

Pri atopičnem dermatitisu čezmerna reakcija imunskega sistema v koži povzroči vnetje kože (srbenje, pordelost, suhost). Zdravilo Protopic spremeni nenormalen imunski odziv ter odpravi vnetje in srbenje kože.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopic

Ne uporabljajte zdravila Protopic

- Če ste alergični na takrolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Protopic se posvetujte z zdravnikom:

- Če imate **odpoved jeter**;
- Če imate katerokoli vrsto **kožnih malignomov** (tumorji), ali če imate **oslabljen imunski sistem** (če ste imunokompromitirani), ne glede na vzrok;
- Če imate **prirojeno bolezen kožne pregrade**, kot je na primer Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza (zadebeljena zunanja plast kože, ki se intenzivno lušči), ali če imate vnetno kožno

bolezen, kot je **gangrenozna pioderma**, ali pa če imate **generalizirano eritrodermijo** (vnetna pordelost in luščenje kože po celem telesu);

- Če imate kožno obliko bolezni presadka proti gostitelju (to je imunski odziv na koži, ki je pogost zaplet pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga);
- Če imate **otekle bezgavke** na začetku zdravljenja. Če vam bezgavke otečejo med zdravljenjem z zdravilom Protopic, se posvetujte z zdravnikom;
- Če imate **okužbo** na predelu kožnih sprememb. Mazila ne nanašajte na okužene predele;
- Če opazite **kakršnekoli spremembe na koži**, to povejte svojemu zdravniku.
- Glede na rezultate dolgoročnih študij in izkušnje z zdravilom se povezava med zdravljenjem z mazilom Protopic in razvojem malignomov ni potrdila, vendar dokončnih zaključkov ni mogoče podati.
- Kože ne smete dolgo časa izpostavljati sončni svetlobi ali umetni sončni svetlobi, npr. v solarijih. Če greste po uporabi zdravila Protopic na prosto, uporabite sredstvo za sončenje in oblecite ohlapna oblačila, ki kožo varujejo pred soncem. Poleg tega zdravnika prosite za nasvet o drugih primernih načinih za zaščito pred soncem. Če imate predvideno fototerapijo (zdravljenje s svetlobo), zdravniku povejte, da uporabljate zdravilo Protopic. Sočasna uporaba zdravila Protopic in fototerapije namreč ni priporočljiva.
- Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Protopic za vzdrževalno zdravljenje atopičnega dermatitisa, in sicer dvakrat tedensko, vas mora vsaj na vsakih 12 mesecev uporabe zdravila znova pregledati, tudi če se bolezen ne poslabša. Pri otrocih je treba vzdrževalno zdravljenje po 12 mesecih prekiniti in oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju.
- Priporočljivo je, da se mazilo Protopic uporablja v najmanjši možni jakosti, z najmanjšo pogostostjo in najkrajši možni čas, kot je potrebno. Ta odločitev mora temeljiti na zdravnikovi oceni odziva ekcema na mazilo Protopic.

Otroci

- Zdravilo Protopic mazilo **ni odobreno za otroke, mlajše od 2 let**. Zato se ga pri tej starostni skupini ne sme uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom.
- Učinek zdravljenja z zdravilom Protopic na razvijajoči se imunski sistem pri otrocih, posebno pri mlajših, ni ugotovljen.

Druga zdravila, kozmetična sredstva in zdravilo Protopic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Protopic lahko uporabljate vlažilne kreme in losjone, vendar teh izdelkov ne smete nanesti v razmiku manj kot dve uri od uporabe zdravila Protopic.

Hkratna uporaba zdravila Protopic z drugimi pripravki, ki se uporabljajo na koži, in med jemanjem peroralnih kortikosteroidov (npr. kortizona) ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem, ni raziskana.

Zdravilo Protopic skupaj z alkoholom

Med uporabo zdravila Protopic lahko pitje alkohola povzroči, da koža na obrazu pordi in je vroča na otip.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Protopic vsebuje butilhidroksitoluen (E321)

Zdravilo Protopic vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

3. Kako uporabljati zdravilo Protopic

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo Protopic na tanko namažite na prizadete predele kože.
- Zdravilo Protopic lahko uporabljate na večini delov telesa, tudi na obrazu, vratu in v komolčnih in kolenskih pregibih.
- Mazila ne uporabljajte v nosu, ustih ali na očeh. Če pride mazilo na katerega od teh predelov, ga morate z njega temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.
- Zdravljene kože ne prekrivajte s povoji ali kako drugače.
- Po nanosu zdravila Protopic si umijte roke, razen če si zdravite tudi roke.
- Preden zdravilo Protopic nanesete po kopeli ali prhanju, se prepričajte, da je koža popolnoma suha.

Otroci (stari 2 leti in več)

Zdravilo Protopic 0,03% mazilo uporabljajte dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, največ tri tedne. V nadaljevanju pa je treba mazilo na prizadetih predelih kože uporabljati enkrat na dan, dokler ekcem ne izgine.

Odrasli (stari 16 let in več)

Za odrasle bolnike (stare 16 let in več) sta na voljo dve jakosti zdravila Protopic (Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo). Zdravnik bo odločil, katera jakost je primerna za vas.

Zdravljenje se ponavadi začne z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, dokler ekcem ne izgine. Glede na odziv ekcema bo zdravnik presodil, ali je mogoče pogostnost uporabe zmanjšati ali uporabiti manjšo jakost, zdravilo Protopic 0,03% mazilo.

Prizadete predele kože zdravite, dokler ekcem ne izgine. Izboljšanje je ponavadi vidno v enem tednu. Če po dveh tednih ne opazite izboljšanja, se z zdravnikom posvetujte o drugih možnih načinih zdravljenja.

Ko kožne spremembe zaradi atopičnega dermatitisa izginejo ali skoraj izginejo, vam bo zdravnik morda predpisal, da uporabljate zdravilo Protopic mazilo (Protopic 0,03% mazilo za otroke in Protopic 0,1% mazilo za odrasle) dvakrat tedensko. Zdravilo Protopic mazilo morate enkrat dnevno nanesti na predele telesa, ki jih atopični dermatitis navadno prizadene, in sicer dvakrat v tednu (npr. v ponedeljek in četrtek). Med eno in drugo uporabo zdravila Protopic morajo miniti 2–3 dnevi brez zdravljenja.

Če se simptomi znova pojavijo, morate uporabljati zdravilo Protopic dvakrat dnevno, kot je opisano zgoraj, in se dogovoriti za pregled pri zdravniku, ki bo znova ocenil vaše zdravljenje.

Če pomotoma zaužijete nekaj mazila

Če pomotoma zaužijete mazilo, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne poskušajte izzvati bruhanja.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Protopic

Če mazilo pozabite nanesti ob predvidenem času, ga nanesite, čim se spomnite, in nato nadaljujte kot prej.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- pekoč občutek in srbenje

Ti simptomi so večinoma blagi do zmerni in praviloma minejo v enem tednu po začetku uporabe zdravila Protopic.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pordelost;
- občutek toplote;
- bolečina;
- zvečana občutljivost kože (zlasti za vročino in mraz);
- mravljinčenje v koži;
- izpuščaj;
- lokalne okužbe kože ne glede na vzrok, vključno, a ne omejeno le na vnetje ali okužbo mešičkov dlak, herpes okužbe, razširjene okužbe z virusom herpes simplex;
- pogosta sta tudi zardevanje obraza in draženje kože po uživanju alkohola.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- akne

Pri režimu zdravljenja dvakrat na teden so poročali o okužbah na mestu uporabe pri otrocih in odraslih. Pri otrocih so poročali o impetigu, površinski bakterijski infekciji kože, ki običajno povzroča mehurje in ranice na koži.

Med nadzorom zdravila po začetku njegovega trženja so poročali tudi o rozacei (pordelost obraza), rozacei podobnem vnetju kože (dermatitisu), lentigu (prisotnost ploščatih rjavih lis na koži), otekanju kože na mestu uporabe in okužbah oči z virusom herpes.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Protopic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Protopic

- Učinkovina je takrolimus monohidrat.
En gram zdravila Protopic 0,03% mazilo vsebuje 0,3 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).

- Druge sestavine zdravila so beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek, trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321) in *vseracemni- α -tokoferol*.

Izgled zdravila Protopic in vsebina pakiranja

Zdravilo Protopic je belo do rahlo rumenkasto mazilo. Pripravljeno je v tubah, ki vsebujejo po 10, 30 ali 60 gramov mazila. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj. Zdravilo Protopic je na voljo v dveh jakostih (Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Protopic 0,1% mazilo takrolimus monohidrat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Protopic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopic
3. Kako uporabljati zdravilo Protopic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Protopic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Protopic in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Protopic, takrolimus monohidrat, je imunomodulacijska učinkovina.

Zdravilo Protopic 0,1% mazilo se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega atopičnega dermatitisa (ekcema) pri odraslih, ki se na konvencionalne načine zdravljenja, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenašajo.

Potem ko zmerni do hudi atopični dermatitis bistveno ali v celoti pozdravimo (po največ 6 tednih zdravljenja) in če imate pogosta poslabšanja bolezni (to pomeni 4- ali večkrat na leto), je mogoče nadaljevati zdravljenje z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat tedensko in tako preprečiti ponovne izbruhe bolezni ali podaljšati čas med posameznimi poslabšanji.

Pri atopičnem dermatitisu čezmerna reakcija imunskega sistema v koži povzroči vnetje kože (srbenje, pordelost, suhost). Zdravilo Protopic spremeni nenormalen imunski odziv ter odpravi vnetje in srbenje kože.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Protopic

Ne uporabljajte zdravila Protopic

- Če ste alergični na takrolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Protopic se posvetujte z zdravnikom:

- Če imate **odpoved jeter**;
- Če imate katerokoli vrsto **kožnih malignomov** (tumorji), ali če imate **oslabljen imunski sistem** (če ste imunokompromitirani), ne glede na vzrok;
- Če imate **prirojeno bolezen kožne pregrade**, kot je na primer Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza (zadebeljena zunanja plast kože, ki se intenzivno lušči), ali če imate vnetno kožno bolezen, kot je **gangrenozna pioderma**, ali pa če imate **generalizirano eritrodermijo** (vnetna pordelost in luščenje kože po celem telesu);

- Če imate kožno obliko bolezni presadka proti gostitelju (to je imunski odziv na koži, ki je pogost zaplet pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga);
- Če imate **otekle bezgavke** na začetku zdravljenja. Če vam bezgavke otečejo med zdravljenjem z zdravilom Protopic, se posvetujte z zdravnikom;
- Če imate **okužbo** na predelu kožnih sprememb. Mazila ne nanašajte na okužene predele;
- Če opazite **kakršnekoli spremembe na koži**, to povejte svojemu zdravniku.
- Glede na rezultate dolgoročnih študij in izkušnje z zdravilom se povezava med zdravljenjem z mazilom Protopic in razvojem malignomov ni potrdila, vendar dokončnih zaključkov ni mogoče podati.
- Kože ne smete dolgo časa izpostavljati sončni svetlobi ali umetni sončni svetlobi, npr. v solarijih. Če greste po uporabi zdravila Protopic na prosto, uporabite sredstvo za sončenje in oblecite ohlapna oblačila, ki kožo varujejo pred soncem. Poleg tega zdravnika prosite za nasvet o drugih primernih načinih za zaščito pred soncem. Če imate predvideno fototerapijo (zdravljenje s svetlobo), zdravniku povejte, da uporabljate zdravilo Protopic. Sočasna uporaba zdravila Protopic in fototerapije namreč ni priporočljiva.
- Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Protopic za vzdrževalno zdravljenje atopičnega dermatitisa, in sicer dvakrat tedensko, vas mora vsaj na vsakih 12 mesecev uporabe zdravila znova pregledati, tudi če se bolezen ne poslabša. Pri otrocih je treba vzdrževalno zdravljenje po 12 mesecih prekiniti in oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju.
- Priporočljivo je, da se mazilo Protopic uporablja v najmanjši možni jakosti, z najmanjšo pogostostjo in najkrajši možni čas, kot je potrebno. Ta odločitev mora temeljiti na zdravnikovi oceni odziva ekcema na mazilo Protopic.

Otroci

- Zdravilo Protopic 0,1% mazilo **ni odobreno za otroke, mlajše od 16 let**. Zato se ga pri tej starostni skupini ne sme uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom.
- Učinek zdravljenja z zdravilom Protopic na razvijajoči se imunski sistem pri otrocih, posebno pri mlajših, ni ugotovljen.

Druga zdravila, kozmetična sredstva in zdravilo Protopic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Protopic lahko uporabljate vlažilne kreme in losjone, vendar teh izdelkov ne smete nanesti v razmiku manj kot dve uri od uporabe zdravila Protopic.

Hkratna uporaba zdravila Protopic z drugimi pripravki, ki se uporabljajo na koži, in med jemanjem peroralnih kortikosteroidov (npr. kortizona) ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem, ni raziskana.

Zdravilo Protopic skupaj z alkoholom

Med uporabo zdravila Protopic lahko pitje alkohola povzroči, da koža na obrazu pordi in je vroča na otip.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Protopic vsebuje butilhidroksitoluen (E321)

Zdravilo Protopic vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

3. Kako uporabljati zdravilo Protopic

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo Protopic na tanko namažite na prizadete predele kože.
- Zdravilo Protopic lahko uporabljate na večini delov telesa, tudi na obrazu, vratu in v komolčnih in kolenskih pregibih.
- Mazila ne uporabljajte v nosu, ustih ali na očeh. Če pride mazilo na katerega od teh predelov, ga morate z njega temeljito obrisati in/ali splakniti z vodo.
- Zdravljene kože ne prekrivajte s povoji ali kako drugače.
- Po nanosu zdravila Protopic si umijte roke, razen če si zdravite tudi roke.
- Preden zdravilo Protopic nanese po kopeli ali prhanju, se prepričajte, da je koža popolnoma suha.

Odrasli (stari 16 let in več)

Za odrasle bolnike (stare 16 let in več) sta na voljo dve jakosti zdravila Protopic (Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo). Zdravnik bo odločil, katera jakost je primerna za vas.

Zdravljenje se ponavadi začne z zdravilom Protopic 0,1% mazilo dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, dokler ekcem ne izgine. Glede na odziv ekcema bo zdravnik presodil, ali je mogoče pogostnost uporabe zmanjšati ali uporabiti manjšo jakost, zdravilo Protopic 0,03% mazilo.

Prizadete predele kože zdravite, dokler ekcem ne izgine. Izboljšanje je ponavadi vidno v enem tednu. Če po dveh tednih ne opazite izboljšanja, se z zdravnikom posvetujte o drugih možnih načinih zdravljenja.

Ko kožne spremembe zaradi atopičnega dermatitisa izginejo ali skoraj izginejo, vam bo zdravnik morda predpisal, da uporabljate zdravilo Protopic 0,1% mazilo dvakrat tedensko. Zdravilo Protopic 0,1% mazilo morate enkrat dnevno nanesti na predele telesa, ki jih atopični dermatitis navadno prizadene, in sicer dvakrat v tednu (npr. v ponedeljek in četrtek). Med eno in drugo uporabo zdravila Protopic morajo miniti 2–3 dnevi brez zdravljenja.

Če se simptomi znova pojavijo, morate uporabljati zdravilo Protopic dvakrat dnevno, kot je opisano zgoraj, in se dogovoriti za pregled pri zdravniku, ki bo znova ocenil vaše zdravljenje.

Če pomotoma zaužijete nekaj mazila

Če pomotoma zaužijete mazilo, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne poskušajte izzvati bruhanja.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Protopic

Če mazilo pozabite nanesti ob predvidenem času, ga nanosite, čim se spomnite, in nato nadaljujte kot prej.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- pekoč občutek in srbenje

Ti simptomi so večinoma blagi do zmerni in praviloma minejo v enem tednu po začetku uporabe zdravila Protopic.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pordelost;
- občutek toplote;
- bolečina;
- zvečana občutljivost kože (zlasti za vročino in mraz);
- mravljinčenje v koži;
- izpuščaj;
- lokalne okužbe kože ne glede na vzrok, vključno, a ne omejeno le na vnetje ali okužbo mešičkov dlak, herpes okužbe, razširjene okužbe z virusom herpes simplex;
- pogosta sta tudi zardevanje obraza in draženje kože po uživanju alkohola.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- akne

Pri režimu zdravljenja dvakrat na teden so poročali o okužbah na mestu uporabe pri odraslih. Med nadzorom zdravljenja po začetku njegovega trženja so poročali tudi o rozacei (pordelost obraza), rozacei podobnem vnetju kože (dermatitisu), lentigu (prisotnost ploščatih rjavih lis na koži), otekanju kože na mestu uporabe in okužbah oči z virusom herpes.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Protopic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Protopic

- Učinkovina je takrolimus monohidrat.
En gram zdravila Protopic 0,1% mazilo vsebuje 1,0 mg takrolimusa (v obliki takrolimus monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so beli vazelin, tekoči parafin, propilenkarbonat, beli vosek trdi parafin, butilhidroksitoluen (E321) in *vs*eracemni- α -tokoferol.

Izgled zdravila Protopic in vsebina pakiranja

Zdravilo Protopic je belo do rahlo rumenkasto mazilo. Pripravljeno je v tubah, ki vsebujejo po 10, 30 ali 60 gramov mazila. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj. Zdravilo Protopic je na voljo v dveh jakostih (Protopic 0,03% in Protopic 0,1% mazilo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.