

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopy 0,03% mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g Protopy 0,03% mast obsahuje 0,3 mg tacrolimusum jako tacrolimusum monohydricum (0,03%).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid dospělých, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu jako jsou lokální kortikoidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují. Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid u dětí (ve věku 2 let a starších), které adekvátně nereagovaly na konvenční léčbu jako jsou lokální kortikoidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Protopy má zahajovat pouze lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou atopické dermatitis.

Léčba má být přerušovaná, nikoliv kontinuální.

Protopy mast je třeba nanášet na postižené oblasti kůže v tenké vrstvě. Protopy mast může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Oblasti ošetřené mastí Protopy by neměly být překryty (viz bod 4.4).

Postižené oblasti kůže by měly být ošetřeny přípravkem Protopy až do vymizení dermatitidy a pak by měla být léčba ukončena. Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud se známky zlepšení neobjeví po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie. Protopy je možno používat jak pro krátkodobou, tak pro intermitentní dlouhodobou léčbu. Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků choroby by měla být léčba znovu zahájena.

Podávání přípravku Protopy dětem do 2 let se nedoporučuje dokud nebudou k dispozici další údaje.

Léčba u dětí (2 roky a starších)

V průběhu prvních tří týdnů by měl být Protopy aplikován dvakrát denně. Poté by měla být mast nanášena jednou denně až do vymizení léze (viz bod 4.4).

Léčba u dospělých (16 let a starších)

Protopy mast se vyrábí ve dvou koncentracích, Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast.

Léčba by měla být zahájena nanášením masti v koncentraci 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se symptomy opět objeví, měla by se léčba Protopy 0,1% mastí dvakrát denně začít znova. Pokud to klinické podmínky dovolí je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít slabší koncentraci Protopy 0,03% mast.

Léčba u starších jedinců (65 let a více)

Specifické studie týkající se starších pacientů nebyly prováděny. Nicméně klinická zkušenost týkající se této skupiny pacientů neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávkování léku.

Protože se při klinických studiích týkajících se účinnosti léku ukončilo podávání přípravku náhle, není známo, zda postupné snižování dávky snižuje počet recidiv.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na makrolidy obecně, na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protopy by se neměl podávat pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

Vliv léčby masti Protopy na vyvíjející se imunitní systém dětí, zvláště těch nejmladších, ještě nebyl zjištěn. To je třeba vzít v úvahu, pokud je lék předepisován této věkové skupině (viz bod 4.1).

Vystavení kůže slunečnímu světlu by mělo být sníženo na minimum. Používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a při léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) by mělo být v průběhu používání masti Protopy zastaveno (viz bod 5.3). Lékaři by měli seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako například minimalizaci času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a přikrýváním kůže vhodným oblečením. Mast Protopy by neměla být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní.

Emolienca by neměla být nanášena na ošetřovanou plochu do dvou hodin po aplikaci masti Protopy. Současné používání jiných lokálních preparátů nebylo hodnoceno. Nejsou rovněž zkušenosti se současným užíváním systémových steroidů a imunosupresivních látek.

Účinnost a bezpečnost masti Protopy při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyla hodnocena. Před zahájením léčby přípravkem Protopy mast by však měla být klinická infekce na místech předpokládaného ošetření vyléčena. Pacienti s atopickou dermatitidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Léčba mastí Protopy může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku herpetická virová infekce (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho variceliformní erupce). Pokud pacient trpí takovouto infekcí, je třeba zvážit rizika a prospěšnost léčby přípravkem Protopy.

Potenciál pro lokální imunosupresi, která by mohla mít za následek infekce anebo kožní malignity, není při dlouhodobé léčbě (tj. trvajících roky) znám (viz bod 5.1).

Protopy obsahuje jako léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá celková expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních a jiných typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). U pacientů s atopickou dermatitis léčených přípravkem Protopy nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu.

Při klinických zkouškách byla ve výjimečných případech (0,8%) pozorována lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby), a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Pacienti po transplantaci, kteří jsou léčeni imunosupresivou (např. takrolimus systémově), mají zvýšené riziko vzniku lymfomu; proto by pacienti, kteří jsou léčeni mastí Protopy, a u nichž dojde k lymfadenopatii, měli být sledováni, abychom se ujistili, že lymfadenopatie vymizela. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie by měla být vyšetřena a sledována. Pokud by

lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopy.

Mast se nesmí dostat do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a opláchnout vodou.

Používání masti Protopy pod překrytými plochami nebylo u pacientů studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

Jako po užívání každého léku k místní aplikaci by si pacienti po aplikaci měli umýt ruce, pokud ovšem postižené oblasti nejsou přímo na nich.

Takrolimus je do značné míry metabolizován v játrech a ačkoliv je po lokální léčbě jeho koncentrace v krvi nízká, měla by být mast používána u pacientů s jaterním selháním opatrně (viz bod 5.2).

Používání masti Protopy u pacientů s genetickým defektem epidermální bariéry, jako např. Nethertonův syndrom, se nedoporučuje vzhledem k možnosti permanentně zvýšené systémové absorpce takrolimu. Bezpečnost masti Protopy u pacientů s generalizovanou erytrodermií nebyla stanovena.

S opatrností je třeba postupovat pokud je Protopy aplikován dlouhodobě na velké plochy kůže, zvláště u dětí (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie sledující lokální lékové interakce nebyly s mastí obsahující takrolimus provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Není tedy žádná možnost perkutánních interakcí, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po místní aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (méně než 1,0 ng/ml), a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakce nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současné systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, itraconazol, ketokonazol a diltiazem) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým anebo s erytrodermickým onemocněním.

Potenciální interakce mezi vakcínací a aplikací masti Protopy nebyla zkoumána. Vzhledem k potenciálnímu riziku selhání vakcinace, by tato měla být aplikována před začátkem léčby přípravkem Protopy anebo v období, kdy lék není podáván. Mezi poslední aplikací masti Protopy a vakcínací by mělo uplynout 14 dní. V případě použití živé oslabené vakciny by mělo být toto období prodlouženo na 28 dní, anebo by mělo být uváženo použití alternativních vakcín.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání takrolimu masti těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podávání (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Protopy mast by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání takrolimu se tento vylučoval do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémové hladiny takrolimu po aplikaci masti jsou v organizmu nízké, kojení v průběhu léčby mastí Protopy se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinky na schopnosti řídit vozidlo a ovládat stroje nebyly prováděny. Mast Protopy je aplikována lokálně a je nepravděpodobné, že by mohla ovlivnit tyto schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích -přibližně 50% pacientů vykazuje určitý druh nežádoucího podráždění kůže v místě aplikace léku. Pocity pálení, pruritus a erytém byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu prvního týdne léčby. Zvýšená citlivost kůže a pocity mravenčení patřily rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Nesnášenlivost alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla běžná.

U pacientů může být zvýšené riziko vzniku folikulitidy, akné a herpetická virová infekce.

Nežádoucí reakce s možným vztahem k léčbě jsou uvedeny níže. Jejich frekvence je definována jako velmi častá (> 1/10), častá (> 1/100, < 1/10) nebo méně častá (> 1/1 000, < 1/100). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: Pálení, svědění v místě aplikace

Časté: Horko v místě podání, kožní erytém v místě podání, pocit bolesti, podráždění, parestézie, vyrážka

Infekční a parazitární onemocnění

Časté: Herpetická virová infekce (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce)

Poruchy kůže a podkoží

Časté: Folikulitida, pruritus

Méně časté: Akné

Poruchy nervového systému

Časté: Parestézie a dysestézie (zvýšená citlivost, pocit pálení)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění pokožky po požití alkoholických nápojů)

Během post-marketingového sledování bylo referováno o následujících nežádoucích účincích:
Poruchy kůže a podkoží: Rosacea (růžovka)

Post-marketingové zkušenosti: U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních a jiných druhů lymfomů, a rakoviny kůže (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Předávkování jako důsledek lokální aplikace je nepravděpodobné. Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpůrná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a kontrolu klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná dermatologika, ATC kód: D11AX14

Mechanismus působení a farmakodynamické vlastnosti:

Mechanismus působení takrolimu u atopické dermatitidy není zcela jasný. Klinický význam níže uvedených pozorování není znám.

Vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin (FKBP12) inhibuje takrolimus kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu v T buňkách a tím brání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných cytokinů, jako například GM-CSF, TNF-alfa a IFN-gama.

In vitro takrolimus snižoval v Langerhansových buňkách izolovaných z normální lidské kůže stimulační aktivitu vůči T buňkám. Bylo rovněž prokázáno, že takrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk kůže, bazofilů a eozinofilů.

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce vzniklé při experimentální a spontánní dermatitidě, které se podobají atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus mast nesnižovala u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

U pacientů s atopickou dermatidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby masti obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí mast obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

Výsledky klinických studií u pacientů

Účinnost a bezpečnost přípravku Protopy byla stanovena u více než 13 500 pacientů léčených mastí s takrolimem od fáze I do fáze III v klinických studiích. Výsledky čtyř velkých studií jsou zde uvedeny. V 6 měsíční multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studii, byla podávána 0,1% mast s takrolinem dvakrát denně dospělým s mírnou až silnou atopickou dermatidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla odpověď 3 měsíců definována jako skupina pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Rychlost odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% mastí s takrolimem (71,6%) byla signifikantně vyšší než ta u skupiny, které byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8%; $p < 0,001$; tabulka 1). Odpověď po šesti měsících byla srovnatelná s tříměsíčními výsledky.

Tabulka 1 Účinnost ve 3. měsíci

	Topický kortikosteroidní Režim§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Rychlost odpovědi $\geq 60\%$ zlepšení u mEASI (primární cílový parametr)§§	50,8%	71,6%
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	28,5%	47,7%

§ Topický kortikosteroidní režim = 0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení pokožky, herpes simplex, intolerance na alkohol (zrudnutí obličeje, nebo citlivost pokožky po požití alkoholu), pálení pokožky, hyperastézie, akné a fungální dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních znaků u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti od 2 do 15 let s mírnou až silnou atopickou dermatidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů 0,03% mastí s takrolimem, 0,1% mastí s takrolimem nebo 1% mastí s hydrokortizon acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studie ukázaly, že masti s 0,03% a 0,1% takrolimu jsou signifikantně účinnější ($p < 0,001$ u obou koncentrací) než 1% mast s hydrokortizon acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2 Účinnost ve 3 týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Median mEASI jako procentuální vyjádření výchozí střední hodnoty AUC (primární cílový parametr)§	64,0%	44,8%	39,8%
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené hydrokortizonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené mastí s takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Účelem třetí multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně u dětí s mírnou až silnou atopickou dermatidou. Délka léčby byla tři týdny.

Tabulka 3 Účinnost ve 3 týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% dvakrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% jedenkrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% dvakrát denně (N=210)
Median mEASI procentuální snížení (primární cílový parametr)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení u EASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně ($p < 0,001$ pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla efektivnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené mastí s hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Ve čtvrté klinické studii, bylo přibližně 800 pacientů (věku ≥ 2 let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené studii, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu 4

let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn od základny EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla působil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových úsecích. Během klinické studie nebyla evidence ztráty účinku. Celkový výskyt nežádoucích příhod se snižoval v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jsou hlášeny tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody s chřipkovými příznaky (nachlazení, rýma, chřipka s infekcí horních cest dýchacích apod.), pruritus a pálením pokožky. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázaly, že po lokální aplikaci je koncentrace takrolimu v systémové cirkulaci nízká, a pokud je vůbec měřitelná, pak je přechodná.

Absorpce

Výsledky zjištěné u zdravých jedinců po jednorázové i opakované místní aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná. Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03 - 0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace nižší než 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly pouze přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i množství takrolimu v organismu. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokálního vstřebávání se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž byla masti s takrolimem ošetřována průměrně polovina povrchu těla, byla systémová expozice takrolimu (t.j. AUC) z masti Protopy přibližně 30 x nižší, než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze ještě zjistit systémové účinky není známa.

U pacientů léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla zjištěna kumulace takrolimu v organismu.

Distribuce

Při použití masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká. Vysoká schopnost takrolimu vázat se na plazmatické bílkoviny (více než 98,8%) není pokládána za klinicky relevantní. Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže, jeho difúze do krevního oběhu je minimální.

Metabolizmus

Metabolizmus takrolimu v lidské kůži není zjištěný. Systémově dostupný takrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci CYP3A4.

Eliminace

Pokud byl takrolimus podán intravenózně, měl nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u osob se závažným zhoršením jaterní funkce, popřípadě tehdy, když pacient současně dostává léky, které jsou význačnými inhibitory CYP3A4.

Po opakované lokální aplikaci masti byl poločas takrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakované aplikace a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo masťového vehikula potkanům, králíkům a trpasličím prasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytémem, edémem a papulami. Dlouhodobé místní nanášení takrolimu vedlo u potkanů k systémové toxicitě včetně poruch ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic trpasličích prasat byl o něco nižší přírůstek na váze jedinou pozorovanou systémovou změnou při

vysokých koncentracích masti (3%). Ukázalo se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu. Pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neukázaly genotoxický potenciál takrolimu.

Kancerogenita

Systémové studie kancerogenity u myši (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily kancerogenní potenciál takrolimu.

V 24 měsíců trvající studii kožní kancerogenity prováděné u myši 0,1 % mastí nebyly pozorovány žádné kožní nádory. V téže studii však byl v souvislosti s vysokou systémovou expozicí zjištěn zvýšený výskyt lymfomů.

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši chronicky potírány mastí obsahující takrolimus a ozařovány ultrafialovým světlem. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby vývoje kožních nádorů (skvamocelulárních karcinomů) a zvýšení počtu těchto nádorů. Není jasné, zda toto působení takrolimu je následkem systémové imunosuprese, anebo lokálního vlivu. Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků byla pozorována embryonální a fetální toxicita, avšak pouze při dávkách, které způsobovaly signifikantní toxicitu u březích zvířat. Po vysokých subkutánních dávkách takrolimu byla u samců potkana zjištěna snížená funkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína
Tvrký parafin
Tekutý parafin
Propylenkarbonát
Bílý vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyetylenu nízké hustoty, s bílým polypropylénovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g. Ne všechny velikosti budou v prodeji.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28/02/2002
Datum prodloužení registrace: 20/11/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

{DD/MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopy 0,1% mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g Protopy 0,1% mast obsahuje 1,0 mg tacrolimusum jako tacrolimusum monohydricum (0,1%).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid dospělých, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu jako jsou lokální kortikoidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Protopy má zahajovat pouze lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou atopické dermatitis.

Léčba má být přerušovaná, nikoliv kontinuální.

Protopy mast je třeba nanášet na postižené oblasti kůže v tenké vrstvě. Protopy mast může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Oblasti ošetřené mastí Protopy by neměly být překryty (viz bod 4.4).

Postižené oblasti kůže by měly být ošetřeny přípravkem Protopy až do vymizení dermatitidy a pak by měla být léčba ukončena. Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud se známky zlepšení neobjeví po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie. Protopy je možno používat jak pro krátkodobou, tak pro intermitentní dlouhodobou léčbu. Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků choroby by měla být léčba znovu zahájena.

Podávání přípravku Protopy dětem do 2 let se nedoporučuje dokud nebudou k dispozici další údaje.

Léčba u dospělých (16 let a starších)

Protopy mast se vyrábí ve dvou koncentracích, Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast.

Léčba by měla být zahájena nanášením masti v koncentraci 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se symptomy opět objeví, měla by se léčba Protopy 0,1% mastí dvakrát denně začít znova. Pokud to klinické podmínky dovolí je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít slabší koncentraci Protopy 0,03% mast.

Léčba u starších jedinců (65 let a více)

Specifické studie týkající se starších pacientů nebyly prováděny. Nicméně klinická zkušenost týkající se této skupiny pacientů neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávkování léku.

Protože se při klinických studiích týkajících se účinnosti léku ukončilo podávání přípravku náhle, není známo, zda postupné snižování dávky snižuje počet recidiv.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na makrolidy obecně, na takrolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protopy by se neměl podávat pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

Vystavení kůže slunečnímu světlu by mělo být sníženo na minimum. Používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a při léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) by mělo být v průběhu používání masti Protopy zastaveno (viz bod 5.3). Lékaři by měli seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako například minimalizaci času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a přikrýváním kůže vhodným oblečením. Mast Protopy by neměla být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní.

Emolienca by neměla být nanášena na ošetřovanou plochu do dvou hodin po aplikaci masti Protopy. Současné používání jiných lokálních preparátů nebylo hodnoceno. Nejsou rovněž zkušenosti se současným užíváním systémových steroidů a imunosupresivních látek.

Účinnost a bezpečnost masti Protopy při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyla hodnocena. Před zahájením léčby přípravkem Protopy mast by však měla být klinická infekce na místech předpokládaného ošetření vyléčena. Pacienti s atopickou dermatitidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Léčba mastí Protopy může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku herpetická virová infekce (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce). Pokud pacient trpí takovouto infekcí, je třeba zvážit rizika a prospěšnost léčby přípravkem Protopy. Potenciál pro lokální imunosupresi, která by mohla mít za následek infekce anebo kožní malignity, není při dlouhodobé léčbě (tj. trvajících roky) znám (viz bod 5.1).

Protopy obsahuje jako léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá celková expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních a jiných typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). U pacientů s atopickou dermatitis léčených přípravkem Protopy nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu.

Při klinických zkouškách byla ve výjimečných případech (0,8%) pozorována lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby), a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Pacienti po transplantaci, kteří jsou léčeni imunosupresivou (např. takrolimus systémově), mají zvýšené riziko vzniku lymfomu; proto by pacienti, kteří jsou léčeni mastí Protopy, a u nichž dojde k lymfadenopatii, měli být sledováni, abychom se ujistili, že lymfadenopatie vymizela. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie by měla být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopy.

Mast se nesmí dostat do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a opláchnout vodou.

Používání masti Protopy pod překrytými plochami nebylo u pacientů studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

Jako po užívání každého léku k místní aplikaci by si pacienti po aplikaci měli umýt ruce, pokud ovšem postižené oblasti nejsou přímo na nich.

Takrolimus je do značné míry metabolizován v játrech a ačkoliv je po lokální léčbě jeho koncentrace v krvi nízká, měla by být mast používána u pacientů s jaterním selháním opatrně (viz bod 5.2).

Používání masti Protopy u pacientů s genetickým defektem epidermální bariéry, jako např. Nethertonův syndrom, se nedoporučuje vzhledem k možnosti permanentně zvýšené systémové absorpce takrolimu. Bezpečnost masti Protopy u pacientů s generalizovanou erytrodermií nebyla stanovena.

S opatrností je třeba postupovat pokud je Protopy aplikován dlouhodobě na velké plochy kůže, zvláště u dětí (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie sledující lokální lékové interakce nebyly s mastí obsahující takrolimus provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Není tedy žádná možnost perkutánních interakcí, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po místní aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (méně než 1,0 ng/ml), a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakce nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současné systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, itraconazol, ketokonazol a diltiazem) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým anebo s erytrodermickým onemocněním.

Potenciální interakce mezi vakcinací a aplikací masti Protopy nebyla zkoumána. Vzhledem k potenciálnímu riziku selhání vakcinace, by tato měla být aplikována před začátkem léčby přípravkem Protopy anebo v období, kdy lék není podáván. Mezi poslední aplikací masti Protopy a vakcinací by mělo uplynout 14 dní. V případě použití živé oslabené vakciny by mělo být toto období prodlouženo na 28 dní, anebo by mělo být uváženo použití alternativních vakcin.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání takrolimu masti těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podávání (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Protopy mast by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání takrolimu se tento vylučoval do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémové hladiny takrolimu po aplikaci masti jsou v organizmu nízké, kojení v průběhu léčby mastí Protopy se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinky na schopnosti řídit vozidlo a ovládat stroje nebyly prováděny. Mast Protopy je aplikována lokálně a je nepravděpodobné, že by mohla ovlivnit tyto schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích -přibližně 50% pacientů vykazuje určitý druh nežádoucího podráždění kůže v místě aplikace léku. Pocity pálení, pruritus a erytém byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu prvního týdne léčby. Zvýšená citlivost kůže a pocity mravenčení patřily rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Nesnášenlivost alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla běžná.

U pacientů může být zvýšené riziko vzniku folikulitidy, akné a herpetická virová infekce.

Nežádoucí reakce s možným vztahem k léčbě jsou uvedeny níže. Jejich frekvence je definována jako velmi častá (> 1/10), častá (> 1/100, < 1/10) nebo méně častá (> 1/1 000, < 1/100). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: Pálení, svědění v místě aplikace

Časté: Horko v místě podání, kožní erytém v místě podání, pocit bolesti, podráždění, parestézie, vyrážka

Infekční a parazitární onemocnění

Časté: Herpetická virová infekce (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce)

Poruchy kůže a podkoží

Časté: Folikulitida, pruritus

Méně časté: Akné

Poruchy nervového systému

Časté: Parestézie a dysestézie (zvýšená citlivost, pocit pálení)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění pokožky po požití alkoholických nápojů)

Během post-marketingového sledování bylo referováno o následujících nežádoucích účincích:
Poruchy kůže a podkoží: Rosacea (růžovka)

Post-marketingové zkušenosti: U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních a jiných druhů lymfomů, a rakoviny kůže (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Předávkování jako důsledek lokální aplikace je nepravděpodobné. Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpůrná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a kontrolu klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná dermatologika, ATC kód: D11AX14

Mechanismus působení a farmakodynamické vlastnosti:

Mechanismus působení takrolimu u atopické dermatitidy není zcela jasný. Klinický význam níže uvedených pozorování není znám.

Vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin (FKBP12) inhibuje takrolimus kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu v T buňkách a tím brání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných cytokinů, jako například GM-CSF, TNF-alfa a IFN-gama.

In vitro takrolimus snižoval v Langerhansových buňkách izolovaných z normální lidské kůže stimulační aktivitu vůči T buňkám. Bylo rovněž prokázáno, že takrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk kůže, bazofilů a eozinofilů.

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce vzniklé při experimentální a spontánní dermatitidě, které se podobají atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus mast nesnižovala u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

U pacientů s atopickou dermatitidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby mastí obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí mast obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

Výsledky klinických studií u pacientů

Účinnost a bezpečnost přípravku Protopy byla stanovena u více než 13 500 pacientů léčených mastí s takrolimem od fáze I do fáze III v klinických studiích. Výsledky čtyř velkých studií jsou zde uvedeny. V 6 měsíční multicentrické dvojité zaslepené randomizované studii, byla podávána 0,1% mast s takrolimem dvakrát denně dospělým s mírnou až silnou atopickou dermatitidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla odpověď 3 měsíců definována jako skupina pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Rychlost odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% mastí s takrolimem (71,6%) byla signifikantně vyšší než ta u skupiny, které byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8%; $p < 0,001$; tabulka 1). Odpověď po šesti měsících byla srovnatelná s tříměsíčními výsledky.

Tabulka 1 Účinnost ve 3. měsíci

	Topický kortikosteroidní Režim§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Rychlost odpovědi \geq 60% zlepšení u mEASI (primární cílový parametr)§§	50,8%	71,6%
Zlepšení \geq 90% v globálním lékařském hodnocení	28,5%	47,7%

§ Topický kortikosteroidní režim = 0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení pokožky, herpes simplex, intolerance na alkohol (zrudnutí obličeje, nebo citlivost pokožky po požití alkoholu), pálení pokožky, hyperastézie, akné a fungální dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních znaků u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti od 2 do 15 let s mírnou až silnou atopickou dermatidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů 0,03% mastí s takrolimem, 0,1% mastí s takrolimem nebo 1% mastí s hydrokortizon acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky multicentrické dvojité zaslepené randomizované studie ukázaly, že masti s 0,03% a 0,1% takrolimu jsou signifikantně účinnější ($p < 0,001$ u obou koncentrací) než 1% mast s hydrokortizon acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2 Účinnost ve 3 týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Median mEASI jako procentuální vyjádření výchozí střední hodnoty AUC (primární cílový parametr)§	64,0%	44,8%	39,8%
Zlepšení ≥ 90% v globálním lékařském hodnocení	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené hydrokortizonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené mastí s takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Účelem třetí multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně u dětí s mírnou až silnou atopickou dermatitidou. Délka léčby byla tři týdny.

Tabulka 3 Účinnost ve 3 týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% dvakrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% jedenkrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% dvakrát denně (N=210)
Median mEASI procentuální snížení (primární cílový parametr)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšení ≥ 90% v globálním lékařském hodnocení	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení u EASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně ($p < 0,001$ pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla efektivnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené mastí s hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Ve čtvrté klinické studii, bylo přibližně 800 pacientů (věku ≥ 2 let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené studii, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn od základny EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla působil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových úsecích. Během klinické studie nebyla evidence ztráty účinku. Celkový výskyt nežádoucích příhod se snižoval v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jsou hlášeny tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody s chřipkovými příznaky (nachlazení, rýma, chřipka s infekcí horních cest dýchacích

apod.), pruritus a pálením pokožky. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázaly, že po lokální aplikaci je koncentrace takrolimu v systémové cirkulaci nízká, a pokud je vůbec měřitelná, pak je přechodná.

Absorpce

Výsledky zjištěné u zdravých jedinců po jednorázové i opakované místní aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná. Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03 - 0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace nižší než 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly pouze přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i množství takrolimu v organismu. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokálního vstřebávání se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž byla mastí s takrolimem ošetřována průměrně polovina povrchu těla, byla systémová expozice takrolimu (t.j. AUC) z masti Protopy přibližně 30 x nižší, než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze ještě zjistit systémové účinky není známa.

U pacientů léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla zjištěna kumulace takrolimu v organismu.

Distribuce

Při použití masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká. Vysoká schopnost takrolimu vázat se na plazmatické bílkoviny (více než 98,8%) není pokládána za klinicky relevantní.

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže, jeho difúze do krevního oběhu je minimální.

Metabolizmus

Metabolizmus takrolimu v lidské kůži není zjištělný. Systémově dostupný takrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci CYP3A4.

Eliminace

Pokud byl takrolimus podán intravenózně, měl nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u osob se závažným zhoršením jaterní funkce, popřípadě tehdy, když pacient současně dostává léky, které jsou významnými inhibitory CYP3A4.

Po opakované lokální aplikaci masti byl poločas takrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakované aplikace a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo masťového vehikula potkanům, králíkům a trpasličím prasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytémem, edémem a papulami. Dlouhodobé místní nanášení takrolimu vedlo u potkanů k systémové toxicitě včetně poruch ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic trpasličích prasat byl o něco nižší přírůstek na váze jedinou pozorovanou systémovou změnou při vysokých koncentracích masti (3%). Ukázalo se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu. Pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neukázaly genotoxický potenciál takrolimu.

Kancerogenita

Systémové studie kancerogenity u myši (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily kancerogenní potenciál takrolimu.

V 24 měsíců trvající studii kožní kancerogenity prováděné u myši 0,1 % mastí nebyly pozorovány žádné kožní nádory. V téže studii však byl v souvislosti s vysokou systémovou expozicí zjištěn zvýšený výskyt lymfomů.

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši chronicky potírány mastí obsahující takrolimus a ozařovány ultrafialovým světlem. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby vývoje kožních nádorů (skvamocelulárních karcinomů) a zvýšení počtu těchto nádorů. Není jasné, zda toto působení takrolimu je následkem systémové imunoprese, anebo lokálního vlivu. Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunopresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků byla pozorována embryonální a fetální toxicita, avšak pouze při dávkách, které způsobovaly signifikantní toxicitu u březích zvířat. Po vysokých subkutánních dávkách takrolimu byla u samců potkana zjištěna snížená funkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína
Tvrký parafin
Tekutý parafin
Propylenkarbonát
Bílý vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyetylenu nízké hustoty, s bílým polypropylénovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g. Ne všechny velikosti budou v prodeji.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28/02/2002
Datum prodloužení registrace: 20/11/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

{DD/MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROTOPY 0,03% MAST (10 g, 30 g, 60 g SKLÁDAČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopy 0,03% Mast
Tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 0,3 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum),

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

10 g
30 g
60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Ke kožnímu podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Protopy 0,03%

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PROTOPY 0,03% MAST (10 g TUBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Protopy 0,03% Mast
Tacrolimusum monohydricum
Ke kožnímu podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 g

6. JINÉ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

EU/1/02/202/005

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PROTOPY 0,03% MAST (30 g, 60 g TUBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopy 0,03% Mast
Tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 0,3 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

30 g

60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Ke kožnímu podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROTOPY 0,1% MAST (10 g, 30 g, 60 g SKLÁDAČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopy 0,1% Mast
Tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 1,0 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

10 g
30 g
60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Ke kožnímu podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Protopy 0,1%

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PROTOPY 0,1% MAST (10 g TUBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Protopy 0,1% Mast
Tacrolimusum monohydricum
Ke kožnímu podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 g

6. JINÉ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

EU/1/02/202/006

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PROTOPY 0,1% MAST (30 g, 60 g TUBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopy 0,1% Mast
Tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 1,0 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Mast

30 g

60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Ke kožnímu podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Protopy 0,03% mast Tacrolimusum monohydricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Protopy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopy používat
3. Jak se Protopy používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Protopy uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PROTOPY A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Léčivá látka přípravku Protopy, takrolimus monohydrát, je látka ovlivňující imunitní systém.

Protopy 0,03% mast se používá k léčbě středně závažných až těžkých atopických dermatitid (ekzémů) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikoidy, dostatečně nepomáhá, anebo kteří ji nesnášejí, a u dětí ve věku 2 let a starších, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální kortikoidy, dostatečně nepomohla. Při atopické dermatitidě způsobuje nadměrná reakce imunitního systému kůže její zánět (svědění, zarudnutí a suchost kůže). Protopy změní abnormální imunitní reakci, a tak zmírní zánět kůže a svědění.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST NEŽ ZAČNETE PROTOPY POUŽÍVAT

Nepoužívejte Protopy

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku masti Protopy nebo na makrolidová antibiotika (např. azitromycin, klaritromycin anebo erytromycin).

Zvláštní opatnosti při použití přípravku Protopy je zapotřebí

- Protopy mast není schválen pro podávání dětem mladším 2 let. Neměl by se tedy v této věkové skupině používat. Poradte se, prosím, se svým lékařem.
Vliv léčby přípravkem Protopy na vyvíjející se imunitní systém dětí, zvláště mladších, nebyl dosud stanoven.
- Bezpečnost při dlouhodobém používání přípravku Protopy není známa. U velmi malého počtu pacientů, kteří používali Protopy mast se vyskytly malignity (zhoubné nádory) (např. kožní nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopy nicméně prokázána nebyla.
- Pokud máte infikovaná ložiska, nenanášejte mast na tato místa.
- Pokud trpíte jaterním selháním, poradte se před použitím přípravku Protopy se svým lékařem.
- Před používáním přípravku Protopy informujte svého lékaře také pokud trpíte kožními nádory nebo máte oslabený imunitní systém, ať už je jejich příčina jakákoliv.
- Jestliže máte dědičné onemocnění kožní bariéry, jako na příklad Nethertonův syndrom, anebo trpíte erythrodermií postihující celou kůži (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže), používejte Protopy až po poradě s lékařem.

- Pokud máte při zahájení léčby zduřelé mízní uzliny, informujte svého lékaře. Rovněž se s ním poraďte, pokud dojde ke zduření uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopy.
- Pokud máte být očkováni, oznamte lékaři, že jste léčeni přípravkem Protopy. Očkování by nemělo být prováděno v průběhu léčby přípravkem Protopy a po určitou dobu po jejím skončení. U živých oslabených vakcín (např. spalniček, příušnic, zarděnek anebo dětské obrny podávaných v kapkách) je třeba vyčkat 28 dní, u inaktivovaných vakcín (např. tetanu, záškrtu, černého kašle anebo chřipky) 14 dní.
- Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (horské slunce). Pokud jste po nanesení masti Protopy venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám může navrhnout další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsanu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopy, poněvadž není vhodné používat tyto dvě léčby současně.
- Mast se nesmí dostat do očí ani na sliznici nosu anebo úst.

Vzájemné působení s dalšími léčivými a kosmetickými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Současně s léčbou přípravkem Protopy lze používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopy.

Použití přípravku Protopy současně s jinými přípravky nanesenými na kůži anebo v průběhu užívání kortikosteroidů k vnitřnímu užití (např. kortizonu), popř. léků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

Pokud máte být očkováni, řekněte svému lékaři, že používáte Protopy (viz oddíl „Zvláštní opatření při použití přípravku Protopy je zapotřebí“).

Používání přípravku Protopy s jídlem a pitím

Pití alkoholu v průběhu léčby přípravkem Protopy může vyvolat zčervenání anebo zrudnutí kůže a pocit horka.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte Protopy v průběhu těhotenství nebo období kojení.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakéhokoliv lék.

3. JAK SE PROTOPY POUŽÍVÁ

Vždy používejte Protopy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopy v tenké vrstvě.

Protopy může být používán na většině částí těla včetně obličeje, krku, v loketní i podkolenní jamce.

Vyvarujte se nanášení masti do nosu, úst, anebo do očí. Pokud se mast do některé z těchto oblastí dostane, je třeba ji pečlivě setřít a místo opláchnout vodou.

Ošetřené oblasti kůže nepřikrývejte bandážemi nebo obvazy.

Pokud si přípravkem Protopy neléčíte i ruce, umyjte si je po nanesení masti na postižená místa.

Jestliže si chcete nanést Protopy po koupeli nebo sprše, musíte napřed kůži důkladně vysušit.

Děti (2 roky a starší)

Nanášejte Protopy dvakrát denně (jednou ráno, jednou večer) po dobu tří týdnů. Poté by měla být mast aplikována na všechna postižená místa jednou denně až do vymizení ekzému.

Dospělí (16 let a starší)

Protopy mast se vyrábí ve dvou koncentracích (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast) pro dospělé pacienty. Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší. Obvykle je léčba zahájena nanášením masti v koncentraci 0,1% dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, až do vymizení ekzému. Jestliže příznaky přetrvávají měla by se léčba začít znova Protopy 0,1% mastí dvakrát denně. Podle reakce Vašeho ekzému na léčbu Váš lékař rozhodne, zda je možné snížit počet aplikací nebo zda lze použít nižší koncentraci, Protopy 0,03% mast.

Na každou postiženou oblast kůže nanášejte Protopy tak dlouho, až ekzém vymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě. Pokud se příznaky znovu objeví, je možné léčbu přípravkem Protopy opakovat.

Jestliže jste náhodně spolklí trochu masti

V takovém případě se co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopy

Jestliže jste nanesli Protopy v normální době, učiňte tak hned jakmile si to uvědomíte, a dál pokračujte obvyklým způsobem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Protopy nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Asi polovina pacientů, kteří používají Protopy může vykazovat určitý druh podráždění kůže v místě nanášení masti Protopy. Zarudnutí a pocity pálení a svědění jsou dosti časté (> 10%) u více než jedné desetiny pacientů. Tyto příznaky jsou zpravidla mírné až středně závažné, a obvykle vymizí v průběhu prvního týdne používání přípravku Protopy. K dalším častým nežádoucím účinkům (> 1%) patří zarudnutí kůže, pocit tepla, bolesti, zvýšená citlivost kůže (zvláště střídání tepla a chladu), pocity mravenčení v kůži, rash, folikulitida (zanícené anebo infikované vlasové váčky) a herpetické virové infekce (např. herpes labialis a generalizované infekce herpes simplex). Zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po pití alkoholu je rovněž časté. Akné je ne příliš častý nežádoucí účinek. Bylo referováno také o rosacei (růžovce) a dermatitidě podobné rosacei.

Po dobu, kdy je Protopy mast dostupný na trhu, jej užíval velmi malý počet lidí s malignitami (např. kožními nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopy nicméně nebyla na základě dostupných informací ani potvrzena ani vyvrácena.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PROTOPY UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Protopy nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na tubě a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Přípavek již není registrován

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Protopy obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimusum monohydricum.
Jeden gram Protopy 0,03% masti obsahuje 0,3 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Pomocnými látkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylenkarbonát, bílý vosk a tvrdý parafin.

Jak Protopy vypadá a co obsahuje toto balení

Protopy je bílá až lehce zažloutlá mast. Je dodávána v tubách obsahujících 10, 30 anebo 60 gramů masti. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Protopy lze obdržet ve dvou koncentracích (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast).

Držitel rozhodnutí o registraci: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Německo.

Výrobce: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Protopy 0,1% mast

Tacrolimusum monohydricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Protopy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopy používat
3. Jak se Protopy používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Protopy uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PROTOPY A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Léčivá látka přípravku Protopy, takrolimus monohydrát, je látka ovlivňující imunitní systém.

Protopy 0,1% mast se používá k léčbě středně závažných až těžkých atopických dermatitid (ekzémů) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikoidy, nepomáhá, anebo kteří ji nesnášejí. Při atopické dermatitidě způsobuje nadměrná reakce imunitního systému kůže její zánět (svědění, zarudnutí a suchost kůže). Protopy změní abnormální imunitní reakci a tak zmírní zánět kůže a svědění.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST NEŽ ZAČNETE PROTOPY POUŽÍVAT

Nepoužívejte Protopy

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku masti Protopy nebo na makrolidová antibiotika (např. azitromycin, klaritromycin anebo erytromycin).

Zvláštní opatření při použití přípravku Protopy je zapotřebí

- Protopy mast není schválen pro podávání dětem mladším 2 let. Neměl by se tedy v této věkové skupině používat. Poradte se, prosím, se svým lékařem.
- Bezpečnost při dlouhodobém používání přípravku Protopy není známa. U velmi malého počtu pacientů, kteří používali Protopy mast se vyskytly malignity (zhoubné nádory) (např. kožní nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopy nicméně prokázána nebyla.
- Pokud máte infikovaná ložiska, nenanášejte mast na tato místa.
- Pokud trpíte jaterním selháním, poradte se před použitím přípravku Protopy se svým lékařem.
- Před používáním přípravku Protopy informujte svého lékaře také pokud trpíte kožními nádory nebo máte oslabený imunitní systém, ať už je jejich příčina jakákoliv.
- Jestliže máte dědičné onemocnění kožní bariéry, jako na příklad Nethertonův syndrom, anebo trpíte erythrodermií postihující celou kůži (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže), používejte Protopy až po poradě s lékařem.
- Pokud máte při zahájení léčby zduřelé mízní uzliny, informujte svého lékaře. Rovněž se s ním poradte, pokud dojde ke zduření uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopy.

- Pokud máte být očkovaní, oznamte lékaři, že jste léčeni přípravkem Protopy. Očkování by nemělo být prováděno v průběhu léčby přípravkem Protopy a po určitou dobu po jejím skončení. U živých oslabených vakcín (např. spalniček, příušnic, zarděnek anebo dětské obrny podávaných v kapkách) je třeba vyčkat 28 dní, u inaktivovaných vakcín (např. tetanu, záškrtu, černého kašle anebo chřipky) 14 dní.
- Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (horské slunce). Pokud jste po nanesení masti Protopy venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám může navrhnout další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsanu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopy, poněvadž není vhodné používat tyto dvě léčby současně.
- Mast se nesmí dostat do očí ani na sliznici nosu anebo úst.

Vzájemné působení s dalšími léčivými a kosmetickými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Současně s léčbou přípravkem Protopy lze používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopy.

Použití přípravku Protopy současně s jinými přípravky nanesenými na kůži anebo v průběhu užívání kortikosteroidů k vnitřnímu užití (např. kortizonu), popř. léků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

Pokud máte být očkovaní, řekněte svému lékaři, že používáte Protopy (viz oddíl „Zvláštní opatření při použití přípravku Protopy je zapotřebí“).

Používání přípravku Protopy s jídlem a pitím

Pití alkoholu v průběhu léčby přípravkem Protopy může vyvolat zčervenání anebo zrudnutí kůže a pocit horka.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte Protopy v průběhu těhotenství nebo období kojení.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakéhokoliv lék.

3. JAK SE PROTOPY POUŽÍVÁ

Vždy používejte Protopy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopy v tenké vrstvě.

Protopy může být používán na většině částí těla včetně obličeje, krku, v loketní i podkolenní jamce.

Vyvarujte se nanášení masti do nosu, úst, anebo do očí. Pokud se mast do některé z těchto oblastí dostane, je třeba ji pečlivě setřít a místo opláchnout vodou.

Ošetřené oblasti kůže nepřikrývejte bandážemi nebo obvazy.

Pokud si přípravkem Protopy neléčíte i ruce, umyjte si je po nanesení masti na postižená místa.

Jestliže si chcete nanést Protopy po koupeli nebo sprše, musíte napřed kůži důkladně vysušit.

Protopy mast se vyrábí ve dvou koncentracích (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast) pro dospělé pacienty (16 let a starší). Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší. Obvykle je léčba zahájena nanášením masti v koncentraci 0,1% dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, až do vymizení ekzému. Jestliže příznaky přetrvávají měla by se léčba začít znova Protopy 0,1% mastí

dvakrát denně. Podle reakce Vašeho ekzému na léčbu Vás lékař rozhodne, zda je možné snížit počet aplikací nebo zda lze použít nižší koncentraci Protopy 0,03% masti.

Na každou postiženou oblast kůže nanášejte Protopy tak dlouho, až ekzém vymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě. Pokud se příznaky znovu objeví, je možné léčbu přípravkem Protopy opakovat.

Jestliže jste náhodně spolklí trochu masti

V takovém případě se co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopy

Jestliže jste nanesli Protopy v normální době, učiňte tak hned jakmile si to uvědomíte, a dále pokračujte obvyklým způsobem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Protopy nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Asi polovina pacientů, kteří používají Protopy může vykazovat určitý druh podráždění kůže v místě nanášení masti Protopy. Zarudnutí a pocity pálení a svědění jsou dosti časté (> 10%) u více než jedné desetiny pacientů. Tyto příznaky jsou zpravidla mírné až středně závažné, a obvykle vymizí v průběhu prvního týdne používání přípravku Protopy. K dalším častým nežádoucím účinkům (> 1%) patří zarudnutí kůže, pocit tepla, bolesti, zvýšená citlivost kůže (zvláště střídání tepla a chladu), pocity mravenčení v kůži, rash, folikulitida (zanícené anebo infikované vlasové váčky) a herpetické virové infekce (např. herpes labialis a generalizované infekce herpes simplex). Zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po pití alkoholu je rovněž časté. Akné je ne příliš častý nežádoucí účinek. Bylo referováno také o rosacei (růžovce) a dermatitidě podobné rosacei.

Po dobu, kdy je Protopy masti dostupný na trhu, jej užíval velmi malý počet lidí s malignitami (např. kožními nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopy nicméně nebyla na základě dostupných informací ani potvrzena ani vyvrácena.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PROTOPY UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Protopy nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na tubě a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Protopy obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimusum monohydricum.
Jeden gram Protopy 0,1% masti obsahuje 1,0 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Pomocnými látkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylenkarbonát, bílý vosk a tvrdý parafin.

Jak Protopy vypadá a co obsahuje toto balení

Protopy je bílá až lehce zažloutlá mast. Je dodávána v tubách obsahujících 10, 30 anebo 60 gramů masti. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Protopy lze obdržet ve dvou koncentracích (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% mast).

Držitel rozhodnutí o registraci: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Německo.

Výrobce: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován