

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,03% salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g Protopy 0,03% salvi sisaldab 0,3 mg takroliimust takroliimusmonohüdraadina (0,03%).

Abiained täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv

Valge kuni kergelt kollakas salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi täiskasvanutel, kes ei reageeri piisavalt või ei talu konventsionaalseid ravimeid, näiteks lokaalseid kortikosteroide. Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi lastel (2 aastased ja vanemad), kes ei reageerinud piisavalt konventsionaalsetele ravimitele, näiteks lokaalsetele kortikosteroididele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Protopy salvi peaksid määrama arstid, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemus.

Ravi peab olema vahelduv ning ei tohi olla pidev.

Protopy salvi määratakse õhukese kihina haigestunud nahapiirkondadele. Protopy salvi võib kasutada kõigil kehaosadel kaasa arvatud nägu, kael ja jäsemete painutuspinnad, välja arvatud limaskestad. Protopy salvi manustamiskohta ei tohi oklusiivselt kinni katta (vt lõik 4.4).

Iga haigestunud nahapiirkonda tuleb ravida Protopy salviga kuni nahk on puhas ning seejärel ravi lõpetada. Üldiselt ilmneb toime ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui kahe nädalase ravi järel ei ole ilmnunud paranemise märke, tuleks pöörduda arsti poole, et kaaluda edasise ravi võimalusi. Protopy'ut võib kasutada lühiajaliselt ja vahelduvalt pikaajaliseks raviks. Ravi tuleb taas alustada haiguse ägenemise esimeste nähtude ilmnemisel.

Protopy salvi ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 2 aasta kuni täiendavate andmete selgumiseni.

Kasutamine lastel (2 aastased ja vanemad)

Ravi tuleks alustada kahe korraga päevas kuni kolm nädalat. Edasi tuleks määrimise sagedust vähendada ühe korrani päevas kuni haiguskollete kadumiseni (vt lõik 4.4).

Kasutamine täiskasvanutel (16 aastased ja vanemad)

Protopy on saadaval kahe tugevusena: Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv. Ravi tuleks alustada Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas ja jätkata kuni nahakahjustuste kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti alustada ravi Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas. Kui kliiniline seisund lubab, tuleks püüda manustamissagedust vähendada, või kasutada nõrgemat Protopy 0,03% salvi.

Kasutamine eakatel (65 aastased ja vanemad)

Puuduvad spetsiifilised uuringud eakatel patsientidel. Siiski ei ole kliiniline kogemus nende patsientidega näidanud annuse vähendamise vajadust.

Et kliinilise efektiivsuse uuringutes lõpetati ravi järsult, puuduvad andmed selle kohta, kas annuse järk-järguline langetamine võiks vähendada haiguse taastekke sagedust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus makroliidide suhtes, takroliimuse suhtes või ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Protopy salvi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus või patsientidel, kes saavad immunosupressiooni põhjustavat ravi.

Protopy salvi ravitoime lapse, eriti väikelapse arenevale immuunsüsteemile ei ole teada. Seda tuleks arvestada ravi määramisel antud vanuserühmas (vt lõik 4.1).

Protopy salvi kasutamise ajal tuleks viia miinimumi naha ekspositsioon päikesekiirgusele ning vältida ultraviolettkiirgust (UV) solaariumis, UVB või UVA ravi kombinatsiooniga psoraleniga (PUVA) (vt lõik 5.3). Arstid peaksid soovitama patsientidele sobivaid päikesekaitse meetodeid, nagu päikesekäes veedetava aja viimine miinimumini, päikesekaitse vahendite kasutamine ja naha katmine sobiva riitusega. Protopy salvi ei tohi kanda haiguskolletele, mis on potentsiaalselt maliigsed või premaliigsed.

Nahka niisutavaid vahendeid ei tohiks kasutada samal nahapiirkonnal kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopy salvi manustamist. Teiste paiksete preparaatide samaaegset kasutamist ei ole hinnatud. Puuduvad kogemused süsteemsete steroidide ja immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamise kohta.

Protopy salvi efektiivsust ja ohutust kliinilise infektsiooni tunnustega atoopilise dermatiidi ravis ei ole hinnatud. Enne Protopy salviga ravi alustamist tuleks vastavates piirkondades kliiniliselt väljendunud infektsioonid välja ravida. Atoopilise dermatiidiga patsientidel on eelsoodumus pindmiste nahainfektsioonide tekkeks. Protopy'uga ravimisel võib esineda suurenenud risk nakatuda viiruslikku herpesesse (herpes simplex dermatiit [eczema herpeticum], herpes simplex [kül mavillid] ja Kaposi varitselliformne lööve). Nende infektsioonide korral tuleks hinnata Protopy salvi kasutamisest saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Pikaajalise (st aastaid kestnud) ravi puhul ei ole lokaalse immuunsupressiooni tekke võimalus teada (mis võib tõenäoliselt viia infektsioonide ja naha pahaloomuliste kasvajate tekkele) (vt lõik 5.1).

Protopy sisaldab toimeainena takroliimust, kaltsineuriini inhibiitorit. Transplantatsioonipatsientidel on pikaajalist süsteemset kokkupuudet intensiivse immuunsupressiooniga transplantatsioonipatsientidel pärast kaltsineuriini inhibiitorite süsteemset manustamist seostatud suurenenud riskiga lümfoomide ja pahaloomuliste nahakasvajate tekkeks. Takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomulise kasvaja, sh naha- ja muud tüüpi lümfoomi ning nahavähi juhtusid (vt lõik 4.8). Protopy-ravi saavatel atoopilise dermatiidiga patsientidel ei ole täheldatud takroliimuse märkimisväärset süsteemset kontsentratsiooni.

Kliinilistes uuringutes kirjeldati aeg-ajalt (0,8%) lümfadenopaatiat. Enamik neist juhtudest olid seotud infektsioonidega (nahk, hingamisteed, hammas) ja lahenesid antibakteriaalse raviga. Immuunsupressiivsel raviskeemil (nt süsteemne takroliimus) transplantatsiooniga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi tekkeks; seetõttu tuleks Protopy'ut saavaid patsiente lümfadenopaatia puhul hoolikalt jälgida, et olla kindel lümfadenopaatia lahenumises. Ravi alguses esinevat lümfadenopaatiat tuleb uurida ja jälgida. Lümfadenopaatia püsimisel tuleks selle põhjust täpsemalt uurida. Kui lümfadenopaatia põhjus ei ole selge või tegemist on ägeda infektsioosse mononukleosiga, tuleks kaaluda Protopy salvi kasutamise lõpetamist.

Tuleb olla ettevaatlik vältimaks kontakti silmade ja limaskestadega. Kui salv satub kogemata nendesse piirkondadesse, tuleks see korralikult ära pühkida ja/või veega loputada.

Protopy salvi kasutamist oklusiivselt kaetuna ei ole uuritud. Oklusiivsete sidemete kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu iga paikse ravimi puhul, tuleb pärast ravimi manustamist pesta käed (kui ei ole näidustatud ravimi manustamine käte raviks).

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas ja kuigi lokaalse manustamise järgselt on sisaldus veres väike, tuleks maksapuudulikkuse korral kasutada salvi ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Protopy salvi kasutamine ei ole soovitatav geneetiliste epidermise barjäärifektide, nagu näiteks Netherton'i sündroomi korral, sest võimalik on takroliimuse püsivalt suurenenud süsteemne imendumine. Protopy salvi ohutus generaliseerunud erütrodermiaga patsientidel ei ole teada.

Ettevaatlik peab olema Protopy'u pikaajalisel kasutamisel naha ulatusliku haaratusega patsientidel, eriti lastel (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Takroliimuse salviga ei ole teostatud ravimite lokaalsete koostoimete uuringuid.

Takroliimus ei metaboliseeru inimese nahas, mis tähendab, et takroliimuse metabolismi mõjutavad koostoimed nahas ei ole võimalikud.

Süsteemselt metaboliseerub takroliimus maksa tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Lokaalse manustamise järgselt on takroliimuse süsteemne sisaldus väike (<1,0 ng/ml) ja on ebatõenäoline, et CYP3A4 inhibeerivate ravimite samaaegne kasutamine seda oluliselt mõjutaks. Siiski ei saa koostoimete võimalust välistada ja seetõttu tuleks olla ettevaatlik samaaegsel teadaolevalt CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, itrakonasool, ketokonasool ja diltiaseem) manustamisel ulatusliku ja/või erütrodermiaga kulgeva haigusega patsientidele.

Vaktsinatsiooni ja Protopy salvi manustamise koostoimeid ei ole uuritud. Võimaliku vaktsineerimise ebaõnnestumise riski tõttu tuleks vaktsinatsioonid teha enne ravi alustamist või ravi vaheajal, kus viimase Protopy manustamise ja vaktsineerimise vahe on 14 päeva. Inaktiveeritud elusvaktsiinide korral peaks see periood olema 28 päeva või tuleks kaaluda alternatiivsete vaktsiinide kasutamist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Takroliimus salvi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele süsteemse manustamise järgselt (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Protopy salvi ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Andmed uuringutest inimestel näitavad, et süsteemse manustamise järgselt eritub takroliimus rinnapiima. Kuigi kliinilised andmed näitavad, et takroliimus salvi kasutamise järgselt on süsteemne sisaldus väike, ei ole Protopy salvi kasutamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Protopy salvi manustatakse lokaalselt ja ei ole tõenäoline, et see avaldaks mingit toimet autojuhtimisele või masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistel uuringutel umbes 50% patsientidest tekkis kõrvaltoimena mingit tüüpi nahaärritus. Põletustunne ja sügelus olid väga sagedased, enamasti kerged kuni mõõduka raskusega ja taandusid tavaliselt ühe nädala jooksul ravi alustamisest. Erüteem oli sage nahaärritusena esinev kõrvaltoime. Samuti täheldati sageli soojustunnet, valu, paresteesiaid ja löövet süstekohas. Sageli esines alkoholi talumatust (näoõhetus või nahaärritus pärast alkoholi manustamist). Patsiendil võib olla suurenenud risk follikuliidi, akne ja herpesviirusinfektsioonide tekkeks.

Allpool on organsüsteemide kaupa loetletud kõrvaltoimed, mille seos ravimiga on tõenäoline. Sagedusi defineeritakse järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10) ja aeg-ajalt (>1/1000, <1/100). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Põletustunne ja sügelus manustamiskohal

Sage: Soojustunne, erüteem, valu, ärritus, paresteesia ja lööve manustamiskohal

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: Herpesviirus infektsioonid (herpes simplex dermatiit [eczema herpeticum], herpes simplex [külmavillid], Kaposi varitselliformne lööve)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Follikuliit, sügelus

Aeg-ajalt: Akne

Närvisüsteemi häired

Sage: Paresteesiad ja düsesteesiad (hüperesteesia, põletustunne)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Alkoholi talumatus (näoõhetus, naha ärritus alkoholitarbimise järgselt)

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud peale ravimi turustamist:

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Roosvistrik

Turustamisjärgne kogemus: takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomulise kasvaja (sh naha ja muud tüüpi lümfoomi) ja nahavähi juhtusid (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine on lokaalse manustamise puhul ebatõenäoline.

Sissevõtmise puhul võib vajadusel kasutada üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas eluliste näitajate jälgimine ja kliinilise staatuse määramine. Arvestades salvi vehiikli iseloomu, ei ole soovitatav kutsuda esile oksendamist ega teha maoloputust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Muud dermatoloogilised ained, ATC kood: D11AX14

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Takroliimuse toimemehhanism atoopilise dermatiidi puhul ei ole täielikult selge. Täheldatud on allpool toodud toimeid, kuid nende kliiniline tähendus atoopilise dermatiidi puhul ei ole teada. Seostudes spetsiifilise tsütoplasma immunoglobuliiniga (FKBP12), inhibeerib takroliimuse T-rakkudes kaltsiumisõltuva signaaliülekanne tee, vältides nii IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide nagu GM-CSF, TNF- α ja IFN- γ transkriptsiooni ja sünteesi.

In vitro katsetes inimese normaalsest nahast isoleeritud Langerhansi rakkudega vähendas takroliimus T-rakke stimuleerivat toimet. Samuti on näidatud, et takroliimus inhibeerib põletiku mediaatorite vabanemist naha nuumrakkudest, basofiilidest ja eosinofiilidest.

Loomadel pärssis takroliimus salv põletikureaktsioone inimese atoopilisele dermatiidile sarnaste eksperimentaalsete ja spontaansete dermatiidi mudelite korral. Takroliimus salv ei vähendanud loomadel naha paksust ega põhjustanud nahaatroofiat.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel seostati takroliimus salvi kasutamisel nahakahjustuste paranemist vähenenud Fc retseptorite ekspressiooniga Langerhansi rakkudes ja nende liigse stimuleeriva toime vähenemisega T-rakkudele. Takroliimus salv ei mõjuta inimesel kollageeni sünteesi.

Kliiniliste uuringute tulemused patsientidel

Protopy salvi efektiivsust ja ohutust hinnati enam kui 13500 patsiendil, keda raviti takroliimus salviga esimese ja teise faasi kliinilistes uuringutes. Järgnevalt on toodud peamiste uuringute andmed.

Kuuekuulises mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud uuringus manustati 0,1% takroliimus salvi kaks korda päevas keskmise või raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele, võrdluseks kasutati kortikosteroidide lokaalsel manustamisel baseeruvat raviskeemi (0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ning 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus kolmekuulisele ravile, mida defineeriti kui nende patsientide osakaalu, kellel ilmnis mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) osas vähemalt 60% paranemine kolmandal kuul võrreldes algsega. Vastuse määr 0,1% takroliimust saanud rühmas (71,6%) oli oluliselt kõrgem kui lokaalsel kortikosteroidil baseeruvat ravi saavas rühmas (50,8%; $p < 0,001$; Tabel 1). Vastused kuuendal ravikuul olid võrreldavad kolmandal kuul saadud tulemustega.

Tabel 1 Efektiivsus 3 kuu järel

	Lokaalset kortikosteroidi sisaldavad raviskeemid§ (N=485)	Takroliimus 0,1% (N=487)
Vastus: $\geq 60\%$ paranemine mEASI järgi (Esmane tulemusnäitaja)§§	50,8%	71,6%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	28,5%	47,7%

§ Lokaalset kortikosteroidi sisaldav raviskeem = 0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ja 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale

§§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas ravirühmas sarnased. Tacroliimus ravi saavas rühmas ilmnisid sagedamini põletustunne nahal, herpes simplex, alkoholitalumatus (näoõhetus või naha tundlikkuse suurenemine alkoholi võtmise järgselt), nahakihelus, hüpersteesia, akne ja naha seeninfektsioon. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajates.

Teises uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2 kuni 15 aastastel lastel kasutati raviks kaks korda päevas 0,03% takroliimus salvi, 0,1% takroliimus salvi või 1% hüdrokortisoonatsetaat salvi. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) mEASI keskmisest protsentuaalsest muutusest raviperioodi ajal võrrelduna algtasemega. Selle mitmekeskuselise, topeltpimedada, randomiseeritud uuringu tulemused näitasid, et 0,03% ja 0,1% takroliimus salv oli oluliselt efektiivsem ($p < 0,001$ mõlemal juhul) kui 1% hüdrokortisoonatsetaat salv (Tabel 2).

Tabel 2 Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon- atsetaat 1% (N=185)	Takroliimus 0,03% (N=189)	Takroliimus 0,1% (N=186)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (Esmane tulemusnäitaja)§	64,0%	44,8%	39,8%
Paranemine ≥90% arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	15,7%	38,5%	48,4%

§ madalamad väärtused = suurem paranemine

Lokaalse naha põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmas suurem kui hüdrokortisooni rühmas. Sügelus vähenes ajaga takroliimuse rühmas, kuid mitte hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Kolmanda mitmekesuselise, topeltpimedat, randomiseeritud uuringu eesmärk oli hinnata 0,03% takroliimus salvi efektiivsust ja ohutust üks või kaks korda päevas manustatuna võrreldes 1% hüdrokortisoon salvi manustamisega kaks korda päevas mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga lastel. Ravi kestis kuni kolm nädalat.

Tabel 3 Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon- atsetaat 1% Kaks korda päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Üks kord päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Kaks korda päevas (N=210)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (Esmane tulemusnäitaja)§	47,2%	70,0%	78,7%
Paranemine ≥90% arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	13,6%	27,8%	36,7%

§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Esmane tulemusnäitaja defineeriti kui mEASI protsentuaalne vähenemine algtasemelt ravi lõpuni. Statistiliselt oluline eelis paranemiseks oli 0,03% takroliimus salvi kasutamisel üks kord ja kaks korda päevas võrreldes hüdrokortisoonatsetaat salviga ($p < 0,001$ mõlemal juhul). 0,03% takroliimus salvi kasutamine kaks korda päevas oli efektiivsem kui üks kord päevas manustamine (Tabel 3). Lokaalne põletustunne nahal oli takroliimusega ravitud rühmas sagedasem kui hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistes näitajates.

Neljandas uuringus said umbes 800 patsienti (vanuses ≥ 2 aastat) 0,1% takroliimus salvi vahelduvalt või pidevalt pikaajalises avatud uuringus kestvusega kuni neli aastat, kus 300 patsienti said ravi vähemalt kolm aastat ja 79 patsienti said ravi vähemalt 42 kuud. Lähtudes EASI skoori muutustest võrreldes algväärtustega ja haaratud kehapiindala suurusest, saadi kõigil patsientidel olenemata east atoopilise dermatiidi paranemine kõikidel järgmistel ajahetkedel. Lisaks ei tekkinud kogu kliinilise uuringu jooksul toime kadumise ilminguid. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli uuringu jätkumisel langustendentsiga kõikidel patsientidel olenemata east. Kolm kõige sagedasemat kõrvaltoimet olid gripilaadsed sümptomid (külmetus, nohu, ülemiste hingamisteede infektsioon jne), sügelus ja põletustunne nahal. Pikaajaliste uuringute käigus ei ilmnenud ühtegi varasemates lühikeses kestvusega uuringutes mitteleititud kõrvaltoimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised andmed näitavad, et pärast lokaalset manustamist on takroliimuse sisaldus süsteemses vereringes madal ja (kui see on mõõdetav) mõõduv.

Imendumine

Tervetel inimestel teostatud uurnigute andmed näitavad, et pärast ühekordset või korduvat takroliimuse lokaalset manustamist on selle süsteemne sisaldus väike või puudub üldse. Enamikul atoopilise dermatiidiga patsientidest (lapsed ja täiskasvanud), keda raviti ühekordselt või korduvalt takroliimuse salviga (0,03 - 0,1%) ja imikutel alates 5 elukuust, keda raviti takroliimuse salviga (0,03%), oli takroliimuse sisaldus veres <1,0 ng/ml. Juhul, kui leiti veres sisaldust üle 1,0 ng/ml, oli see kiiresti mõõduv. Süsteemne toime (ekspositsioon) suureneb koos ravitava nahapiirkonna suurenemisega. Siiski väheneb imendumise ulatus ja kiirus seoses naha paranemisega. Nii täiskasvanutel kui lastel on umbes 50% nahapinna ravi puhul Protopy salvist saadava takroliimuse süsteemne imendumine (s.o. AUC) umbes 30 korda väiksem kui suukaudse immunosupressiivse ravi korral neeru- ja maksatransplantaadiga patsientidel. Ei ole teada madalaimat plasmasisaldust, mille juures takroliimusel on veel süsteemne toime. Patsientidel, keda raviti takroliimuse salviga pika aja jooksul (kuni üks aasta), ei tekkinud takroliimuse süsteemse kogunemise ilminguid.

Jaotumine

Et takroliimuse salvi kasutamisel on süsteemne tase madal, ei ole takroliimuse ulatuslik seondumine plasmavalkudega (>98,8%) kliiniliselt oluline. Takroliimuse toimetatakse valikuliselt nahka seejuures minimaalse diffusiooniga süsteemsesse ringesse.

Ainevahetus

Inimese nahas ei olnud takroliimuse ainevahetus jälgitav. Süsteemses ringluses olev takroliimuse metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP3A4 vahendusel.

Eliminatsioon

Intravenoosel manustamisel on takroliimuse kliirens madal. Organismi keskmine kogukliirens on umbes 2,25 l/h. Süsteemses ringluses oleva takroliimuse kliirens võib olla vähenenud raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid.

Salvi korduva paikse manustamise järgselt hinnati takroliimuse keskmiseks poolväärtusajaks täiskasvanutel 75 tundi ja lastel 65 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisus ja lokaalne taluvus

Takroliimuse salvi või salvi vehiikli korduv lokaalne manustamine rottidele, küülikutele ja minisigadele oli seotud kergete nahamuutuste nagu erüteemi, turse ja paapulite tekkega. Takroliimuse pikaajaline lokaalne manustamine rottidele põhjustas süsteemset toksilisust sealhulgas neerude, pankrease, silmade ja närvisüsteemi häireid. Muutused olid seotud takroliimuse ulatuslikust transdermaalsest imendumisest tingitud kõrge süsteemse sisaldusega närilistel. Emastel minisigadel oli veidi väiksem kehamassi juurdekasv ainukene süsteemne toime, mida täheldati suure ravimisaldusega (3%) salvide puhul. Küülikud olid eriti tundlikud intravenoosse takroliimuse manustamise suhtes, neil leiti pöörduva loomuga kardiotoksilisi toimeid.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* katsed ei näidanud takroliimuse genotoksilisust.

Kartsinogeensus

Süsteemse kartsinogeensusu uuringutes hiirtel (18 kuud) ja rottidel (24 kuud) takroliimuse kartsinogeensusust ei ilmnenud.

24 kuud kestnud nahakartsinogeensuse uuringutes hiirtel 0,1% salviga nahatumoreid ei leitud. Samas uuringus ilmnes lümfoomi esinemissageduse suurenemine, mis oli seotud suure süsteemse imendumisega.

Fotokartsinogeensuse uuringutes kasutati takroliimus salvi koos UV kiiritusega karvkatteta albiino hiirtel. Takroliimusega ravitud loomadel vähenes oluliselt aeg nahatumori (lamerakuline kartsinoom) arenguni ja suurenes tuumorite arv. On ebaselge, kas takroliimuse toime on seotud süsteemse immunosupressiivse mõjuga või lokaalse toimega. Riski inimestele ei saa täielikult välistada, kuna lokaalse immunosupressiooni võimalus takroliimuse salvi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati embrüo ja loote toksilisust, kuid ainult annustes, mis olid olulise toksilisusega emasloomadel. Suurte subkutaansete takroliimuse annuste juurel leiti sperma funktsioonihäireid isastel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valge pehme parafiin
Vedel parafiin
Propüleenkarbonaat
Valge mesilasvaha
Kõva parafiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud tüüp, mis on seestpoolt kaetud madaltiheda polüetüleenkihiga ja suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendid: 10 g, 30 g, 60 g. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 28/02/2002
Müügiloa uuendamise kuupäev: 20/11/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{PP/KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,1% salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g Protopy 0,1% salvi sisaldab 1,0 mg takroliimust takroliimusmonohüdraadina (0,1%).

Abiained täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv

Valge kuni kergelt kollakas salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ravi täiskasvanutel, kes ei reageeri piisavalt või ei talu konventsionaalseid ravimeid, näiteks lokaalseid kortikosteroide.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Protopy salvi peaksid määrama arstid, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemus.

Ravi peab olema vahelduv ning ei tohi olla pidev.

Protopy salvi määratakse õhukese kihina haigestunud nahapiirkondadele. Protopy salvi võib kasutada kõigil kehaosadel kaasa arvatud nägu, kael ja jäsemete painutuspiirkonnad, välja arvatud limaskestad. Protopy salvi manustamiskohta ei tohi oklusiivselt kinni katta (vt lõik 4.4).

Iga haigestunud nahapiirkonda tuleb ravida Protopy salviga kuni nahk on puhas ning seejärel ravi lõpetada. Üldiselt ilmneb toime ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui kahe nädalase ravi järel ei ole ilmnenud paranemise märke, tuleks pöörduda arsti poole, et kaaluda edasise ravi võimalusi. Protopy'ut võib kasutada lühiajaliselt ja vahelduvalt pikaajaliseks raviks. Ravi tuleb taas alustada haiguse ägenemise esimeste nähtude ilmnemisel.

Protopy salvi ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 2 aasta kuni täiendavate andmete selgumiseni.

Kasutamine täiskasvanutel (16 aastased ja vanemad)

Protopy on saadaval kahe tugevusena: Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv. Ravi tuleks alustada Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas ja jätkata kuni nahakahjustuste kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti alustada ravi Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas. Kui kliiniline seisund lubab, tuleks püüda manustamissagedust vähendada, või kasutada nõrgemat Protopy 0,03% salvi.

Kasutamine eakatel (65 aastased ja vanemad)

Puuduvad spetsiifilised uuringud eakatel patsientidel. Siiski ei ole kliiniline kogemus nende patsientidega näidanud annuse vähendamise vajadust.

Et kliinilise efektiivsuse uuringutes lõpetati ravi järsult, puuduvad andmed selle kohta, kas annuse järk-järguline langetamine võiks vähendada haiguse taastekke sagedust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus makroliidide suhtes, takroliimuse suhtes või ükskõik millise aine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Protopy salvi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus või patsientidel, kes saavad immunosupressiooni põhjustavat ravi.

Protopy salvi kasutamise ajal tuleks viia miinimumi naha eksoosatsioon päikesekiirgusele ning vältida ultraviolettkiirgust (UV) solaariumis, UVB või UVA ravi kombinatsioonis psoraleeniga (PUVA) (vt lõik 5.3). Arstid peaksid soovitada patsientidele sobivaid päikesekaitse meetodeid, nagu päikesekäes veedetava aja viimine miinimumini, päikesekaitse vahendite kasutamine ja naha katmine sobiva riitusega. Protopy salvi ei tohi kanda haiguskolletele, mis on potentsiaalselt maliigsed või premaliigsed.

Nahka niisutavaid vahendeid ei tohiks kasutada samal nahapiirkonnal kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopy salvi manustamist. Teiste paiksete preparaatide samaaegset kasutamist ei ole hinnatud. Puuduvad kogemused süsteemsete steroidide ja immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamise kohta.

Protopy salvi efektiivsust ja ohutust kliinilise infektsiooni tunnustega atoopilise dermatiidi ravis ei ole hinnatud. Enne Protopy salviga ravi alustamist tuleks vastavates piirkondades kliiniliselt väljendunud infektsioonid välja ravida. Atoopilise dermatiidiga patsientidel on eelsoodumus pindmiste nahainfektsioonide tekkeks. Protopy'uga ravimisel võib esineda suurenenud risk nakatuda viiruslikku herpesesse (herpes simplex dermatiit [eczema herpeticum], herpes simplex [külma villid] ja Kaposi varitselliformne lööve). Nende infektsioonide korral tuleks hinnata Protopy salvi kasutamisest saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Pikaajalise (st aastaid kestnud) ravi puhul ei ole lokaalse immunosupressiooni tekke võimalus teada (mis võib tõenäoliselt viia infektsioonide ja naha pahaloomuliste kasvaja tekkele) (vt lõik 5.1).

Protopy sisaldab toimeainena takroliimust, kaltsineuriini inhibiitorit. Transplantatsioonipatsientidel on pikaajalist süsteemset kokkupuudet intensiivse immunosupressiooniga transplantatsioonipatsientidel pärast kaltsineuriini inhibiitorite süsteemset manustamist seostatud suurenenud riskiga lümfoomide ja pahaloomuliste nahakasvajate tekkeks. Takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomulise kasvaja, sh naha- ja muud tüüpi lümfoomi ning nahavähi juhtusid (vt lõik 4.8). Protopy-ravi saavatel atoopilise dermatiidiga patsientidel ei ole täheldatud takroliimuse märkimisväärset süsteemset kontsentratsiooni.

Kliinilistes uuringutes kirjeldati aeg-ajalt (0,8%) lümfadenopaatiat. Enamik neist juhtudest olid seotud infektsioonidega (nahk, hingamisteed, hammas) ja lahenesid antibakteriaalse raviga. Immunosupressiivsel raviskeemil (nt süsteemne takroliimus) transplantatsiooniga patsientidel on suurenenud risk lümfoomi tekkeks; seetõttu tuleks Protopy'ut saavaid patsiente lümfadenopaatia puhul hoolikalt jälgida, et olla kindel lümfadenopaatia lahenumises. Ravi alguses esinevat lümfadenopaatiat tuleb uurida ja jälgida. Lümfadenopaatia püsimisel tuleks selle põhjust täpsemalt uurida. Kui lümfadenopaatia põhjus ei ole selge või tegemist on ägeda infektsioosse mononukleosisega, tuleks kaaluda Protopy salvi kasutamise lõpetamist.

Tuleb olla ettevaatlik vältimaks kontakti silmade ja limaskestadega. Kui salv satub kogemata nendes piirkondadesse, tuleks see korralikult ära pühkida ja/või veega loputada.

Protopy salvi kasutamist oklusiivselt kaetuna ei ole uuritud. Oklusiivsete sidemete kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu iga paikse ravimi puhul, tuleb pärast ravimi manustamist pesta käed (kui ei ole näidustatud ravimi manustamine käte raviks).

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas ja kuigi lokaalse manustamise järgselt on sisaldus veres väike, tuleks maksapuudulikkuse korral kasutada salvi ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Protopy salvi kasutamine ei ole soovitatav geneetiliste epidermise barjääridefektide, nagu näiteks Netherton'i sündroomi korral, sest võimalik on takroliimuse püsivalt suurenenud süsteemne imendumine. Protopy salvi ohutus generaliseerunud erütrodermiaga patsientidel ei ole teada.

Ettevaatlik peab olema Protopy'u pikaajalisel kasutamisel naha ulatusliku haaratusega patsientidel, eriti lastel (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Takroliimuse salviga ei ole teostatud ravimite lokaalsete koostoimete uuringuid.

Takroliimus ei metaboliseeru inimese nahas, mis tähendab, et takroliimuse metabolismi mõjutavad koostoimed nahas ei ole võimalikud.

Süsteemselt metaboliseerub takroliimus maksa tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Lokaalse manustamise järgselt on takroliimuse süsteemne sisaldus väike (<1,0 ng/ml) ja on ebatõenäoline, et CYP3A4 inhibeervate ravimite samaaegne kasutamine seda oluliselt mõjutaks. Siiski ei saa koostoimete võimalust välistada ja seetõttu tuleks olla ettevaatlik samaaegsel teadaolevalt CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, itrakonasool, ketokonasool ja diltiaseem) manustamisel ulatusliku ja/või erütrodermiaga kulgeva haigusega patsientidele.

Vaktsinatsiooni ja Protopy salvi manustamise koostoimeteid ei ole uuritud. Võimaliku vaksineerimise ebaõnnestumise riski tõttu tuleks vaktsinatsioonid teha enne ravi alustamist või ravi vaheajal, kus viimase Protopy manustamise ja vaksineerimise vahe on 14 päeva. Inaktiveeritud elusvaktsiinide korral peaks see periood olema 28 päeva või tuleks kaaluda alternatiivsete vaktsiinide kasutamist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Takroliimus salvi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele süsteemse manustamise järgselt (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Protopy salvi ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Andmed uuringutest inimestel näitavad, et süsteemse manustamise järgselt eritub takroliimus rinnapiima. Kuigi kliinilised andmed näitavad, et takroliimus salvi kasutamise järgselt on süsteemne sisaldus väike, ei ole Protopy salvi kasutamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Protopy salvi manustatakse lokaalselt ja ei ole tõenäoline, et see avaldaks mingit toimet autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistel uuringutel umbes 50% patsientidest tekkis kõrvaltoimena mingit tüüpi nahaärritus. Põletustunne ja sügelus olid väga sagedased, enamasti kerged kuni mõõduka raskusega ja taandusid tavaliselt ühe nädala jooksul ravi alustamisest. Erüteem oli sage nahaärritusena esinev kõrvaltoime. Samuti täheldati sageli soojustunnet, valu, paresteesiasid ja löövet süstekohas. Sageli esines alkoholi talumatust (näoõhetus või nahaärritus pärast alkoholi manustamist). Patsiendil võib olla suurenenud risk follikuliidi, akne ja herpesviirusinfektsioonide tekkeks.

Allpool on organsüsteemide kaupa loetletud kõrvaltoimed, mille seos ravimiga on tõenäoline. Sagedusi defineeritakse järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10) ja aeg-ajalt (>1/1000, <1/100). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Põletustunne ja sügelus manustamiskohal

Sage: Soojustunne, erüteem, valu, ärritus, paresteesia ja lööve manustamiskohal

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: Herpesviirus infektsioonid (herpes simplex dermatiit [eczema herpeticum], herpes simplex [kül mavillid], Kaposi varitselliformne lööve)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Follikuliit, sügelus

Aeg-ajalt: Akne

Närvisüsteemi häired

Sage: Paresteesiad ja düsesteesiad (hüperesteesia, põletustunne)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Alkoholi talumatus (näoõhetus, naha ärritus alkoholitarbimise järgselt)

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud peale ravimi turustamist:

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Roosvistik

Turustamisjärgne kogemus: takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomulise kasvaja (sh naha ja muud tüüpi lümfoomi) ja nahavähi juhtusid (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine on lokaalse manustamise puhul ebatüüpiline.

Sissevõtmise puhul võib vajadusel kasutada üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas eluliste näitajate jälgimine ja kliinilise staatuse määramine. Arvestades salvi vehiikli iseloomu, ei ole soovitatav kutsuda esile oksendamist ega teha maoloputust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Muud dermatoloogilised ained, ATC kood: D11AX14

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Takroliimuse toimemehhanism atoopilise dermatiidi puhul ei ole täielikult selge. Täheldatud on allpool toodud toimeid, kuid nende kliiniline tähendus atoopilise dermatiidi puhul ei ole teada.

Seostudes spetsiifilise tsütoplasma immunoglobuliiniga (FKBP12), inhibeerib takroliimus T-rakkudes kaltsiumisõltuva signaaliülekanne tee, vältides nii IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide nagu GM-CSF, TNF- α ja IFN- γ transkriptsiooni ja sünteesi.

In vitro katsetes inimese normaalsest nahast isoleeritud Langerhansi rakkudega vähendas takroliimus T-rakke stimuleerivat toimet. Samuti on näidatud, et takroliimus inhibeerib põletiku mediaatorite vabanemist naha nuumrakkudest, basofiilidest ja eosinofiilidest.

Loomadel pärssis takroliimus salv põletikureaktsioone inimese atoopilisele dermatiidile sarnaste eksperimentaalsete ja spontaansete dermatiidi mudelite korral. Takroliimus salv ei vähendanud loomadel naha paksust ega põhjustanud nahaatroofiat.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel seostati takroliimuse salvi kasutamisel nahakahjustuste paranemist vähenenud Fc retseptorite ekspressiooniga Langerhansi rakkudes ja nende liigse stimuleeriva toime vähenemisega T-rakkudele. Takroliimus salv ei mõjuta inimesel kollageeni sünteesi.

Kliiniliste uuringute tulemused patsientidel

Protopy salvi efektiivsust ja ohutust hinnati enam kui 13500 patsiendil, keda raviti takroliimus salviga esimese ja teise faasi kliinilistes uuringutes. Järgnevalt on toodud peamiste uuringute andmed. Kuuekuulises mitmekesuselises topeltõpimes randomiseeritud uuringus manustati 0,1% takroliimus salvi kaks korda päevas keskmise või raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele, võrdluseks kasutati kortikosteroidide lokaalsel manustamisel baseeruvat raviskeemi (0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ning 1% hüdrokortisoonatsetaati näole ja kaelale). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus kolmekuulisele ravile, mida defineeriti kui nende patsientide osakaalu, kellel ilmnes mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) osas vähemalt 60% paranemine kolmandal kuul võrreldes algsega. Vastuse määr 0,1% takroliimust saanud rühmas (71,6%) oli oluliselt kõrgem kui lokaalsel kortikosteroidil baseeruvat ravi saavas rühmas (50,8%; $p < 0,001$; Tabel 1). Vastused kuuendal ravikuul olid võrreldavad kolmandal kuul saadud tulemustega.

Tabel 1 Efektiivsus 3 kuu järel

	Lokaalset kortikosteroidi sisaldavad raviskeemid§ (N=485)	Takroliimus 0,1% (N=487)
Vastus: $\geq 60\%$ paranemine mEASI järgi (Esmane tulemusnäitaja)§§	50,8%	71,6%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	28,5%	47,7%

§ Lokaalset kortikosteroidi sisaldav raviskeem = 0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ja 1% hüdrokortisoonatsetaati näole ja kaelale
§§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas ravirühmas sarnased. Tacroliimus ravi saavas rühmas ilmnemise sagedamini põletustunde nahal, herpes simplex, alkoholitalumatus (näoõhetus või naha tundlikkuse suurenemine alkoholi võtmise järgselt), nahakihelus, hüpersteesia, akne ja naha seeninfektsioon. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorses väärtustes ega elulistes näitajates.

Teises uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2 kuni 15 aastastel lastel kasutati raviks kaks korda päevas 0,03% takroliimus salvi, 0,1% takroliimus salvi või 1% hüdrokortisoonatsetaati salvi. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) mEASI keskmisest protsentuaalselt muutusest raviperioodi ajal võrrelduna algtasemega. Selle mitmekesuselise, topeltõpimes randomiseeritud uuringu tulemused näitasid, et 0,03% ja 0,1% takroliimus salv oli oluliselt efektiivsem ($p < 0,001$ mõlemal juhul) kui 1% hüdrokortisoonatsetaati salv (Tabel 2).

Tabel 2 Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoonatsetaati 1% (N=185)	Takroliimus 0,03% (N=189)	Takroliimus 0,1% (N=186)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (Esmane tulemusnäitaja)§	64,0%	44,8%	39,8%
Paranemine $\geq 90\%$ arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	15,7%	38,5%	48,4%

§ madalamad väärtused = suurem paranemine

Lokaalse naha põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmas suurem kui hüdrokortisooni rühmas. Sügelus vähenes ajaga takroliimuse rühmas, kuid mitte hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorses väärtustes ega elulistes näitajates.

Kolmanda mitmekeskuselise, topeltpimedana, randomiseeritud uuringu eesmärk oli hinnata 0,03% takroliimus salvi efektiivsust ja ohutust üks või kaks korda päevas manustatuna võrreldes 1% hüdrokortisoon salvi manustamisega kaks korda päevas mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga lastel. Ravi kestis kuni kolm nädalat.

Tabel 3 Efektiivsus 3 nädalal

	Hüdrokortisoon- atsetaat 1% Kaks korda päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Üks kord päevas (N=207)	Takroliimus 0,03% Kaks korda päevas (N=210)
Keskmine mEASI protsendina algtaseme keskmisest AUC-st (Esmane tulemusnäitaja)§	47,2%	70,0%	78,7%
Paranemine ≥90% arsti üldise hinnangu põhjal (Physician's Global Evaluation)	13,6%	27,8%	36,7%

§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Esmane tulemusnäitaja defineeriti kui mEASI protsentuaalne vähenemine algtasemelt ravi lõpuni. Statistiliselt oluline eelis paranemiseks oli 0,03% takroliimus salvi kasutamisel üks kord ja kaks korda päevas võrreldes hüdrokortisoonatsetaat salviga ($p < 0,001$ mõlemal juhul). 0,03% takroliimus salvi kasutamine kaks korda päevas oli efektiivsem kui üks kord päevas manustamine (Tabel 3). Lokaalne põletustunne nahal ole takroliimusega ravitud rühmas sagedasem kui hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorses väärtustes ega elulistest näitajates.

Neljandas uuringus said umbes 800 patsienti (vanuses ≥ 2 aastat) 0,1% takroliimus salvi vahelduvalt või pidevalt pikaajalises avatud uuringus kestvusega kuni neli aastat, kus 300 patsienti said ravi vähemalt kolm aastat ja 79 patsienti said ravi vähemalt 42 kuud. Lähtudes EASI skoori muutustest võrreldes algväärtustega ja haaratud kehapiindala suurusel, saadi kõigil patsientidel olenemata east atoopilise dermatiidi paranemine kõikidel järgmistel ajahetkedel. Lisaks ei tekkinud kogu kliinilise uuringu jooksul toime kadumise ilminguid. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli uuringu jätkumisel langustendentsiga kõikidel patsientidel olenemata east. Kolm kõige sagedasemat kõrvaltoimet olid gripilaadsed sümptomid (külmetus, nohu, ülemiste hingamisteede infektsioon jne), sügelus ja põletustunne nahal. Pikaajaliste uuringute käigus ei ilmnenu ühtegi varasemates lühikeses kestvusega uuringutes mitteleitud kõrvaltoimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised andmed näitavad, et pärast lokaalset manustamist on takroliimuse sisaldus süsteemses vereringes madal ja (kui see on mõõdetav) mõõduv.

Imendumine

Tervetel inimestel teostatud uurnigute andmed näitavad, et pärast ühekordset või korduvat takroliimuse lokaalset manustamist on selle süsteemne sisaldus väike või puudub üldse. Enamikul atoopilise dermatiidiga patsientidest (lapsed ja täiskasvanud), keda raviti ühekordselt või korduvalt takroliimus salviga (0,03 - 0,1%) ja imikutel alates 5 elukuust, keda raviti takroliimus salviga (0,03%), oli takroliimuse sisaldus veres $< 1,0$ ng/ml. Juhul, kui leiti veres sisaldust üle 1,0 ng/ml, oli see kiiresti mõõduv. Süsteemne toime (ekspositsioon) suureneb koos ravitava nahapiirkonna suurenemisega. Siiski väheneb imendumise ulatus ja kiirus seoses naha paranemisega. Nii täiskasvanutel kui lastel on umbes 50% nahapiinna ravi puhul Protopy salvist saadava takroliimuse süsteemne imendumine (s.o. AUC) umbes 30 korda väiksem kui suukaudse immunosupressiivse ravi korral neeru- ja maksatransplantaadiga patsientidel. Ei ole teada madalaimat plasmasisaldust, mille juures takroliimusel on veel süsteemne toime. Patsientidel, keda raviti takroliimus salviga pika aja jooksul (kuni üks aasta), ei tekkinud takroliimuse süsteemse kogunemise ilminguid.

Jaotumine

Et takroliimus salvi kasutamisel on süsteemne tase madal, ei ole takroliimuse ulatuslik seondumine plasmavalkudega (>98,8%) kliiniliselt oluline. Takroliimus toimetatakse valikuliselt nahka seejuures minimaalse diffusiooniga süsteemsesse ringesse.

Ainevahetus

Inimese nahas ei olnud takroliimuse ainevahetus jälgitav. Süsteemses ringluses olev takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP3A4 vahendusel.

Eliminatsioon

Intravenoosel manustamisel on takroliimuse kliirens madal. Organismi keskmine kogukliirens on umbes 2,25 l/h. Süsteemses ringluses oleva takroliimuse kliirens võib olla vähenenud raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid.

Salvi korduva paikse manustamise järgselt hinnati takroliimuse keskmiseks poolväärtusajaks täiskasvanutel 75 tundi ja lastel 65 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisus ja lokaalne taluvus

Takroliimus salvi või salvi vehiikli korduv lokaalne manustamine rottidele, küülikutele ja minisigadele oli seotud kergete nahamuutuste nagu erüteemi, turse ja paapulite tekkega. Takroliimuse pikaajaline lokaalne manustamine rottidele põhjustas süsteemset toksilisust sealhulgas neerude, pankrease, silmade ja närvisüsteemi häireid. Muutused olid seotud takroliimuse ulatuslikust transdermaalsest imendumisest tingitud kõrge süsteemse sisaldusega närilistel. Emastel minisigadel oli veidi väiksem kehamassi juurdekasv ainukene süsteemne toime, mida täheldati suure ravimisaldusega (3%) salvide puhul. Küülikud olid eriti tundlikud intravenoosse takroliimuse manustamise suhtes, neil leiti pöörduva loomuga kardiotoksilisi toimeid.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* katsed ei näidanud takroliimuse genotoksilisust.

Kartsinogeensus

Süsteemse kartsinogeensusu uuringutes hiirtel (18 kuud) ja rottidel (24 kuud) takroliimuse kartsinogeensusust ei ilmnenud.

24 kuud kestnud nahakartsinogeensusu uuringutes hiirtel 0,1% salviga nahatumoreid ei leitud. Samas uuringus ilmnis lümfoomi esinemissageduse suurenemine, mis oli seotud suure süsteemse imendumisega.

Fotokartsinogeensusu uuringutes kasutati takroliimus salvi koos UV kiiritusega karvkatteta albiino hiirtel. Takroliimusega ravitud loomadel vähenes oluliselt aeg nahatumori (lamerakuline kartsinoom) arenguni ja suurenes tuumorite arv. On ebaselge, kas takroliimuse toime on seotud süsteemse immunosupressiivse mõjuga või lokaalse toimega. Riski inimestele ei saa täielikult välistada, kuna lokaalse immunosupressiooni võimalus takroliimuse salvi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati embrüo ja loote toksilisust, kuid ainult annustes, mis olid olulise toksilisusega emasloomadel. Suurte subkutaansete takroliimuse annuste juurel leiti sperma funktsioonihäireid isastel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valge pehme parafiin

Vedel parafiin

Propüleenkarbonaat
Valge mesilasvaha
Kõva parafiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud tuub, mis on seestpoolt kaetud madaltiheda polüetüleenkihiga ja suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendid: 10 g, 30 g, 60 g. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 28/02/2002

Müügiloa uuendamise kuupäev: 20/11/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{PP/KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPY 0,03% SALV (10 g, 30 g, 60 g PAPPKARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,03% Salv
Takroliimusmonohüdraat

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 0,3 mg takroliimust (monohüdraadina),

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

10 g

30 g

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Välispidine

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Protopy 0.03%

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PROTOPY 0,03% SALV (10 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Protopy 0,03% Salv
Takroliimusmonohüdraat
Välispidine

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 g

6. MUU

Hoida laste eest varjatud ja kättesamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

EU/1/02/202/005

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPY 0,03% SALV (30 g, 60 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,03% Salv
Takroliimusmonohüdraat

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 0,3 mg takroliimust (monohüdraadina),

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

30 g

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Välispidine

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPY 0,1% SALV (10 g, 30 g, 60 g PAPPKARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,1% Salv
Takroliimusmonohüdraat

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 1,0 mg takroliimust (monohüdraadina),

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

10 g
30 g
60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Välispidine

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS,, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Protopy 0.1%

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PROTOPY 0,1% SALV (10 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Protopy 0,1% Salv
Takroliimusmonohüdraat
Välispidine

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 g

6. MUU

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

EU/1/02/202/006

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PROTOPY 0,1% SALV (30 g, 60 g TUUB)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Protopy 0,1% Salv
Takroliimusmonohüdraat

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g salvi sisaldab: 1,0 mg takroliimust (monohüdraadina),

3. ABIAINED

valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha, kõva parafiin.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv

30 g

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Välispidine

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Protopy 0,03% salv Takroliimusmonohüdraat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Protopy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Protopy' u kasutamist
3. Kuidas Protopy' ut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Protopy' ut säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PROTOPY JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Protopy' u toimeaine takroliimusmonohüdraat on immuunmoduleeriv aine.

Protopy 0,03% salvi kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks täiskasvanutel, kes ei reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide, ja lastel (2 aastased ja vanemad), kes ei ole reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide. Atoopilise dermatiidi puhul põhjustab naha immuunsüsteemi ülemäärane reaktsioon naha põletikku (sügelust, punetust, kuivust). Protopy salv mõjutab ebanormaalset immuunvastust ja leevendab naha põletikku ja sügelust.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PROTOPY' U KASUTAMIST

Ärge kasutage Protopy' ut

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) takroliimuse või Protopy' u mõne koostisosa või makroliidantibiootikumide (nt asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini) suhtes.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Protopy

- Protopy salvi kasutamist alla 2 aasta vanustel lastel ei ole heaks kiidetud. Seetõttu ei tohi ravimit selles vanusegrupis kasutada. Palun pidage nõu oma arstiga.
- Ei ole teada, kuidas mõjub ravi Protopy salviga lapse, eriti väikelapse arenevale immuunsüsteemile.
- Protopy salvi pikaajalise kasutamise ohutus on teadmata. Väga väikesel arvul Protopy salvi kasutanud inimestel on tekkinud pahaloolumulised kasvaja (näiteks nahavähk või lümfoom). Samas ei ole kindlaks tehtud selle seost Protopy salvi kasutamisega.
- Kui teil on infitseeritud nahakahjustusi. Ärge määrige salvi infitseeritud nahakahjustustele.
- Kui teil on maksapuudulikkus. Rääkige oma arstiga enne Protopy salvi kasutamist.
- Pidage enne Protopy salvi kasutamist nõu oma arstiga ka juhul, kui teil on mõni pahaloolumuline nahakasvaja või mistahes põhjusel tekkinud immuunsüsteemi nõrgenemine.
- Kui teil on pärilik nahabarjääri kahjustav haigus nagu näiteks Netherton' i sündroom või kui põete generaliseerunud erütrodermiat (kogu naha põletikuline punetus ja ketendus). Rääkige oma arstiga enne Protopy salvi kasutamist.

- Teavitage oma arsti sellest, kui teil esineb ravi alustamise hetkel lümfisõlmede suurenemine. Kui teil tekib lümfisõlmede suurenemine Protopy salvi kasutamise ajal, konsulteerige oma arstiga.
- Enne vaktsineerimist rääkige oma arstile, et kasutate Protopy salvi. Ravi ajal ja teatud perioodil pärast Protopy ravi ei tohi vaktsineerida. Nõrgestatud elusvaktsiinide (nt leetrite, mumps, punetiste või suukaudse poliomüeliidi vaktsiini) puhul on ooteaeg 28 päeva, inaktiveeritud vaktsiinide puhul (nt teetanuse, difteeria, läkakõha või gripivaktsiini) puhul 14 päeva.
- Vältige naha pikka eksponeeritust päikesekiirgusele ja kunstlikule päikesevalgusele nagu näiteks solaarium. Kui viibite pärast Protopy salvi manustamist väljas, siis tuleks kasutada päikesekaitsevahendeid ja kanda vabalt istuvaid riideid, mis kaitsevad päikesevalguse eest. Küsige oma arstilt lisaks soovitusi asjakohaste päikesekaitse meetodite kohta. Kui teile määratakse valgusteraapia, informeerige oma arsti, et te kasutate Protopy salvi, sest valgusteraapia ja Protopy salvi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
- Vältige kokkupuudet silmade ja limaskestadega (nina ja suu sisemus).

Kasutamine koos teiste ravimitega ja kosmeetikaga

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Protopy ravi ajal võite kasutada niisutavaid kreeme ja losjoone, kuid neid ei tohiks manustada kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopy salvi manustamisest.

Protopy salvi kasutamist samaaegselt teiste nahal kasutatavate ravimitega või suukaudsete kortikosteroididega (näit. kortisoon) või immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega ei ole uuritud.

Enne vaktsinatsiooni rääkige oma arstile, et kasutate Protopy salvi (vt lõik “Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Protopy”).

Protopy’u kasutamine koos toidu ja joogiga

Protopy salvi kasutamise ajal võib alkoholi joomine põhjustada naha või näo õhetust, punetust ja kuumustunnet.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Protopy salvi raseduse või imetamise ajal. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

3. KUIDAS PROTOPY’UT KASUTADA

Kasutage Protopy’ut alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Määrige Protopy salvi õhukese kihina kahjustatud nahapiirkondadele.

Protopy salvi võib kasutada enamikes kehapiirkondades, kaasa arvatud nägu, kael ja küünarliigsete ja põlvede painutuspiirkonnad.

Vältige salvi kasutamist nina ja suu sees või silmades. Kui salv satub mõnda nendest kohtadest, tuleb see põhjalikult maha pühkida ja/või veega maha loputada.

Ärge katke ravitavat nahapiirkonda sidemete või mähistega.

Pärast Protopy salvi manustamist peske käed, kui ei ole vajalik ka nende ravi.

Kui te manustate Protopy salvi pärast vannis või dušši all käimist veenduge, et nahk oleks täiesti kuiv.

Lapsed (2 aastased ja vanemad)

Manustage Protopy salvi kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul, kuni kolm nädalat. Edaspidi tuleks salvi kasutada üks kord päevas igas haigestunud nahapiirkonnas kuni ekseemi kadumiseni.

Täiskasvanud (16 aastased ja vanemad)

Täiskasvanutele on saadaval kaks erineva tugevusega Protopy preparaati (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv). Teie arst otsustab, milline tugevus on teile parim. Tavaliselt alustatakse ravi Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul kuni kolm nädalat, kuni ekseemi on kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti alustada ravi Protopy 0,1% salviga. Sõltuvalt teie ekseemi vastusest otsustab teie arst, kas on võimalik vähendada manustamise sagedust või kasutada nõrgemat Protopy 0,03% salvi.

Ravige igat haigestunud nahapiirkonda kuni ekseem on kadunud. Paranemine ilmneb tavaliselt nädala jooksul. Kui paranemise märke ei ole kahe nädalase ravi järel, pöörduge oma arsti poole teiste ravivõimaluste arutamiseks. Sümptomid taastekkimisel võib Protopy ravi korrata.

Kui te neelate salvi kogemata alla

Kui te neelate salvi kogemata alla, pöörduge nii ruttu kui võimalik oma arsti poole. Ärge püüdke kutsude esile oksendamist.

Kui te unustate Protopy'ut kasutada

Kui te unustate salvi õigel ajal manustamata, tehke seda kohe kui see teile meenub ja siis jätkake nagu varem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Protopy põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Umbes pooltel Protopy salvi kasutataval patsientidel ilmnevad manustamiskohal mingit tüüpi nahaärrituse nähud. Väga sageli (>10%) esineb põletustunnet ja sügelust. Need sümptomid on tavaliselt kerge kuni mõõduka iseloomuga ja üldiselt mööduvad iseenesest ühe nädala jooksul Protopy salvi kasutamise jätkamisel. Teised sageli (>1%) tekkivad kõrvaltoimed on nahapunetus, soojustunne, valu, suurenenud nahatundlikkus (eriti kuumale ja külmale), torkimistunne nahal, lööve, follikuliit (põletikulised või infitseerunud karvafollikulid) ja herpesviirus infektsioonid (nt külmavillid ja huuleherpes, generaliseerunud herpes simplex infektsioonid). Alkoholi joomise järgselt tekib sageli näoõhetus ja naha ärritus. Aeg-ajalt võib kõrvaltoimena tekkida akne. On esinenud roosvistrik ja roosvistikusarnase nahapõletiku juhte.

Ravimi müügiletulekust saadik on väga väikesel arvul Protopy salvi kasutanud inimestest tekkinud pahaloomuline kasvaja (näiteks nahavähk või lümfoom). Samas ei ole olemasolevate andmete põhjal kindlaks tehtud ega välistatud selle seost Protopy salvi kasutamisega.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS PROTOPY'UT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Protopy'ut pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast "Kõlblik kuni:". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

6. LISAINFO

Mida Protopy sisaldab

- Toimeaine on takroliimusmonohüdraat.
- Üks gramm Protopy 0,03% salvi sisaldab 0,3 mg takroliimust (takroliimusmonohüdraadina).
- Abiained on valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha ja kõva parafiin.

Kuidas Protopy välja näeb ja pakendi sisu

Protopy on valge kuni kergelt kollakas salv. See on müügil tuubides, mis sisaldavad 10, 30 või 60 grammi salvi. Kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil. Protopy on saadaval kahes tugevuses (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv).

Müügiloa hoidja: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Saksamaa.

Tootja: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Iirimaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 Юръл Б.В./EBAГ
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

Österreich

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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Astellas Pharma International
Detalii de contact pentru România
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

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

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Protopy 0,1% salv Takroliimusmonohüdraat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Protopy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Protopy' u kasutamist
3. Kuidas Protopy' ut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Protopy' ut säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PROTOPY JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Protopy' u toimeaine takroliimusmonohüdraat on immuunmoduleeriv aine.

Protopy 0,1% salvi kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks täiskasvanutel, kes ei reageerinud piisavalt või ei talu tavapärast ravi, näiteks paikseid kortikosteroide. Atoopilise dermatiidi puhul põhjustab naha immuunsüsteemi ülemäärane reaktsioon naha põletikku (sügelust, punetust, kuivust). Protopy salv mõjutab ebanormaalset immuunvastust ja leevendab naha põletikku ja sügelust.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PROTOPY' U KASUTAMIST

Ärge kasutage Protopy' ut

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) takroliimuse või Protopy' u mõne koostisosa või makroliidantibiootikumide (nt asitromütsiini, klaritromütsiini, erütromütsiini) suhtes.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Protopy

- Protopy salvi kasutamist alla 2 aasta vanustel lastel ei ole heaks kiidetud. Seetõttu ei tohi ravimit selles vanusegrupis kasutada. Palun pidage nõu oma arstiga.
- Protopy salvi pikaajalise kasutamise ohutus on teadmata. Väga väikesel arvul Protopy salvi kasutanud inimestel on tekkinud pahaloolumulised kasvaja (näiteks nahavähk või lümfoom). Samas ei ole kindlaks tehtud selle seost Protopy salvi kasutamisega.
- Kui teil on infitseeeritud nahakahjustusi. Ärge määrige salvi infitseeeritud nahakahjustustele.
- Kui teil on maksapuudulikkus. Rääkige oma arstiga enne Protopy salvi kasutamist.
- Pidage enne Protopy salvi kasutamist nõu oma arstiga ka juhul, kui teil on mõni pahaloolumuline nahakasvaja või mistahes põhjusel tekkinud immuunsüsteemi nõrgenemine.
- Kui teil on pärilik nahabarjääri kahjustav haigus nagu näiteks Netherton' i sündroom või kui põete generaliseerunud erütrodermiat (kogu naha põletikuline punetus ja ketendus). Rääkige oma arstiga enne Protopy salvi kasutamist.
- Teavitage oma arsti sellest, kui teil esineb ravi alustamise hetkel lümfisõlmede suurenemine. Kui teil tekib lümfisõlmede suurenemine Protopy salvi kasutamise ajal, konsulteerige oma arstiga.

- Enne vaktsineerimist rääkige oma arstile, et kasutate Protopy salvi. Ravi ajal ja teatud perioodil pärast Protopy ravi ei tohi vaktsineerida. Nõrgestatud elusvaktsiinide (nt leetrite, mumpsi, punetiste või suukaudse poliomüeliidi vaktsiini) puhul on ooteaeg 28 päeva, inaktiveeritud vaktsiinide puhul (nt teetanuse, difteeria, läkakõha või gripivaktsiini) puhul 14 päeva.
- Vältige naha pikka eksponeeritust päikesekiirgusele ja kunstlikule päikesevalgusele nagu näiteks solaarium. Kui viibite pärast Protopy salvi manustamist väljas, siis tuleks kasutada päikesekaitsevahendeid ja kanda vabalt istuvaid riideid, mis kaitsevad päikesevalguse eest. Küsige oma arstilt lisaks soovitusi asjakohaste päikesekaitse meetodite kohta. Kui teile määratakse valgusteraapia, informeerige oma arsti, et te kasutate Protopy salvi, sest valgusteraapia ja Protopy salvi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
- Vältige kokkupuudet silmade ja limaskestadega (nina ja suu sisemus).

Kasutamine koos teiste ravimitega ja kosmeetikaga

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Protopy ravi ajal võite kasutada niisutavaid kreeme ja losjoone, kuid neid ei tohiks manustada kahe tunni jooksul enne ega pärast Protopy salvi manustamisest.

Protopy salvi kasutamist samaaegselt teiste nahal kasutatavate ravimitega või suukaudsete kortikosteroididega (näit. kortisoon) või immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega ei ole uuritud.

Enne vaktsinatsiooni rääkige oma arstile, et kasutate Protopy salvi (vt loik “Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Protopy”).

Protopy’u kasutamine koos toidu ja joogiga

Protopy salvi kasutamise ajal võib alkoholi joomine põhjustada naha või näo õhetust, punetust ja kuumustunnet.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Protopy salvi raseduse või imetamise ajal. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

3. KUIDAS PROTOPY’UT KASUTADA

Kasutage Protopy’ut alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud.. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Määrige Protopy salvi õhukese kihina kahjustatud nahapiirkondadele.

Protopy salvi võib kasutada enamikes kehapiirkondades, kaasa arvatud nägu, kael ja küünarliigsete ja põlvede painutuspiirkonnad.

Vältige salvi kasutamist nina ja suu sees või silmades. Kui salv satub mõnda nendest kohtadest, tuleb see põhjalikult maha pühkida ja/või veega maha loputada.

Ärge katke ravitavat nahapiirkonda sidemete või mähistega.

Pärast Protopy salvi manustamist peske käed, kui ei ole vajalik ka nende ravi.

Kui te manustate Protopy salvi pärast vannis või dušši all käimist veenduge, et nahk oleks täiesti kuiv.

Täiskasvanud patsientidele (16 aastased ja vanemad) on saadaval kaks erineva tugevusega Protopy preparaati (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv). Teie arst otsustab, milline tugevus on teile parim. Tavaliselt alustatakse ravi Protopy 0,1% salviga kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul kuni kolm nädalat, kuni ekseemi on kadumiseni. Kui sümptomid tekivad taas, tuleks uuesti

alustada ravi Protopy 0,1% salviga. Sõltuvalt teie ekseemi vastusest otsustab teie arst, kas on võimalik vähendada manustamise sagedust või kasutada nõrgemat Protopy 0,03% salvi.

Ravige igat haigestunud nahapiirkonda kuni ekseem on kadunud. Paranemine ilmneb tavaliselt nädala jooksul. Kui paranemise märke ei ole kahe nädalase ravi järel, pöörduge oma arsti poole teiste ravivõimaluste arutamiseks. Sümptomid taastekkimisel võib Protopy ravi korrata.

Kui te neelate salvi kogemata alla

Kui te neelate salvi kogemata alla, pöörduge nii ruttu kui võimalik oma arsti poole. Ärge püüdke kutsude esile oksendamist.

Kui te unustate Protopy'ut kasutada

Kui te unustate salvi õigel ajal manustamata, tehke seda kohe kui see teile meenub ja siis jätkake nagu varem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Protopy põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Umbes pooltel Protopy salvi kasutataval patsientidel ilmnevad manustamiskohal mingit tüüpi nahaärrituse nähud. Väga sageli (>10%) esineb põletustunnet ja sügelust. Need sümptomid on tavaliselt kerge kuni mõõduka iseloomuga ja üldiselt mööduvad iseenesest ühe nädala jooksul Protopy salvi kasutamise jätkamisel. Teised sageli (>1%) tekkivad kõrvaltoimed on nahapunetus, soojustunne, valu, suurenenud nahatundlikkus (eriti kuumale ja külmale), torkimistunne nahal, lööve, follikuliit (põletikulised või infitseerunud karvafollikulid) ja herpesviirus infektsioonid (nt külmavillid ja huuleherpes, generaliseerunud herpes simplex infektsioonid). Alkoholi joomise järgselt tekib sageli näoõhetus ja naha ärritus. Aeg-ajalt võib kõrvaltoimena tekkida akne. On esinenud roosvistrik ja roosvistikusarnase nahapõletiku juhte.

Ravimi müügile tulekust saadik on väga väikesel arvil Protopy salvi kasutanud inimestest tekkinud pahalooline kasvaja (näiteks nahavähk või lümfoom). Samas ei ole olemasolevate andmete põhjal kindlaks tehtud ega välistatud selle seost Protopy salvi kasutamiselega.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS PROTOPY'UT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Protopy'ut pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast "Kõlblik kuni:". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Protopy sisaldab

- Toimeaine on takroliimusmonohüdraat.
- Üks gramm Protopy 0,1% salvi sisaldab 1,0 mg takroliimust (takroliimusmonohüdraadina).
- Abiained on valge pehme parafiin, vedel parafiin, propüleenkarbonaat, valge mesilasvaha ja kõva parafiin.

Kuidas Protopy välja näeb ja pakendi sisu

Protopy on valge kuni kergelt kollakas salv. See on müügil tuubides, mis sisaldavad 10, 30 või 60 grammi salvi. Kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil. Protopy on saadaval kahes tugevuses (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% salv).

Müügiloa hoidja: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Saksamaa.

Tootja: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Iirimaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Астелас Фарма Юрџп Б.В./EBAГ
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

Österreich

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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Astellas Pharma International
Detalii de contact pentru România
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

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

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud