

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,03 % voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Protopic 0,03 % voidetta sisältää 0,3 mg takrolimuusia takrolimuusimonohydraattina (0,03 %).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Butyylihydroksitolueeni (E321) 15 mikrog/g voide.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Protopic 0,03 % voide on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja 2-vuotiaiden tai sitä vanhempien lasten hoitoon.

Pahenemisvaiheiden hoito

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, eivät sovi.

Lapset (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon lapsille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista, kuten paikallisesti käytettävistä kortikosteroideista.

Ylläpitohoito

Kohtalaisen vaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoito ihottuman pahenemisvaiheiden estämiseksi ja oireettomien aikojen pidentämiseksi potilailla, joiden ihottuma uusiutuu erittäin tihein välein (eli vähintään 4 kertaa vuodessa) ja jotka ovat saaneet vasteen enintään 6 viikon pituisen ylläpitohoidon aikana, kun takrolimuusihoitoa käytettiin kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita).

4.2 Annostus ja antotapa

Protopic-hoidon saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Protopic voidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voiteet.

Annostus

Pahenemisvaiheiden hoito

Protopic voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa hoidossa ja jaksottaisessa pitkäaikaishoidossa. Hoitoa ei pidä käyttää jatkuvasti.

Protopic-hoito aloitetaan heti, kun oireita ja merkkejä alkaa esiintyä. Kutakin ihoaluetta hoidetaan Protopicilla, kunnes iho on parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita. Tämän jälkeen potilas voi siirtyä ylläpitohoitoon (ks. alla). Hoito tulee aloittaa uudelleen heti, kun ensimmäisiä merkkejä oireiden uusiutumisesta havaitaan.

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Hoito tulee aloittaa Protopic 0,1 % voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä, ja hoitoa jatketaan, kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen hoito Protopic 0,1 % voiteella kahdesti päivässä. Kliinisen tilan salliessa on pyrittävä harventamaan hoitokertoja tai käyttämään miedompaa Protopic 0,03 % voidetta.

Yleensä paranemista voidaan havaita viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Vanhuksset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että annosmuutokset olisivat tarpeen.

Pediatriset potilaat

Lasten (ikä vähintään 2 vuotta) tulee käyttää miedompaa Protopic 0,03 % voidetta. Hoito aloitetaan käyttämällä voidetta kahdesti päivässä enintään kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen voidetta käytetään vain kerran päivässä, kunnes ihottuma on parantunut (ks. kohta 4.4).

Protopic voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoito sopii potilaille, jotka saavat vasteen enintään 6 viikkoa kestäneen hoidon aikana, kun takrolimuusivoidetta käytetään kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita).

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Aikuispotilaiden tulee käyttää Protopic 0,1 % voidetta.

Protopic voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Protopic voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, lääkärin tulee arvioida potilaan vointi ja päättää, jatketaanko ylläpitohoitoa edelleen, vaikka yli 12 kuukautta kestävä ylläpitoehdoin turvallisuudesta ei ole tietoja.

Jos ihottuma pahenee, voidetta tulee käyttää jälleen kahdesti päivässä (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Vanhuksset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Pediatriset potilaat

Lasten (ikä vähintään 2 vuotta) tulee käyttää miedompaa Protopic 0,03 % voidetta.

Protopic voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Protopic voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, tulee arvioida lapsen vointi ja keskeyttää hoito jatkohoidon tarpeellisuuden ja taudin kulun arviointia varten.

Protopic voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Antotapa

Protopic voidetta levitetään ohuelti ihoalueelle, jolla on ihottumaa tai jolla ihottumaa yleensä esiintyy. Protopic voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvot, kaula ja taiteet, mutta ei limakalvoille. Protopic voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla, koska tällaista käyttötapaa ei ole tutkittu potilailla (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, yleisesti makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Protopic voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultraviolettivalon (UV) käyttöä sekä psoralenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuojavoiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatetuksella. Protopic voidetta ei pidä levittää leesiöihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja. Lääkärin tulee tutkia kaikki hoidetulla ihoalueella ilmenevät muutokset aikaisempaan ihottumaan verrattuna.

Takrolimuusivoiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on heikentynyt ihon läpäisyesteen toiminta, kuten Nethertonin oireyhtymä, lamellaarinen iktyoosi, yleistynyt erythrodermia, pyoderma gangraenosum tai ihonsiirron hyljintäreaktio (GVHD). Nämä ihosairaudet voivat lisätä takrolimuusin imeytymistä. Markkinoille tulon jälkeen, näiden sairauksien yhteydessä on raportoitu kohonneista takrolimuusin tasoista veressä. Protopicia ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuustila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Protopicia käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2). Potilaita, erityisesti lapsia, on arvioitava jatkuvasti Protopic-hoidon aikana hoitovasteen ja hoidon jatkamisen tarpeen toteamiseksi. 12 kuukauden jälkeen tähän arviointiin tulee lapsilla sisältyä Protopic-hoidon keskeyttäminen (ks. kohta 4.2). Protopic-voiteen vaikutusta alle 2-vuotiaiden lasten immuunijärjestelmän kehittymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 4.1).

Protopic sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Annettaessa elinsiirtopotilaille systeemisesti sekä pitkäaikaista voimakasta immunosuppressiohoitoa että kalsineuriinin estäjiä lymfooma- ja ihon maligniteettiriskin on todettu lisääntyneen. Protopicia saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia, ja paikallisen immunosuppression merkitystä ei tunneta.

Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Protopic voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon potilaan kliinisestä tilasta (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8 %) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektoihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottilhoidolla. Hoidon alussa todettava imusolmukesairaus tulee tutkia ja sitä tulee tarkkailla. Jos imusolmukesairauksia esiintyy, on niiden etiologia selvitettävä. Etiologian ollessa epäselvä tai mononukleosin yhteydessä, on harkittava Protopic-hoidon keskeyttämistä. Potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus hoidon aikana, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu.

Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille. Protopic voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Protopic voiteella, tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Protopic-hoitoon liittyy lisääntynyt follikuliitti- ja herpes virus -infektion riski (herpes simplex

ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio) (ks. kohta 4.8). Jos näitä infektiota ilmenee, tulee arvioida Protopicin käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde.

Perusvoiteita ei saa käyttää samalle alueelle kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Protopic voiteen laittamista. Muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Systeemisten steroidien tai immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä pois.

Protopic voiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella.

Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä kätensä voiteen laittamisen jälkeen, ellei käsiä ole tarkoitus hoitaa.

Takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa ja vaikka pitoisuus veressä on paikallishoidon jälkeen matala, voidetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Protopic-voide sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktiota (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloidu ihmisen iholla, voidaan olettaa, että merkittäviä takrolimuusin metaboliaan vaikuttavia perkutaaneja interaktioita ei ole.

Systeemisesti käytettävä takrolimuusi metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) entsyymien vaikutuksesta. Paikallisesti annosteltavan takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä (< 1,0 ng/ml) ja on epätodennäköistä, että samanaikaisesti annettavilla aineilla, joiden tiedetään olevan CYP3A4-inhibiittoreita, olisi vaikutusta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois ja siksi on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan systeemisesti aineita, joiden tiedetään olevan CYP3A4 inhibiittoreita (esim. erytromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja diltiatseemi) potilaille, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

Pediatriset potilaat

2–11-vuotiaille lapsille tehdyssä interaktiotutkimuksessa selvitettiin seroryhmä C:n *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan kehitetyn proteiinin konjugaattirokotteen käyttöä. Tutkimuksessa ei todettu vaikutusta rokotteen välittömään vasteeseen, immunologisen muistin kehittymiseen eikä vasta-aine- tai soluvälitteiseen immunitettiin (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Protopic voidetta ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ihmisistä saadut tiedot osoittavat, että systeemisesti käytetty takrolimuusi erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikka kliiniset tiedot osoittavat, että takrolimuusivoiteen systeeminen vaikutus on vähäistä, takrolimuusivoidetta käytettäessä ei suositella rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Fertiliteettitietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Protopic voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 50 % potilaista on kokenut haittavaikutuksena jonkin tyyppistä ihoärsytystä hoitoalueella. Polttava tunne ja kutina olivat erittäin yleisiä. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja helpottuivat viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Punoitus oli yleinen ihoärsytykseen liittyvä haittavaikutus. Yleisesti havaittiin myös kuumotusta, kipua, parestesiaa ja ihottumaa annostuspaikassa. Alkoholi-intoleranssi (kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen) oli tavallinen. Potilaiden riski saada follikuliitti, akne ja herpes virus -infektioita voi lisääntyä.

Alla on listattu systeemisen elinluokituksen mukaisesti haittavaikutukset, joiden voidaan epäillä liittyvän hoitoon. Esiintymistiheys on jaoteltu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Systeeminen elinluokitus	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		Paikallinen ihotulehdus erityisestä etiologiasta riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: Herpes ekseema, Follikuliitti, Herpes simplex, Herpes simplex -viruksen aiheuttama infektio, Kaposin variselliforminen eruptio*		Silmän herpesinfektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholiuoman nauttimisen jälkeen)		
Hermosto		Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)		
Iho ja ihonalainen kudokset		Kutina	Akne*	Ruusufinni* Lentigo*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan polttelu, Annostuspaikan kutina	Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma		Annostuspaikan turvotus*
Tutkimukset				Kohonnut lääkkeen taso* (ks. kohta 4.4)

* Haittavaikutuksia on raportoitu käytössä, markkinoille tulon jälkeen

Ylläpitohoito

Kun (kahdesti viikossa annosteltavaa) ylläpitohoitoa tutkittiin aikuisilla ja lapsilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, seuraavia haittavaikutuksia havaittiin esiintyvän useammin kuin verrokkiryhmässä: hoidettavan alueen märkärupi (7,7 % lapsilla) ja hoidettavan alueen infektiot (6,4 % lapsilla ja 6,3 % aikuisilla).

Pediatriset potilaat

Lapsilla raportoitujen haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste ovat samanlaiset kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

Jos valmistetta nautitaan, voivat yleiset tukitoimenpiteet olla paikallaan. Näihin kuuluvat vitaalitoimintojen seuraaminen ja kliinisen statuksen havainnoiminen. Oksettamista tai vatsahuuhtelua ei suositella voidepohjan ominaisuuksien vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja, ATC-koodi: D11AH01

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutusmekanismia atooppisessa ihottumassa ei täysin ymmärretä. Vaikka seuraavia havaintoja on tehty, ei näiden havaintojen kliinistä merkitystä atooppisessa ihottumassa tiedetä. Sitoutumalla erityiseen sytoplasmian immunofiiliin (FKBP12) takrolimuusi inhiboi kalsiumista riippuvia T-solu-singaalien välittämistä, jolloin transkriptio estyy ja, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja muiden sytokiiniinien, kuten GM-CSF, TNF- α ja INF- γ , synteesi estyy.

In vitro takrolimuusi vähentää T-soluihin kohdistuvaa stimulatorista aktiivisuutta normaali ihosta erillään olevissa Langerhansin soluissa. Takrolimuusin on myös osoitettu inhiboivan inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista ihon syöttösoluista, basofiileista ja eosinofiileista.

Eläimillä takrolimuusivoide helpottaa kokeellisia ja spontaaneja tulehdusreaktiomalleja, jotka vastaavat ihmisen atooppista ihottumaa. Takrolimuusivoide ei ohentanut eläinten ihoa eikä aiheuttanut ihon atrofiaa.

Atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla iholeesioiden paraneminen takrolimuusivoide hoidon aikana liittyi Fc-reseptorien vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Protocinin teho ja turvallisuus on arvioitu yli 18 500 takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasiin I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään kuuden merkittävimmän tutkimuksen tulokset.

Kuuden kuukauden randomisoidussa kaksoissokko-, monikeskustutkimuksessa annosteltiin 0,1 % takrolimuusivoidetta kaksi kertaa päivässä aikuisille, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoitoa verrattiin paikalliseen kortikosteroidihoitoon (0,1 % hydrokortisonibutyaatti vartalolle ja raajoille, 1 % hydrokortisoniasetaatti kasvoille ja kaulaan). Ensisijainen päätepiste oli vasteen suuruus kolmantena kuukautena. Vaste määritettiin niiden potilaiden määränä, joilla paranemista tapahtui vähintään 60 % mEASI:ssa (modifioitu ihottuma-alue ja vaikeusasteindeksi) lähtötason ja kolmen kuukauden välillä. Vaste 0,1 % takrolimuusiryhmässä (71,6 %) oli merkittävästi suurempi kuin paikallista kortikosteroidihoitoa saaneessa ryhmässä (50,8 %; $p < 0,001$; Taulukko 1). Kuuden kuukauden kuluttua saatu vaste oli verrattavissa kolmen kuukauden tuloksiin.

Taulukko 1: Teho kolmantena kuukautena

	Paikallinen kortikosteroidihoito§ (N=485)	Takrolimuusi 0,1 % (N=487)
Vaste \geq 60 % paraneminen mEASI:ssa (ensisijainen päätepiste)§§	50,8 %	71,6 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkärin yleisarvio	28,5 %	47,7 %

§ Paikallinen kortikosteroidihoito = vartalolle ja raajoille 0,1 % hydrokortisonibutyaatti, kasvoille ja kaulalle 1 % hydrokortisoniasetaatti

§§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Useimpien hättävien vaikutusten esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa hoitoryhmissä. Ihon polttelua, herpes simplexä, alkoholi-intoleranssia (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholi- ja lääkejuoman nauttimisen jälkeen), ihon pistelyä, liihakätkäntöisyyttä, aknea ja sienihottumaa ilmeni useammin takrolimuusihoidoryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Toisessa tutkimuksessa 2–15-vuotiaat lapset, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma, saivat kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan 0,03 % takrolimuusivoidetta, 0,1 % takrolimuusivoidetta tai 1 % hydrokortisoniasetaattivoitetta. Ensisijainen päätepiste oli mEASI:n AUC (area under the curve) prosentteina perustason keskiarvosta hoitajakson aikana. Tämän randomisoidun kaksoissokko-, monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että 0,03 % ja 0,1 % takrolimuusivoiteet olivat merkittävästi tehokkaampia ($p < 0,001$, molemmilla) kuin 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (Taulukko 2).

Taulukko 2: Teho kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % (N=185)	Takrolimuusi 0,03 % (N=189)	Takrolimuusi 0,1 % (N=186)
Mediaani mEASI prosentteina perustason AUC:n keskiarvosta (ensisijainen päätepiste)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkärin yleisarvio	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Alhaisempi arvo = suurempi paraneminen

Paikallista ihon polttelua oli enemmän takrolimuusihoidoryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Kutina väheni ajan kuluessa takrolimuusiryhmässä, mutta ei hydrokortisoniryhmässä.

Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Kolmannessa randomisoidussa monikeskus-, kaksoissokkotutkimuksessa oli tarkoituksena arvioida kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä annosteltavan 0,03 % takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen. Tutkimus tehtiin lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kolme viikkoa.

Taulukko 3: Teho kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % kaksi kertaa päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kerran päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kaksi kertaa päivässä (N=210)
Mediaani mEASI:n prosentuaalinen pieneneminen (ensisijainen päätepiste)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Paraneminen ≥ 90 %, lääkärin yleisarvio	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Ensisijainen päätepiste määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienenemisenä perustasolta hoidon loppuun. Tilastollisesti merkittävästi parempi paraneminen osoitettiin kerran tai kahdesti päivässä annosteltavalla 0,03 % takrolimuusivoiteella verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan hydrokortisoniasetaattivoiteeseen ($p < 0,001$, molemmissa). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03 % takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Samanlainen kliinisesti merkittävä paraneminen oli nähtävissä ensisijaisessa pääteasteissa, joka määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienenemisenä perustasolta hoidon loppuun. Paikallinen ihon polttelu oli voimakkaampaa takrolimuusivoideryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Neljännessä tutkimuksessa noin 800 potilasta (2-vuotiaita ja sitä vanhempia) saivat 0,1 % takrolimuusivoidetta jaksottaisesti tai jatkuvasti avoimessa, pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa neljän vuoden ajan, 300 potilasta saivat hoitoa vähintään kolme vuotta ja 79 potilasta vähintään 42 kuukautta. Perustasolta tapahtuviin muutoksiin EASI:ssa ja kehon ihottuma-alueilla perustuen havaittiin atooppisen ihottuman paranemista iästä riippumatta kaikissa myöhemmissä ajankohdissa. Lisäksi kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu todisteita tehon heikkenemisestä. Yleisesti haittavaikutuksilla oli taipumusta vähentyä hoidon kestäessä kaikilla potilailla iästä riippumatta. Kolme tavallisimmin havaittua haittavaikutusta olivat flunssan kaltaiset oireet (vilustuminen, nuha, influenssa, ylemmät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

Takrolimuusivoiteen käytön turvallisuutta ja tehoa lievän, keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman ylläpito-hoidossa arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joihin osallistui 524 potilasta. Toiseen tutkimukseen otettiin aikuispotilaita (≥ 16 vuotta) ja toiseen lapsipotilaita (2–15 vuotta). Molemmissa tutkimuksissa potilaat, joiden sairaus oli aktiivinen, otettiin avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana ihottuma-alueita hoidettiin takrolimuusivoiteella kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes ihon paranemisen pistemäärä saavutti ennalta määrätyn raja-arvon (tutkijan yleisarvio ≤ 2 eli iho oli parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita). Tämän jälkeen potilaat siirrettiin kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun vaiheeseen enintään 12 kk ajaksi. Heidät satunnaistettiin käyttämään joko takrolimuusivoidetta (0,1 % aikuisilla ja 0,03 % lapsilla) tai vehikkeliä kerran vuorokaudessa kahdesti viikossa, maanantaisin ja torstaisin. Jos ihottuma uusiutui, potilaat saivat avoimena hoitona takrolimuusivoidetta kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes tutkijan

yleisarviopisteet palasivat ≤ 2 pisteen tasolle.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden kaksoissokkoutetun, kontrolloidun hoitovaiheen aikana esiintyneiden ihottuman pahenemisvaiheiden määrä, joiden aikana tarvittiin "runsasta hoitoa" (määritelmä: ihottuman pahenemisvaihe, jonka yhteydessä tutkijan yleisarviopisteet olivat 3–5 [keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea ihottuma] uusiutumisen ensimmäisenä päivänä ja joka vaati yli 7 päivää kestänyttä hoitoa). Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että takrolimuusivoiteen käyttö kahdesti viikossa paransi sekä ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtumien tuloksia 12 kk aikana yhdistetyssä potilaspopulaatiossa, johon kuului lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita. Erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä, kun tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä tarkasteltiin yhdistettyä populaatiota, johon kuului vain keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita (Taulukko 4). Tutkimuksissa ei havaittu mitään haittatapahtumia, joita ei olisi ilmoitettu jo aiemmin.

Taulukko 4: Teho (keskivaikeaa tai vaikeaa ihottumaa sairastavien osapopulaatio)

	Aikuiset, ≥ 16 v		Lapset, 2–15 v	
	Takrolimuusi 0,1 % kahdesti viikossa (N=80)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=73)	Takrolimuusi 0,03 % kahdesti viikossa (N=78)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=75)
Runsasta hoitoa vaatineiden pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei runsasta hoitoa vaatinutta pahenemisvaihetta, %)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta, joka vaati runsasta hoitoa	142 vrk	15 vrk	217 vrk	36 vrk
Pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei lainkaan pahenemisvaihetta, %)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta	123 vrk	14 vrk	146 vrk	17 vrk
Pahenemisvaiheiden hoitopäivien prosenttiosuuden keskiarvo (keskihajonta)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat: $p < 0,001$ takrolimuusivoiteen eduksi (0,1 % voide aikuisilla ja 0,03 % voide lapsilla)

Seitsemän kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa ja randomisoidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa arvioitiin rokotuksella saatavaa immuunivastetta pediatriisilla potilailla (ikä 2–11 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Toisessa haarassa potilaita hoidettiin Protopic 0,03 % voiteella (n=121) kahdesti päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes ihottuma parani. Vertailuhaarassa potilaat saivat 1-prosenttista hydrokortisoniasetaattivoitetta päähän ja kaulaan sekä 0,1-prosenttista hydrokortisonibutyaattivoitetta vartaloon ja raajoihin (n=111) kahdesti päivässä kahden viikon ajan ja sen jälkeen hydrokortisoniasetaattivoitetta kahdesti päivässä kaikille alueille, joilla ihottumaa esiintyi. Tänä aikana kaikki potilaat ja verrokkit (n=44) saivat proteiinikonjugaattia sisältäneen perus- ja tehosterokotteen *Neisseria meningitidis* seroryhmää C vastaan.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rokotteella saavutettujen vasteiden osuus, joka määriteltiin seuraavasti: niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden seerumin bakteerivasta-ainetitteri oli vähintään 8 viikon 5 käynnillä. Viikon 5 vasteiden analyysien tulokset vastasivat toisiaan eri hoitoryhmissä (hydrokortisoni 98,3 %, takrolimuusivoide 95,4 %; 7–11-vuotiaat: 100 % kummassakin haarassa). Verrokkiryhmän tulokset olivat samankaltaiset. Vaikutusta rokotteen ensivasteeseen ei todettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeemiset pitoisuudet paikallisen annostelun jälkeen ovat alhaisia ja mitattavissa olevat pitoisuudet ohimeneviä.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset kerta-annoksella tai toistuvan annostelun tutkimukset takrolimuusivoiteella ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeeminen altistus on vähäistä tai sitä ei tapahdu lainkaan.

Pienimmät kohdepitoisuudet systeemisen immunosuppression saavuttamiseksi suun kautta otettavalla takrolimuusilla ovat elinsiirtopotilailla 5–20 ng/ml. Useimmilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla (aikuisia ja lapsia), joita hoidettiin kerta-annoksella tai toistuvasti annostellulla takrolimuusivoiteella (0,03 - 0,1 %), ja yli 5-kuukautisilla lapsilla, joita hoidettiin takrolimuusivoiteella (0,03 %), olivat veripitoisuudet < 1,0 ng/ml. Havaitut 1,0 ng/ml ylittävän veripitoisuudet alenivat nopeasti. Systeeminen altistus lisääntyy hoidettavan alueen suurentuessa. Kuitenkin ihon parantuessa paikallisesti annostellusta takrolimuusista imeytynyt määrä ja imeytymisnopeus molemmat pienenevät. Aikuisilla ja lapsilla, joilla hoidettava ihoala on keskimäärin 50 %, on Protopic voiteesta peräisin olevan takrolimuusin systeeminen altistus (esim. AUC) noin 30 kertaa pienempi kuin munuais- ja maksasiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia annoksia suun kautta. Alhaisinta takrolimuusin veripitoisuutta, jolla on systeemistä vaikutusta, ei tiedetä.

Hoidettaessa potilaita (aikuisia ja lapsia) pitkiä aikoja (enintään vuoden ajan) takrolimuusivoiteella ei havaittu merkkejä takrolimuusin systeemisestä kumuloitumisesta.

Jakautuminen

Koska takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä, ei takrolimuusin voimakkaalla proteiineihin sitoutumisella (> 98,8 %) ole oletettavasti kliinistä merkitystä. Paikallisen takrolimuusivoiteen annostelun jälkeen takrolimuusi jakautuu selektiivisesti ihoon ja kulkeutuminen verenkiertoon on minimaalista.

Biotransformaatio

Ihmisen iholla tapahtuvaa takrolimuusin metaboliaa ei voida mitata. Systeeminen takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4-entsyymin kautta.

Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annosteltuna takrolimuusin puhdistuma on osoittautunut vähäiseksi. Keskimääräinen totaali-clearance on noin 2,25 l/h. Systeemisen takrolimuusin maksapuhdistuma voi heiketä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4 inhibiittoreita. Annosteltaessa voidetta toistuvasti paikallisesti arvioitiin takrolimuusin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi aikuisilla 75 tuntia ja lapsilla 65 tuntia.

Pediatriiset potilaat

Paikallisesti käytetyn takrolimuusin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla eli systeeminen altistus oli erittäin vähäistä eikä merkkejä kumuloitumisesta havaittu (ks. yllä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyys

Takrolimuusivoiteen tai voidepohjan toistuvaan paikalliseen annosteluun rotilla, kaneilla ja minisioilla liittyi lieviä ihomuutoksia kuten punoitusta, turvotusta ja näppylöitä. Takrolimuusin pitkäaikainen paikallinen käyttö rotilla johti systeemiseen toksisuuteen, johon kuului munuais-, haima-, silmä ja hermostomuutoksia. Muutokset aiheutuivat voimakkaasta systeemisestä altistuksesta jyrsijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3 %) oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naarailta. Kanit ovat osoittaneet erityistä herkkyyttä laskimonsisäisesti annosteltavaa takrolimuusia kohtaan, palautuvia kardiotoksisia vaikutuksia on havaittu.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* kokeissa ei ole tullut esille takrolimuusin genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisyys

Systeemisissä karsinogeenisyyskokeissa hiirillä (18 kuukautta) ja rotilla (24 kuukautta) ei havaittu takrolimuusilla olevan karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä 24-kuukauden ihokarsinogeenisyystutkimuksessa 0,1 % voiteella ei havaittu ihokasvaimia. Samassa tutkimuksessa mitattiin lymfoomien määrän lisääntyneen, mikä liittyi suureen systeemiseen altistukseen.

Fotokarsinogeenisyystutkimuksessa karvattomia albinohiiriä hoidettiin jatkuvasti takrolimuusivoiteella ja UV-säteillä. Takrolimuusivoiteella hoidetuilla eläimillä havaittiin tilastollisesti merkittävä lyheneminen ajassa, joka kului ihokasvaimen kehittymiseen (suomusolukarsinooma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. Nämä tapahtumat ilmenivät korkeammilla pitoisuuksilla (0,3 % ja 1 %). Merkitys ihmisille on tällä hetkellä tuntematon. Epäselvää on johtuuko takrolimuusin vaikutus systeemisestä immunosuppressiosta vai paikallisesta vaikutuksesta. Ihmiseen kohdistuva riski ei ole poissuljettavissa, sillä paikallisen immunosuppression mahdollisuutta takrolimuusivoiteen pitkäaikaiskäytössä ei tiedetä.

Lisääntymistoksisuus

Alkio/sikiö toksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emoille. Urospuolisilla rotilla havaittiin sperman toimintahäiriöitä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkovaseliini
Nestemäinen parafiini
Propyleenikarbonaatti
Valkovaha
Kiinteä parafiini
Butyylihydroksitolueeni (E321)
All-*rac*- α -tokoferoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminaattiputki, jossa pienitiheyspolyetyleeninen sisäkerros ja valkea polypropyleeninen kierrekorkki.

Pakkauskoot: 10 g, 30 g ja 60 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28 helmikuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 marraskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,1 % voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Protopic 0,1 % voidetta sisältää 1,0 mg takrolimuusia takrolimuusimonohydraattina (0,1 %).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Butyylihydroksitolueeni (E321) 15 mikrog/g voide.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Protopic 0,1 % voide on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (16-vuotiaiden tai sitä vanhempien) hoitoon.

Pahenemisvaiheiden hoito

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, eivät sovi.

Ylläpitohoito

Kohtalaisen vaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoito ihottuman pahenemisvaiheiden estämiseksi ja oireettomien aikojen pidentämiseksi potilailla, joiden ihottuma uusiutuu erittäin tiheän välein (eli vähintään 4 kertaa vuodessa) ja jotka ovat saaneet vasteen enintään 6 viikon pituisen ylläpito-hoidon aikana, kun takrolimuusihoidoa käytettiin kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita).

4.2 Annostus ja antotapa

Protopic-hoidon saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Protopic voidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voiteet.

Annostus

Pahenemisvaiheiden hoito

Protopic voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa hoidossa ja jaksottaisessa pitkäaikaishoidossa. Hoitoa ei pidä käyttää jatkuvasti.

Protopic-hoito aloitetaan heti, kun oireita ja merkkejä alkaa esiintyä. Kutakin ihoaluetta hoidetaan Protopicilla, kunnes iho on parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita. Tämän jälkeen potilas voi siirtyä ylläpitohoitoon (ks. alla). Hoito tulee aloittaa uudelleen heti, kun ensimmäisiä merkkejä oireiden uusiutumisesta havaitaan.

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Hoito tulee aloittaa Protopic 0,1 % voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä, ja hoitoa jatketaan, kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen hoito Protopic 0,1 % voiteella kahdesti päivässä. Kliinisen tilan salliessa on pyrittävä harventamaan hoitokertoja tai käyttämään miedompaa Protopic 0,03 % voidetta.

Yleensä paranemista voidaan havaita viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Vanhuksset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että annosmuutokset olisivat tarpeen.

Pediatriset potilaat

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain Protopic 0,03 % voidetta.

Protopic voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoito sopii potilaille, jotka saavat vasteen enintään 6 viikkoa kestäneen hoidon aikana, kun takrolimuusivoidetta käytetään kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita).

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Aikuispotilaiden (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) tulee käyttää Protopic 0,1 % voidetta. Protopic voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Protopic voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, lääkärin tulee arvioida potilaan vointi ja päättää, jatketaanko ylläpitohoitoa edelleen, vaikka yli 12 kuukautta kestävä ylläpito hoidon turvallisuudesta ei ole tietoja.

Jos ihottuma pahenee, voidetta tulee käyttää jälleen kahdesti päivässä (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Vanhuksset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Pediatriset potilaat

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain Protopic 0,03 % voidetta.

Protopic voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Antotapa

Protopic voidetta levitetään ohuelti ihoalueelle, jolla on ihottumaa tai jolla ihottumaa yleensä esiintyy. Protopic voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvot, kaula ja taiteet, mutta ei limakalvoille. Protopic voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla, koska tällaista käyttötapaa ei ole tutkittu potilailla (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, yleisesti makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Protopic voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultraviolettivalon (UV) käyttöä sekä psoralenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä

aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuojavoiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaateuksella. Protopic voidetta ei pidä levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja. Lääkärin tulee tutkia kaikki hoidetulla ihoalueella ilmenevät muutokset aikaisempaan ihottumaan verrattuna.

Takrolimuusivoiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on heikentynyt ihon läpäisyesteen toiminta, kuten Nethertonin oireyhtymä, lamellaarinen iktyoosi, yleistynyt erythrodermia, pyoderma gangraenosum tai ihonsiirron hyljintäreaktio (GVHD). Nämä ihosairaudet voivat lisätä takrolimuusin imeytymistä. Markkinoille tulon jälkeen, näiden sairauksien yhteydessä on raportoitu kohonneista takrolimuusin tasoista veressä. Protopicia ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus tila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Protopicia käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2). Potilaita, erityisesti lapsia, on arvioitava jatkuvasti Protopic-hoidon aikana hoitovasteen ja hoidon jatkamisen tarpeen toteamiseksi. 12 kuukauden jälkeen tähän arviointiin tulee lapsilla sisältyä Protopic-hoidon keskeyttäminen (ks. kohta 4.2).

Protopic sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Annettaessa elinsiirtopotilaille systeemisesti sekä pitkäaikaista voimakasta immunosuppressiohoitoa että kalsineuriinin estäjiä lymfooma- ja ihon maligniteettiriskin on todettu lisääntyneen. Protopicia saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia, ja paikallisen immunosuppression merkitystä ei tunneta. Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Protopic voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon potilaan kliinisestä tilasta (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8 %) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektoihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottihoidolla. Hoidon alussa todettava imusolmukesairaus tulee tutkia ja sitä tulee tarkkailla. Jos imusolmukesairauksia esiintyy, on niiden etiologia selvitettävä. Etiologian ollessa epäselvä tai mononukleosin yhteydessä, on harkittava Protopic-hoidon keskeyttämistä. Potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus hoidon aikana, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu.

Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille. Protopic voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Protopic voiteella, tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Protopic-hoitoon liittyy lisääntynyt follikuliitti- ja herpes virus -infektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio) (ks. kohta 4.8). Jos näitä infektoita ilmenee, tulee arvioida Protopicin käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde.

Perusvoiteita ei saa käyttää samalle alueelle kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Protopic voiteen laittamista. Muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Systeemisten steroidien tai immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevalle vedelle pois.

Protopic voiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella. Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteiden yhteydessä, potilaiden tulee pestä kätensä voiteen laittamisen jälkeen, ellei käsiä ole tarkoitettu hoitaa.

Takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa ja vaikka pitoisuus veressä on paikallishoidon jälkeen matala, voidetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Protopic-voide sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktiota (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloidu ihmisen iholla, voidaan olettaa, että merkittäviä takrolimuusin metaboliaan vaikuttavia perkutaaneja interaktioita ei ole.

Systeemisesti käytettävä takrolimuusi metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) entsyymin vaikutuksesta. Paikallisesti annosteltavan takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä (< 1,0 ng/ml) ja on epätodennäköistä, että samanaikaisesti annettavilla aineilla, joiden tiedetään olevan CYP3A4-inhibiittoreita, olisi vaikutusta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois ja siksi on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan systeemisesti aineita, joiden tiedetään olevan CYP3A4 inhibiittoreita (esim. erytromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja diltiatseemi) potilaille, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

Pediatriset potilaat

2–11-vuotiaille lapsille tehdyssä interaktiotutkimuksessa selvitettiin seroryhmä C:n *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan kehitetyn proteiinikonjugaattirokotteen käyttöä. Tutkimuksessa ei todettu vaikutusta rokotteen välittömään vasteeseen, immunologisen muistin kehittymiseen eikä vasta-aine- tai soluvälitteiseen immunitettiin (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Protopic voidetta ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ihmisistä saadut tiedot osoittavat, että systeemisesti käytetty takrolimuusi erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikka kliiniset tiedot osoittavat, että takrolimuusivoiteen systeeminen vaikutus on vähäistä, takrolimuusivoidetta käytettäessä ei suositella rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Fertiliteettitietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Protopic voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 50 % potilaista on kokenut haittavaikutuksena jonkin tyyppistä ihoärsytystä hoitoalueella. Polttava tunne ja kutina olivat erittäin yleisiä. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja helpottuivat viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Punoitus oli yleinen ihoärsytykseen liittyvä haittavaikutus. Yleisesti havaittiin myös kuumotusta, kipua, parestesiaa ja ihottumaa annostuspaikassa. Alkoholi-intoleranssi (kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen) oli tavallinen. Potilaiden riski saada follikuliitti, akne ja herpes virus -infektioita voi lisääntyä.

Alla on listattu systeemisen elinluokituksen mukaisesti haittavaikutukset, joiden voidaan epäillä liittyvän hoitoon. Esiintymistiheys on jaoteltu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Systeeminen elinluokitus	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		Paikallinen ihotulehdus erityisestä etiologiasta riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: Herpes ekseema, Follikuliitti, Herpes simplex, Herpes simplex -viruksen aiheuttama infektio, Kaposin variselliforminen eruptio*		Silmän herpesinfektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholijuoman nauttimisen jälkeen)		
Hermosto		Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)		
Ihon ja ihonalainen kudokset		Kutina	Akne*	Ruusufinni* Lentigo*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan polttelu, Annostuspaikan kutina	Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma		Annostuspaikan turvotus*
Tutkimukset				Kohonnut lääkkeen taso* (ks. kohta 4.4)

* Haittavaikutuksia on raportoitu käytössä, markkinoille tulon jälkeen

Ylläpitohoito

Kun (kahdesti viikossa annosteltavaa) ylläpitohoitoa tutkittiin aikuisilla ja lapsilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, seuraavia haittavaikutuksia havaittiin esiintyvän useammin kuin verrokkiryhmässä: hoidettavan alueen märkärupi (7,7 % lapsilla) ja hoidettavan alueen infektiot (6,4 % lapsilla ja 6,3 % aikuisilla).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

Jos valmistetta nautitaan, voivat yleiset tukitoimenpiteet olla paikallaan. Näihin kuuluvat vitaalitoimintojen seuraaminen ja kliinisen statuksen havainnoiminen. Oksettamista tai vatsahuuhtelua ei suositella voidepohjan ominaisuuksien vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja, ATC-koodi: D11AH01

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutusmekanismia atooppisessa ihottumassa ei täysin ymmärretä. Vaikka seuraavia havaintoja on tehty, ei näiden havaintojen kliinistä merkitystä atooppisessa ihottumassa tiedetä. Sitoutumalla erityiseen sytoplasman immunofiiliin (FKBP12) takrolimuusi inhiboi kalsiumista riippuvia T-solu-singaalien välittymisjärjestelmiä, jolloin transkriptio estyy ja, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja muiden sytokiinien, kuten GM-CSF, TNF- α ja INF- γ , synteesi estyy.

In vitro takrolimuusi vähentää T-soluihin kohdistuvaa stimulatorista aktiivisuutta normaali ihosta erillään olevissa Langerhansin soluissa. Takrolimuusin on myös osoitettu inhiboivan inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista ihon syöttösoluista, basofiileista ja eosinofiileista.

Eläimillä takrolimuusivoide helpottaa kokeellisia ja spontaaneja tulehdusreaktiomalleja, jotka vastaavat ihmisen atooppista ihottumaa. Takrolimuusivoide ei ohentanut eläinten ihoa eikä aiheuttanut ihon atrofiaa.

Atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla iholeesioiden paraneminen takrolimuusivoide hoidon aikana liittyy Fc-reseptorien vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Protopicin teho ja turvallisuus on arvioitu yli 18 500 takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasien I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään kuuden merkittävimmän tutkimuksen tulokset.

Kuuden kuukauden randomisoidussa kaksoissokko-, monikeskustutkimuksessa annosteltiin 0,1 % takrolimuusivoideita kaksi kertaa päivässä aikuisille, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoitoa verrattiin paikalliseen kortikosteroidihoitoon (0,1 % hydrokortisonibutyraatti vartalolle ja raajoille, 1 % hydrokortisoniasetaatti kasvoille ja kaulaan). Ensisijainen päätepiste oli vasteen suuruus kolmantena kuukautena. Vaste määritettiin niiden potilaiden määränä, joilla paranemista tapahtui vähintään 60 % mEASI:ssa (modifioitu ihottuma-alue ja vaikeusasteindeksi) lähtötason ja kolmen kuukauden välillä. Vaste 0,1 % takrolimuusiryhmässä (71,6 %) oli merkittävästi suurempi kuin paikallista kortikosteroidihoitoa saaneessa ryhmässä (50,8 %; $p < 0,001$; Taulukko 1). Kuuden kuukauden kuluttua saatu vaste oli verrattavissa kolmen kuukauden tuloksiin.

Taulukko 1: Teho kolmantena kuukautena

	Paikallinen kortikosteroidihoito§ (N=485)	Takrolimuusi 0,1 % (N=487)
Vaste \geq 60 % paraneminen mEASI:ssa (ensisijainen päätepiste)§§	50,8 %	71,6 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkärin yleisarvio	28,5 %	47,7 %

§ Paikallinen kortikosteroidihoito = vartalolle ja raajoille 0,1 % hydrokortisonibutyraatti, kasvoille ja kaulalle 1 % hydrokortisoniasetaatti

§§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Useimpien haittavaikutusten esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa hoitoryhmissä. Ihon polttelua, herpes simplexia, alkoholi-intoleranssia (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholijuoman nauttimisen jälkeen), ihon pistelyä, liikaherkkätuntoisuutta, aknea ja sieni-ihottumaa ilmeni useammin takrolimuusihoitoryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Toisessa tutkimuksessa 2–15-vuotiaat lapset, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma, saivat kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan 0,03 % takrolimuusivoidetta, 0,1 % takrolimuusivoidetta tai 1 % hydrokortisoniasetaattivoidetta. Ensisijainen päätepiste oli mEASI:n AUC (area under the curve) prosentteina perustason keskiarvosta hoitajakson aikana. Tämän randomisoidun kaksoissokko-, monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että 0,03 % ja 0,1 % takrolimuusivoiteet olivat merkittävästi tehokkaampia ($p < 0,001$, molemmilla) kuin 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (Taulukko 2).

Taulukko 2: Teho kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % (N=185)	Takrolimuusi 0,03 % (N=189)	Takrolimuusi 0,1 % (N=186)
Mediaani mEASI prosentteina perustason AUC:n keskiarvosta (ensisijainen päätepiste)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkärin yleisarvio	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Alhaisempi arvo = suurempi paraneminen

Paikallista ihon polttelua oli enemmän takrolimuusihoitoryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Kutina väheni ajan kuluessa takrolimuusiryhmässä, mutta ei hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Kolmannessa randomisoidussa monikeskus-, kaksoissokkotutkimuksessa oli tarkoituksena arvioida kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä annosteltavan 0,03 % takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen. Tutkimus tehtiin lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kolme viikkoa.

Taulukko 3: Teho kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % kaksi kertaa päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kerran päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kaksi kertaa päivässä (N=210)
Mediaani mEASI:n prosentuaalinen pieneminen (ensisijainen päätepiste)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkäriin yleisarvio	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Ensisijainen päätepiste määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienemisenä perustasolta hoidon loppuun. Tilastollisesti merkittävästi parempi paraneminen osoitettiin kerran tai kahdesti päivässä annosteltavalla 0,03 % takrolimuusivoiteella verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan hydrokortisoniasetaattivoiteeseen ($p < 0,001$, molemmissa). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03 % takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Samanlainen kliinisesti merkittävä paraneminen oli nähtävissä ensisijaisessa pääteasteissa, joka määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienemisenä perustasolta hoidon loppuun. Paikallinen ihon polttelu oli voimakkaampaa takrolimuusivoide-ryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Neljännessä tutkimuksessa noin 800 potilasta (2-vuotiaita ja sitä vanhempia) saivat 0,1 % takrolimuusivoideita jaksottaisesti tai jatkuvasti avoimessa, pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa neljän vuoden ajan, 300 potilasta saivat hoitoa vähintään kolme vuotta ja 79 potilasta vähintään 42 kuukautta. Perustasolta tapahtuviin muutoksiin EASI:ssa ja kehon ihottuma-alueilla perustuen havaittiin atooppisen ihottuman paranemista iästä riippumatta kaikissa myöhemmissä ajankohdissa. Lisäksi kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu todisteita tehon heikkenemisestä. Yleisesti haittavaikutuksilla oli taipumusta vähentyä hoidon kestäessä kaikilla potilailla iästä riippumatta. Kolme tavallisimmin havaittua haittavaikutusta olivat flunssan kaltaiset oireet (vilustuminen, nuha, influenssa, ylempät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaisstudiossa.

Takrolimuusivoiteen käytön turvallisuutta ja tehoa lievän, keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman ylläpito-ohjelmassa arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joihin osallistui 524 potilasta. Toiseen tutkimukseen otettiin aikuispotilaita (≥ 16 vuotta) ja toiseen lapsipotilaita (2–15 vuotta). Molemmissa tutkimuksissa potilaat, joiden sairaus oli aktiivinen, otettiin avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana ihottuma-alueita hoidettiin takrolimuusivoiteella kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes ihon paranemisen pistemäärä saavutti ennalta määrätyn raja-arvon (tutkijan yleisarvio ≤ 2 eli iho oli parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita). Tämän jälkeen potilaat siirrettiin kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun vaiheeseen enintään 12 kk ajaksi. Heidät satunnaistettiin käyttämään joko takrolimuusivoideita (0,1 % aikuisilla ja 0,03 % lapsilla) tai vehikkeliä kerran vuorokaudessa kahdesti viikossa, maanantaisin ja torstaisin. Jos ihottuma uusiutui, potilaat saivat avoimena hoitona takrolimuusivoideita kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes tutkijan yleisarviopisteet palasivat ≤ 2 pisteen tasolle.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden kaksoissokkoutetun, kontrolloidun hoitovaiheen aikana esiintyneiden ihottuman pahenemisvaiheiden määrä, joiden aikana tarvittiin "runsasta hoitoa" (määritelmä: ihottuman pahenemisvaihe, jonka yhteydessä tutkijan yleisarviopisteet olivat 3–5 [keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea ihottuma] uusiutumisen ensimmäisenä päivänä ja joka vaati yli 7 päivää kestänyttä hoitoa). Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että takrolimuusivoiteen käyttö kahdesti viikossa paransi sekä ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtumien tuloksia 12 kk aikana yhdistetyssä potilaspopulaatiossa, johon kuului lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita. Erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä, kun

tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä tarkasteltiin yhdistettyä populaatiota, johon kuului vain keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita (Taulukko 4). Tutkimuksissa ei havaittu mitään haittatapahtumia, joita ei olisi ilmoitettu jo aiemmin.

Taulukko 4: Teho (keskivaikeaa tai vaikeaa ihottumaa sairastavien osapopulaatio)

	Aikuiset, ≥ 16 v		Lapset, 2–15 v	
	Takrolimuusi 0,1 % kahdesti viikossa (N=80)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=73)	Takrolimuusi 0,03 % kahdesti viikossa (N=78)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=75)
Runsasta hoitoa vaatineiden pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei runsasta hoitoa vaatinutta pahenemisvaihetta, %)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta, joka vaati runsasta hoitoa	142 vrk	15 vrk	217 vrk	36 vrk
Pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei lainkaan pahenemisvaiheita, %)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta	123 vrk	14 vrk	146 vrk	17 vrk
Pahenemisvaiheiden hoitopäivien prosenttiosuuden keskiarvo (keskihajonta)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat: $p < 0,001$ takrolimuusivoiteen eduksi (0,1 % voide aikuisilla ja 0,03 % voide lapsilla)

Seitsemän kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa ja randomisoidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa arvioitiin rokotuksella saatavaa immuunivastetta pediatriisilla potilailla (ikä 2–11 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Toisessa haarassa potilaita hoidettiin Protopic 0,03 % voiteella ($n=121$) kahdesti päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes ihottuma parani. Vertailuhaarassa potilaat saivat 1-prosenttista hydrokortisoniasetaattivoideetta päähän ja kaulaan sekä 0,1-prosenttista hydrokortisonibutyaattivoideetta vartaloon ja raajoihin ($n=111$) kahdesti päivässä kahden viikon ajan ja sen jälkeen hydrokortisoniasetaattivoideetta kahdesti päivässä kaikille alueille, joilla ihottumaa esiintyi. Tänä aikana kaikki potilaat ja verrokkit ($n=44$) saivat proteiinikonjugaattia sisältäneen perus- ja tehosterokotteen *Neisseria meningitidis* seroryhmää C vastaan. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rokotteella saavutettujen vasteiden osuus, joka määriteltiin seuraavasti: niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden seerumin bakteerivastainetitteri oli vähintään 8 viikon 5 käynnillä. Viikon 5 vasteiden analyysien tulokset vastasivat toisiaan eri hoitoryhmissä (hydrokortisoni 98,3 %, takrolimuusivoide 95,4 %; 7–11-vuotiaat: 100 % kummassakin haarassa). Verrokkiryhmän tulokset olivat samankaltaiset. Vaikutusta rokotteen ensivasteeseen ei todettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeemiset pitoisuudet paikallisen annostelun jälkeen ovat alhaisia ja mitattavissa olevat pitoisuudet ohimeneviä.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset kerta-annoksella tai toistuvan annostelun tutkimukset takrolimuusivoiteella ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeeminen altistus on vähäistä tai sitä ei tapahdu lainkaan.

Pienimmät kohdepitoisuudet systeemisen immunosuppression saavuttamiseksi suun kautta otettavalla takrolimuusilla ovat elinsiirtopotilailla 5–20 ng/ml. Useimmilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla (aikuisia ja lapsia), joita hoidettiin kerta-annoksella tai toistuvasti annostellulla takrolimuusivoiteella (0,03 - 0,1 %), ja yli 5-kuukautisilla lapsilla, joita hoidettiin takrolimuusivoiteella (0,03 %), olivat veripitoisuudet < 1,0 ng/ml. Havaitut 1,0 ng/ml ylittävän veripitoisuudet alenivat nopeasti. Systeeminen altistus lisääntyy hoidettavan alueen suurentuessa. Kuitenkin ihon parantuessa paikallisesti annostellusta takrolimuusista imeytynyt määrä ja imeytymisnopeus molemmat pienenevät. Aikuisilla ja lapsilla, joilla hoidettava ihoala on keskimäärin 50 %, on Protopic voiteesta peräisin olevan takrolimuusin systeeminen altistus (esim. AUC) noin 30 kertaa pienempi kuin munuais- ja maksasiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia annoksia suun kautta. Alhaisinta takrolimuusin veripitoisuutta, jolla on systeemistä vaikutusta, ei tiedetä.

Hoidettaessa potilaita (aikuisia ja lapsia) pitkiä aikoja (enintään vuoden ajan) takrolimuusivoiteella ei havaittu merkkejä takrolimuusin systeemisestä kumuloitumisesta.

Jakautuminen

Koska takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä, ei takrolimuusin voimakkaalla proteiineihin sitoutumisella (> 98,8 %) ole oletettavasti kliinistä merkitystä.

Paikallisen takrolimuusivoiteen annostelun jälkeen takrolimuusi jakautuu selektiivisesti ihoon ja kulkeutuminen verenkiertoon on minimaalista.

Biotransformaatio

Ihmisen iholla tapahtuvaa takrolimuusin metaboliaa ei voida mitata. Systeeminen takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4-entsyymin kautta.

Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annosteltuna takrolimuusin puhdistuma on osoittautunut vähäiseksi.

Keskimääräinen totaali-clearance on noin 2,25 l/h. Systeemisen takrolimuusin maksapuhdistuma voi heiketä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4 inhibiittoreita.

Annosteltaessa voidetta toistuvasti paikallisesti arvioitiin takrolimuusin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi aikuisilla 75 tuntia ja lapsilla 65 tuntia.

Pediatriiset potilaat

Paikallisesti käytetyn takrolimuusin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla eli systeeminen altistus oli erittäin vähäistä eikä merkkejä kumuloitumisesta havaittu (ks. yllä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyys

Takrolimuusivoiteen tai voidepohjan toistuvaan paikalliseen annosteluun rotilla, kaneilla ja minisioilla liittyi lieviä ihomuutoksia kuten punoitusta, turvotusta ja näppyliitä. Takrolimuusin pitkäaikainen paikallinen käyttö rotilla johti systeemiseen toksisuuteen, johon kuului munuais-, haima-, silmä ja hermostomuutoksia. Muutokset aiheutuivat voimakkaasta systeemisestä altistuksesta jyrksijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3 %) oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naaraila.

Kanit ovat osoittaneet erityistä herkkyyttä laskimonsisäisesti annosteltavaa takrolimuusia kohtaan, palautuvia kardiotoksisia vaikutuksia on havaittu.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* kokeissa ei ole tullut esille takrolimuusin genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisyys

Systeemisissä karsinogeenisyyskokeissa hiirillä (18 kuukautta) ja rotilla (24 kuukautta) ei havaittu takrolimuusilla olevan karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä 24-kuukauden ihokarsinogeenisyystutkimuksessa 0,1 % voiteella ei havaittu ihokasvaimia. Samassa tutkimuksessa mitattiin lymfoomien määrän lisääntyneen, mikä liittyi suureen systeemiseen altistukseen.

Fotokarsinogeenisyystutkimuksessa karvattomia albinohiiriä hoidettiin jatkuvasti takrolimuusivoiteella ja UV-säteillä. Takrolimuusivoiteella hoidetuilla eläimillä havaittiin tilastollisesti merkittävä lyheneminen ajassa, joka kului ihokasvaimen kehittymiseen (suomusolukarsinooma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. Nämä tapahtumat ilmenivät korkeammilla pitoisuuksilla (0,3 % ja 1 %). Merkitys ihmisille on tällä hetkellä tuntematon. Epäselvää on johtuuko takrolimuusin vaikutus systeemisestä immunosuppressiosta vai paikallisesta vaikutuksesta. Ihmiseen kohdistuva riski ei ole poissuljettavissa, sillä paikallisen immunosuppression mahdollisuutta takrolimuusivoiteen pitkäaikaiskäytössä ei tiedetä.

Lisääntymistoksisuus

Alkio/sikiö toksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emoilte. Urospuolisilla rotilla havaittiin sperman toimintahäiriöitä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkovaseliini
Nestemäinen parafiini
Propyleenikarbonaatti
Valkovaha
Kiinteä parafiini
Butyylihydroksitolueeni (E321)
All-*rac*- α -tokoferoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminaattiputki, jossa pienitiheyspolyetyleeninen sisäkerros ja valkea polypropyleeninen kierrekorkki.

Pakkauskoot: 10 g, 30 g ja 60 g.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28 helmikuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 marraskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanti

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PROTOPIC 0,03 % VOIDE (10 g, 30 g, 60 g ULKOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,03 % voide
takrolimuusimonohydraatti

2. VAIKUTTAVA AINE

1 g voidetta sisältää: 0,3 mg takrolimuusia (monohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321), all-*rac*- α -tokoferoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

10 g
30 g
60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Protopic 0.03%

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PROTOPIC 0,03 % VOIDE (10 g PUTKILO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Protopic 0,03 % voide
takrolimuusimonohydraatti
Iholle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 g

6. MUUTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25°C.

EU/1/02/201/005

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PROTOPIC 0,03 % VOIDE (30 g, 60 g PUTKILO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,03 % voide
takrolimuusimonohydraatti

2. VAIKUTTAVA AINE

1 g voidetta sisältää: 0,3 mg takrolimuusia (monohydraattina),

3. LUETTELO APUAINEISTA

valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321), all-*rac*- α -tokoferoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

30 g
60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PROTOPIC 0,1 % VOIDE (10 g, 30 g, 60 g ULKOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,1 % voide
takrolimuusimonohydraatti

2. VAIKUTTAVA AINE

1 g voidetta sisältää: 1,0 mg takrolimuusia (monohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321), all-*rac*- α -tokoferoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

10 g
30 g
60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Protopic 0.1%

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PROTOPIC 0,1 % VOIDE (10 g PUTKILO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Protopic 0,1 % voide
takrolimuusimonohydraatti
Iholle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 g

6. MUUTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25°C.

EU/1/02/201/006

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PROTOPIC 0,1 % VOIDE (30 g, 60 g PUTKILO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopic 0,1 % voide
takrolimuusimonohydraatti

2. VAIKUTTAVA AINE

1 g voidetta sisältää: 1,0 mg takrolimuusia (monohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321), all-*rac*- α -tokoferoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

30 g
60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Protopic 0,03 % voide takrolimuusimonohydraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Protopic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Protopic-valmistetta
3. Miten Protopic-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Protopic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Protopic on ja mihin sitä käytetään

Protopicin vaikuttava aine, takrolimuusimonohydraatti, on immuunisysteemiin vaikuttava aine.

Protopic 0,03 % voidetta käytetään kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman (ekseeman) hoitoon aikuisilla, joilla perinteinen hoito ei ole auttanut riittävästi tai joille perinteinen hoito, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, ei sovi sekä lapsilla (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat), joille perinteisistä hoidoista, esim. paikallisista kortikosteroideista, ei ole riittävästi apua.

Jos keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma on parantunut täysin tai lähes täysin enintään 6 viikon hoidon jälkeen ja sinulla on usein uusiutuvaa ihottumaa (ihottuma pahenee vähintään 4 kertaa vuodessa), ihottuman uusiutumista voidaan ehkä estää ja sen pahenemisvaiheita harventaa käyttämällä Protopic 0,03 % voidetta kahdesti viikossa.

Atooppisessa ihottumassa ihon immuunijärjestelmä ylireagoi ja aiheuttaa ihotulehduksen (kutinaa, punoitusta, kuivumista). Protopic korjaa epänormaalia immuunivastetta ja helpottaa ihotulehdusta ja kutinaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Protopic-valmistetta

Älä käytä Protopic-valmistetta

- Jos olet allerginen takrolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai makrolidiantibioteille (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Protopic-valmistetta:

- Jos sinulla on **maksan vajaatoiminta**.
- Jos sinulla on **pahanlaatuisia ihomuutoksia** (kasvaimia) tai jos **immuunijärjestelmäsi on minkä tahansa syyn vuoksi heikentynyt**.
- Jos sinulla on **perinnöllinen ihosairaus** kuten Nethertonin syndrooma, lamellaarinen iktyoosi (ihon ulkokerroksen paksuuntumisesta johtuva voimakas hilseily), jos sinulla on

tulehduksellinen ihosairaus, kuten **pyoderma gangraenosum** tai **yleistynyt erythrodermia** (koko iho on tulehtunut, punoittava ja hilseilevä).

- Jos sinulla on ihonsiirron hyljintäreaktio (ihon immuunireaktio; yleinen komplikaatio luuydinsiirteen saaneilla potilailla).
- Jos sinulla on **turvonneita imusolmukkeita** hoitoa aloitettaessa. Jos imusolmukkeesi turpoavat Protopic-hoidon aikana, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- Jos sinulla on **tulehtuneita ihovaurioita**. Älä käytä voidetta kohtiin, joissa on tulehtuneita ihovaurioita.
- Jos huomaat **muutoksia ihosi ulkonäössä**. Kerro tästä lääkärillesi.
- Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Protopic voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu.
- Vältä ihon pitkäaikaista altistamista auringonvalolle tai keinotekoiselle ultraviolettille (kuten solarium). Jos vietät aikaa ulkona Protopicin levittämisen jälkeen, käytä aurinkosuoja-voiteita ja sopivia ilmavia vaatteita suojaamaan ihoa auringolta. Pyydä lisäksi lääkäriäsi neuvomaan muita tarvittavia aurinkosuojamenetelmiä. Jos sinulle määrätään valohoitoa, kerro lääkärillesi, että käytät Protopicia, koska Protopicia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti valohoidon kanssa.
- Jos lääkäri kehottaa sinua käyttämään Protopicia kahdesti viikossa atooppisen ihottuman pitämiseksi kurissa, hänen tulee tarkistaa tilanteesi vähintään 12 kuukauden välein, vaikka voitisi olisikin hyvä ja ihottuma kurissa. Lapsilla ylläpitohoito tulee keskeyttää 12 kuukauden kuluttua jatkohoidon tarpeen arvioimiseksi.
- On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon ihottumasi vasteesta Protopic-valmisteelle.

Lapset

- Protopic voidetta **ei ole hyväksytty alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon**. Tämän vuoksi sitä ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- Protopic-hoidon vaikutusta lasten, erityisesti hyvin nuorten lasten, immuunijärjestelmän kehittymiseen ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet, kosmetiikka ja Protopic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Voit käyttää kosteuttavia voiteita ja kasvovesiä Protopic-hoidon aikana, mutta näitä valmisteita ei saa käyttää kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Protopicin levittämisen.

Protopicin käyttöä samanaikaisesti muiden iholle käytettävien valmisteiden tai suun kautta otettavien kortikosteroidien (esim. kortisoni) tai immuunisysteemiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu.

Protopic alkoholin kanssa

Käyttäessäsi Protopicia voi alkoholin juominen aiheuttaa ihon tai kasvojen kuumotusta ja punotusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Protopic sisältää butyylihydroksitolueenia (E321)

Protopic sisältää butyylihydroksitolueenia (E321). Saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

3. Miten Protopic-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Levitä Protopicia ohut kerros hoidettavalle ihoalueelle.
- Protopicia voidaan käyttää useimmissa kehon osissa, mukaan lukien kasvot ja kaula sekä kyynär- ja polvitaiepet.
- Vältä voiteen joutumista nenän sisään, suuhun tai silmiin. Jos voidetta pääsee jollekin näistä alueista, se tulee välittömästi pyyhkiä ja/tai huuhdella pois vedellä.
- Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä tai kääreellä.
- Pese kätesi Protopicin levittämisen jälkeen, ellei tarkoitus ole hoitaa myös käsiä.
- Varmista, että ihosi on täysin kuiva kylvyn tai suihkun jälkeen ennen kuin levität Protopicia.

Lapset (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Levitä Protopic 0,03 % voidetta kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen voidetta käytetään kerran päivässä kullekin hoidettavalle ihoalueelle kunnes ihottuma on hävinnyt.

Aikuiset (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Aikuisille potilaille (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) on saatavilla kahta eri Protopic vahvuutta (Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voide). Lääkärisi päättää kumpi vahvuus on sinulle paras.

Tavallisesti hoito aloitetaan Protopic 0,1 % voiteella, jota levitetään kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla kunnes ihottuma on parantunut. Riippuen hoidon vaikutuksesta ihottumaasi lääkärisi päättää voidaanko annostelukertoja harventaa tai käyttää miedompaa, 0,03 % Protopic voidetta.

Hoida kutakin ihoaluetta niin kauan, että ihottuma on hävinnyt. Paranemista on havaittavissa tavallisesti viikon kuluessa. Ellet havaitse paranemista kahden viikon kuluttua, harkitse lääkärisi kanssa muuta mahdollista hoitoa.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään Protopic-voidetta kahdesti viikossa, kun atooppinen ihottuma on parantunut täysin tai lähes täysin (Protopic 0,03 % lapsilla ja Protopic 0,1 % aikuisilla). Protopic-voidetta levitetään kerran vuorokaudessa kahtena päivänä viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) niille ihoalueille, joille saat usein atooppista ihottumaa. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Protopic voidetta ei käytetä.

Jos ihottuma uusiutuu, ryhdy taas käyttämään Protopicia kahdesti vuorokaudessa edellä kuvattuun tapaan ja hakeudu lääkärisi vastaanotolle hoidon tarkistamista varten.

Jos vahingossa nielet voidetta

Jos olet vahingossa niellyt voidetta, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin niin pian kuin mahdollista. Älä yritä aikaan saada oksentamista.

Jos unohdat käyttää Protopic-valmistetta

Jos unohdat levittää voidetta oikeaan aikaan, levitä voidetta heti kun muistat ja jatka sitten kuten aikaisemmin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- polttava tunne ja kutina.

Nämä oireet ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja menevät yleensä ohi viikon kuluessa Protopicia käytettäessä.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- punoitus
- kuumotus
- kipu
- ihon herkistyminen (erityisesti kuumalle ja kylmälle)
- ihon kihelmöinti
- ihottuma
- paikalliset ihotulehdukset syystä riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: karvatupen tulehdus tai infektio, yskänrokko, yleistynyt herpes simplex -infektio
- kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä alle yhdellä käyttäjällä 100:sta):

- akne

Kun hoitoa on käytetty kahdesti viikossa, lapsilla ja aikuisilla on todettu hoidettavan alueen infektioita. Lapsilla on todettu märkäruepa. Se on ihon pinnallinen bakteeri-infektio, jonka aikana iholle muodostuu tavallisesti rakkuloita tai haavaumia.

Ruusufinniä (kasvojen punoitus), ruusufinnin kaltaista ihottumaa, lentigoa (ruskeat pilkut ihossa), hoidetun ihoalueen turvotusta sekä herpesksen aiheuttamia silmätulehduksia on todettu markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Protopic-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Protopic sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusimonohydraatti.
1 g Protopic 0,03 % voidetta sisältää 0,3 mg takrolimuusia (monohydraattina).
- Muut aineet ovat valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321) ja all-*rac*- α -tokoferoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Protopic on valkoista tai hieman kellertävää voidetta. Sitä on saatavilla 10 g, 30 g ja 60 g voideputkissa. Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä. Protopicia on saatavilla kahta eri vahvuutta (Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voide).

Мyyntiluvan haltija

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

Valmistaja

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Protopic 0,1 % voide takrolimuusimonohydraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Protopic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Protopic-valmistetta
3. Miten Protopic-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Protopic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Protopic on ja mihin sitä käytetään

Protopicin vaikuttava aine, takrolimuusimonohydraatti, on immuunisysteemiin vaikuttava aine.

Protopic 0,1 % voidetta käytetään kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman (ekseeman) hoitoon aikuisilla, joilla perinteinen hoito, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, ei ole auttanut riittävästi tai joille perinteinen hoito ei sovi.

Jos keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma on parantunut täysin tai lähes täysin enintään 6 viikon hoidon jälkeen ja sinulla on usein uusiutuvaa ihottumaa (ihottuma pahenee vähintään 4 kertaa vuodessa), ihottuman uusiutumista voidaan ehkä estää ja sen pahenemisvaiheita harventaa käyttämällä Protopic 0,1 % voidetta kahdesti viikossa.

Atooppisessa ihottumassa ihon immuunijärjestelmä ylireagoi ja aiheuttaa ihotulehduksen (kutinaa, punoitusta, kuivumista). Protopic korjaa epänormaalia immuunivastetta ja helpottaa ihotulehdusta ja kutinaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Protopic-valmistetta

Älä käytä Protopic-valmistetta

- Jos olet allerginen takrolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai makrolidiantibiooteille (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Protopic-valmistetta:

- Jos sinulla on **maksan vajaatoiminta**.
- Jos sinulla on **pahanlaatuisia ihomuutoksia** (kasvaimia) tai jos **immuunijärjestelmäsi on minkä tahansa syyn vuoksi heikentynyt**.
- Jos sinulla on **perinnöllinen ihosairaus** kuten Nethertonin syndrooma, lamellaarinen iktyoosi (ihon ulkokerroksen paksuuntumisesta johtuva voimakas hilseily), sinulla on tulehduksellinen ihosairaus, kuten **pyoderma gangraenosum** tai **yleistynyt erythrodermia** (koko iho on tulehtunut, punoittava ja hilseilevä).

- Jos sinulla on ihonsiirron hyljintäreaktio (ihon immuunireaktio; yleinen komplikaatio luuydinsiirteen saaneilla potilailla).
- Jos sinulla on **turvonneita imusolmukkeita** hoitoa aloitettaessa. Jos imusolmukkeesi turpoavat Protopic-hoidon aikana, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- Jos sinulla on **tulehtuneita ihovaurioita**. Älä käytä voidetta kohtiin, joissa on tulehtuneita ihovaurioita.
- Jos huomaat **muutoksia ihosi ulkonäössä**. Kerro tästä lääkärillesi.
- Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Protopic voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu.
- Vältä ihon pitkäaikaista altistamista auringonvalolle tai keinotekoiselle ultravioletivalolle (kuten solarium). Jos vietät aikaa ulkona Protopicin levittämisen jälkeen, käytä aurinkosuoja-voiteita ja sopivia ilmavia vaatteita suojaamaan ihoa auringolta. Pyydä lisäksi lääkäriäsi neuvomaan muita tarvittavia aurinkosuojamenetelmiä. Jos sinulle määrätään valohoitoa, kerro lääkärillesi, että käytät Protopicia, koska Protopicia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti valohoidon kanssa.
- Jos lääkäri kehottaa sinua käyttämään Protopicia kahdesti viikossa atooppisen ihottuman pitämiseksi kurissa, hänen tulee tarkistaa tilanteesi vähintään 12 kuukauden välein, vaikka voitisi olisikin hyvä ja ihottuma kurissa. Lapsilla ylläpitohoito tulee keskeyttää 12 kuukauden kuluttua jatkohoidon tarpeen arvioimiseksi.
- On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon ihottumasi vasteesta Protopic-valmisteelle.

Lapset

- Protopic 0,1 % voidetta **ei ole hyväksytty alle 16-vuotiaiden lasten hoitoon**. Tämän vuoksi sitä ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- Protopic-hoidon vaikutusta lasten, erityisesti hyvin nuorten lasten, immuunijärjestelmän kehittymiseen ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet, kosmetiikka ja Protopic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Voit käyttää kosteuttavia voiteita ja kasvovesiä Protopic-hoidon aikana, mutta näitä valmisteita ei saa käyttää kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Protopicin levittämisen.

Protopicin käyttöä samanaikaisesti muiden iholle käytettävien valmisteiden tai suun kautta otettavien kortikosteroidien (esim. kortisoni) tai immuunisysteemiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu.

Protopic alkoholin kanssa

Käyttäessäsi Protopicia voi alkoholin juominen aiheuttaa ihon tai kasvojen kuumotusta ja punotusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Protopic sisältää butyylihydroksitolueenia (E321)

Protopic sisältää butyylihydroksitolueenia (E321). Saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

3. Miten Protopic-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Levitä Protopicia ohut kerros hoidettavalle ihoalueelle.
- Protopicia voidaan käyttää useimmissa kehon osissa, mukaan lukien kasvot ja kaula sekä kyynär- ja polvitaipet.
- Vältä voiteen joutumista nenän sisään, suuhun tai silmiin. Jos voidetta pääsee jollekin näistä alueista, se tulee välittömästi pyyhkiä ja/tai huuhdella pois vedellä.
- Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä tai kääreellä.
- Pese kätesi Protopicin levittämisen jälkeen, ellei tarkoitus ole hoitaa myös käsiä.
- Varmista, että ihosi on täysin kuiva kylvyn tai suihkun jälkeen ennen kuin levität Protopicia.

Aikuiset (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Aikuisille potilaille (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) on saatavilla kahta eri Protopic vahvuutta (Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voide). Lääkärisi päättää kumpi vahvuus on sinulle paras.

Tavallisesti hoito aloitetaan Protopic 0,1 % voiteella, jota levitetään kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla kunnes ihottuma on parantunut. Riippuen hoidon vaikutuksesta ihottumaasi lääkärisi päättää voidaanko annostelukertoja harventaa tai käyttää miedompaa, 0,03 % Protopic voidetta.

Hoida kutakin ihoaluetta niin kauan, että ihottuma on hävinnyt. Paranemista on havaittavissa tavallisesti viikon kuluessa. Ellet havaitse paranemista kahden viikon kuluttua, harkitse lääkärisi kanssa muuta mahdollista hoitoa.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään Protopic 0,1 % voidetta kahdesti viikossa, kun atooppinen ihottuma on parantunut täysin tai lähes täysin. Protopic 0,1 % voidetta levitetään kerran vuorokaudessa kahtena päivänä viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) niille ihoalueille, joille saat usein atooppista ihottumaa. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Protopic voidetta ei käytetä.

Jos ihottuma uusiutuu, ryhdy taas käyttämään Protopicia kahdesti vuorokaudessa edellä kuvattuun tapaan ja hakeudu lääkärisi vastaanotolle hoidon tarkistamista varten.

Jos vahingossa nielet voidetta

Jos olet vahingossa niellyt voidetta, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin niin pian kuin mahdollista. Älä yritä aikaan saada oksentamista.

Jos unohdat käyttää Protopic-valmistetta

Jos unohdat levittää voidetta oikeaan aikaan, levitä voidetta heti kun muistat ja jatka sitten kuten aikaisemmin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- polttava tunne ja kutina.
- Nämä oireet ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja menevät yleensä ohi viikon kuluessa Protopicia käytettäessä.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- punoitus
- kuumotus
- kipu

- ihon herkistyminen (erityisesti kuumalle ja kylmälle)
- ihon kihelmöinti
- ihottuma
- paikalliset ihotulehdukset syystä riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: karvatupen tulehdus tai infektio, yskänrokko, yleistynyt herpes simplex -infektio
- kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä alle yhdellä käyttäjällä 100:sta):

- akne

Kun hoitoa on käytetty kahdesti viikossa, aikuisilla on todettu hoidettavan alueen infektoita.

Ruusufinniä (kasvojen punoitus), ruusufinnin kaltaista ihottumaa, lentigoa (ruskeat pilkut ihossa), hoidetun ihoalueen turvotusta sekä herpesksen aiheuttamia silmätulehduksia on todettu markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Protopic-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Protopic sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusimonohydraatti.
1 g Protopic 0,1 % voidetta sisältää 1,0 mg takrolimuusia (monohydraattina).
- Muut aineet ovat valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiinteä parafiini, butyylihydroksitolueeni (E321) ja all-*rac*- α -tokoferoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Protopic on valkoista tai hieman kellertävää voidetta. Sitä on saatavilla 10 g, 30 g ja 60 g voideputkissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Protopicia on saatavilla kahta eri vahvuutta (Protopic 0,03 % ja Protopic 0,1 % voide).

Myyntiluvan haltija

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska

Valmistaja

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin
County Kerry
Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt takrolimuusin (paikalliset formulaatiot) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudessa esiintyneistä tapauksista saadut tiedot merkittävän systeemisen imeytymisen riskistä käytettäessä lääkevalmistetta myyntiluvan ohjeista poiketen (off-label) pyoderma gangrenosumin hoitoon, PRAC totesi, että paikallisesti käytettävää takrolimuusia sisältävien valmisteiden tuotetietoja olisi muutettava siten, että pyoderma gangrenosum lisätään valmisteyhteenvedossa mainittuun luetteloon sairauksista, joiden hoitoon takrolimuusivoidetta ei suositella.

Tarkasteltuaan PRAC:in suosituksen, CHMP hyväksyy PRACin tieteelliset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Takrolimuusia (paikalliset formulaatiot) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CHMP katsoo, että takrolimuusia (paikalliset formulaatiot) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CHMP:n kanta on, että myyntiluvan ehdot on muutettava.