

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 0,03% voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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. Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon lapsille (2-vuotiaat tai sitä vanhemmat), jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista, kuten paikallisesti käytettävistä kortikosteroideista.

4.2 Annostus ja antotapa

Protopyin saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Hoidon tulee olla ajoittaista eikä jatkuvaa.

Protopy voidetta levitetään ohuelti hoidettavalle ihoalueelle. Protopy voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvot, kaula ja taiteet, ei kuitenkaan limakalvoille. Protopy voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla (ks. kohta 4.4).

Kutakin ihoaluetta tulee hoitaa Protopyilla niin kauan, että iho vaikuttaa terveeltä, jonka jälkeen hoito lopetetaan. Tavallisesti paranemista tapahtuu viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, tulee harkita hoidon vaihtamista. Protopy voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa ja jaksottaisesti pitkäaikaisessa hoidossa. Kun ensimmäisiä merkkejä oireiden palautumisesta todetaan, hoito on aloitettava uudelleen.

Protopyin käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Käyttö lapsilla (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Hoito aloitetaan kahdesti päivässä annostelulla, jota jatketaan kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen annostelu harvennetaan kerran päivässä tapahtuvaksi, jota jatketaan kunnes ihottuma on parantunut (ks. kohta 4.4).

Käyttö aikuisilla (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Protopy voidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% voiteet. Hoito tulee aloittaa Protopy 0,1% voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä ja hoitoa jatketaan kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen 2 kertaa päivässä annostelu Protopy 0,1%

voiteella. Annostelukertoja on pyrittävä harventamaan tai pyrittävä käyttämään miedompaa Protopy 0,03% voidetta, jos kliininen tila sen sallii.

Käyttö iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Mitään erityisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla ei ole tehty. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet tarvetta annoksen säätämiseen.

Koska kliinistä tehoa tutkittaessa hoito lopetettiin äkkiä, ei ole saatavilla tietoja annoksen vähittäisen pienentämisen vaikutuksesta uusiutumisen esiintyvyyttä vähentävästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys yleisesti makrolideille, takrolimuusille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Protopya ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus-tila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Protopy voiteen vaikutusta lasten, erityisesti hyvin nuorten, immuunijärjestelmän kehittymiseen ei ole vielä tutkittu ja tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä voidetta tälle ikäryhmälle (ks. kohta 4.1).

Protopy voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultravioletti valon (UV) käyttöä sekä psoraleenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojausmenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuoja-voiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatekudoksella. Protopy voidetta ei pidä levittää leesiöihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja.

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

Protopy voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Protopy voiteella, tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille. Protopy-hoitoon voi liittyä lisääntynyt herpes virus -infektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio). Jos näitä infektioita ilmenee, tulee arvioida Protopyin käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde. Useita vuosia jatkuneella pitkäaikaishoidolla paikallisen immunosuppression vaara (mahdollisia seurauksia infektiot ja ihon maligniteetit) on tuntematon (ks. kohta 5.1).

Protopy 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. Takrolimuusivoidetta saaneilla potilailla on todettu maligniteettia, mm. iho- ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Protopya saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia.

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8%) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektiöihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottihoitolla. Immunosuppressiivista hoitoa (esim. systeeminen takrolimuusi) saavilla elinsiirtopotilailla on lisääntynyt riski saada lymfoomia; tämän takia Protopya saavia potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu. 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 Protopy hoidon keskeyttämistä.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä pois. Protopy voiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella. Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä käteensä 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).

Protopy voiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on geneettinen epidermaalisen esteen vaurio kuten Nethertonin syndrooma, koska on mahdollista, että takrolimuusin systeeminen imeytyminen on pysyvästi lisääntynyt. Protopy voiteen turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on yleistynyt erythrodermia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Protopya käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2).

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) potilaalle, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia rokotuksen ja Protopy voiteen laittamisen välillä ei ole tutkittu. Koska on olemassa potentiaalinen riski rokotuksen epäonnistumisesta, rokotus tulee antaa ennen hoidon aloittamista tai hoitotauon aikana, jolloin viimeisen Protopyin annostelun ja rokottamisen väliin jää 14 päivää. Jos käytetään elävää heikennettyä rokotetta, tämä aika tulee pidentää 28 päivään tai on harkittava vaihtoehtoisten rokotteiden käyttämistä.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Protopy voidetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Protopy voide annostellaan paikallisesti ja on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

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 erittäin yleisiin ($> 1/10$), yleisiin ($> 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($> 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Erittäin yleinen: Annostuspaikan polttelu, annostuspaikan kutina
Yleinen: Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma

Infektiot

Yleinen: Herpes virus -infektioita (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio).

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Yleinen: Follikuliitti, kutina
Melko harvinainen: Akne

Hermoston häiriöt

Yleinen: Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Yleinen: Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholi-juoman nauttimisen jälkeen)

Seuraavista haittavaikutuksista on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: Ruusufinni

Markkinoille tulon jälkeen: maligniteettia, mm. iho- ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää on todettu takrolimusivoidetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AX14

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-singaalin 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.

Tuloksia potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Protopyin teho ja turvallisuus on arvioitu yli 13 500 takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasin I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään neljän 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% 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, liihakatkäntöisyyttä, aknea ja sieni-ihottumaa 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% 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 pieneneminen (ensisijainen päätepiste)§	47,2%	70,0%	78,7%
Paraneminen $\geq 90\%$, 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 ($p < 0,001$, molemmilla). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03% takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Samanlainen kliinisesti merkittävä paraneminen oli nähtävissä ensisijaisessa päätepisteessä, 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, ylempät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

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.

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 ylittävät 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 Protopyista 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.

Metabolia

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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyy

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 jyrksijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3%) oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naarailla.

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 ihokasvainien kehittymiseen (suomusolukarsinoma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. 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

Valkovaseeliini
Nestemäinen parafiini
Propyleeni-karbonaatti
Valkovaha
Kiinteä parafiini

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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28/02/2002
Uudistamispäivämäärä: 20/11/2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP/KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 0,1% voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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.

4.2 Annostus ja antotapa

Protopyin saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Hoidon tulee olla ajoittaista eikä jatkuvaa.

Protopy voidetta levitetään ohuella hoidettavalle ihoalueelle. Protopy voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvo, kaula ja taiteet, ei kuitenkaan limakalvoille. Protopy voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla (ks. kohta 4.4).

Kutakin ihoaluetta tulee hoitaa Protopyilla niin kauan, että iho vaikuttaa terveeltä, jonka jälkeen hoito lopetetaan. Tavallisesti paranemista tapahtuu viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, tulee harkita hoidon vaihtamista. Protopy voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa ja jaksottaisesti pitkäaikaisessa hoidossa. Kun ensimmäisiä merkkejä oireiden palautumisesta todetaan, hoito on aloitettava uudelleen.

Protopyin käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Käyttö aikuisilla (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Protopy voidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% voiteet. Hoito tulee aloittaa Protopy 0,1% voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä ja hoitoa jatketaan kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen 2 kertaa päivässä annostelu Protopy 0,1% voiteella. Annostelukertoja on pyrittävä harventamaan tai pyrittävä käyttämään miedompaa Protopy 0,03% voidetta, jos kliininen tila sen sallii.

Käyttö iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Mitään erityisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla ei ole tehty. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet tarvetta annoksen säätämiseen.

Koska kliinistä tehoa tutkittaessa hoito lopetettiin äkkiä, ei ole saatavilla tietoja annoksen vähittäisen pienentämisen vaikutuksesta uusiutumisen esiintyvyyttä vähentävästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys yleisesti makrolideille, takrolimuusille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Protopya ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus tila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Protopy voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultravioletti valon (UV) käyttöä sekä psoraleenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkäriin tulee neuvota potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuoja-voiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatekudoksella. Protopy voidetta ei pidä levittää leesiöihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja.

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

Protopy voiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektioituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Protopy voiteella, tulee kliinisesti infektioituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille. Protopy-hoitoon voi liittyä lisääntynyt herpes virus -infektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio). Jos näitä infektioita ilmenee, tulee arvioida Protopyin käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde. Useita vuosia jatkuneella pitkäaikaishoidolla paikallisen immunosuppression vaara (mahdollisia seurauksia infektiot ja ihon maligniteetit) on tuntematon (ks. kohta 5.1).

Protopy 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. Takrolimuusivoidetta saaneilla potilailla on todettu maligniteettia, mm. iho- ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Protopya saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia.

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8%) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektiöihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibiootihoidolla. Immunosuppressiivista hoitoa (esim. systeeminen takrolimuusi) saavilla elinsiirtopotilailla on lisääntynyt riski saada lymfoomia; tämän takia Protopya saavia potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu. 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 Protopy hoidon keskeyttämistä.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevalla vedellä pois. Protopy voiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella. Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä käteensä 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).

Protopy voiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on geneettinen epidermaalisen esteen vaurio kuten Nethertonin syndrooma, koska on mahdollista, että takrolimuusin systeeminen imeytyminen on pysyvästi lisääntynyt. Protopy voiteen turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on yleistynyt erythrodermia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Protopya käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloitu 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.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia rokotuksen ja Protopy voiteen laittamisen välillä ei ole tutkittu. Koska on olemassa potentiaalinen riski rokotuksen epäonnistumisesta, rokotus tulee antaa ennen hoidon aloittamista tai hoitotauon aikana, jolloin viimeisen Protopyin annostelun ja rokottamisen väliin jää 14 päivää. Jos käytetään elävää heikennettyä rokotetta, tämä aika tulee pidentää 28 päivään tai on harkittava vaihtoehtoisten rokotteiden käyttämistä.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta systeeminen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Protopy voidetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Protopy voide annostellaan paikallisesti ja on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

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 erittäin yleisiin (> 1/10), yleisiin (> 1/100, < 1/10) ja melko harvinaisiin (> 1/1 000, < 1/100). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Erittäin yleinen: Annostuspaikan polttelu, annostuspaikan kutina
Yleinen: Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma

Infektiot

Yleinen: Herpes virus -infektioita (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio).

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Yleinen: Follikuliitti, kutina
Melko harvinainen: Akne

Hermoston häiriöt

Yleinen: Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Yleinen: Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholi-juoman nauttimisen jälkeen)

Seuraavista haittavaikutuksista on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: Ruusufinni

Markkinoille tulon jälkeen: maligniteettia, mm. iho- ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää on todettu takrolimuusivoidetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AX14

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-singaalin 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 liittyi Fc-reseptorien vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

Tuloksia potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Protopyyin teho ja turvallisuus on arvioitu yli 13 500 takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasin I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään neljän 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% hydrokortisonibutyyraatti 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% hydrokortisonibutyyraatti, 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, liihakatkäntöisyyttä, 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 ≥ 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 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 päätepisteessä, 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, ylempät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

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.

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 ylittävät 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 Protopyista 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.

Metabolia

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 totaal-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.

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 jyrksijöillä, 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 lymfomien 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 (suomusolukarsinoma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. 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 toimintahäiriötä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkovaseliini
Nestemäinen parafiini
Propyleenikarbonaatti
Valkovaha
Kiinteä parafiini

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 pienitiheyspolyetyleninen 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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28/02/2002
Uudistamispäivämäärä: 20/11/2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP/KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 0,03% Voide
Takrolimuusimonohydraatti

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha, kiteä parafiini.

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 POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Protopy 0.03%

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Protopy 0,03% Voide
Takrolimuusimonohydraatti
Iholle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 g

6. MUUTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25°C.

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

EU/1/02/202/005

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 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.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

30 g

60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 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.

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 POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Protopy 0,1%

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Protopy 0,1% Voide
Takrolimuusimonohydraatti
Iholle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 g

6. MUUTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25°C.

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

EU/1/02/202/006

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Protopy 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.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Voide

30 g

60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Iholle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Protopy 0,03% voide Takrolimuusimonohydraatti

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Protopy on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Protopya
3. Miten Protopya käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Protopyin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PROTOPY ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Protopyin vaikuttava aine, takrolimuusimonohydraatti, on immuunisysteemiin vaikuttava aine.

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

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT PROTOPYIA

Älä käytä Protopyia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) takrolimuusille tai Protopyin jollekin muulle aineelle tai makrolidiantibioteille (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini).

Ole erityisen varovainen Protopyin suhteen

- Protopy voidetta ei ole hyväksytty alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Tämän vuoksi sitä ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä. Ota yhteyttä lääkäriin.
- Protopy-hoidon vaikutusta lasten, erityisesti hyvin nuorten, immuunijärjestelmän kehittymiseen ei ole tutkittu.
- Protopyin pitkäaikaikäiskäytön turvallisuudesta ei ole tietoja. Erittäin harvoilla Protopy voidetta käyttäneillä on todettu pahanlaatuisia kasvaimia (esim. iholla tai imusolmukkeissa). Yhteyttä Protopy voiteeseen ei kuitenkaan ole osoitettu.
- Jos Sinulla on märkiviä ihomuutoksia. Älä käytä voidetta märkäisille alueille.
- Jos Sinulla on maksan vajaatoiminta. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät Protopya.
- Ennen Protopyin käyttöä kerro lääkärillesi, jos sinulla on pahanlaatuisia ihomuutoksia (kasvaimia) tai jos immuunijärjestelmäsi on minkä tahansa syyn vuoksi heikentynyt.
- Jos Sinulla on perinnöllinen ihosairaus kuten Nethertonin syndrooma tai kärsit yleistyneestä erythrodermiasta (koko ihon tulehtunut punoitus ja hilseily). Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät Protopya.
- Ennen hoidon aloittamista kerro lääkärillesi, jos sinulla on turvonneita imusolmukkeita. Jos

- imusolmukkeesi turpoavat Protopy-hoidon aikana, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- Kerro lääkärillesi Protopyin käytöstä ennen kuin sinulle annetaan rokotus. Rokotusta ei tulisi antaa hoidon aikana eikä jonkin aikaa Protopy-hoidon jälkeen. Elävillä heikennetyillä rokotteilla (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko tai suun kautta annettava poliorokote) odotusaika on 28 päivää ja inaktivoituilla rokotteilla (esim. jäykkäkouristus, kurkkumätä, hinkuyskä ja influenssa) 14 päivää.
- Vältä ihon pitkäaikaista altistamista auringonvalolle tai keinotekoiselle ultravioletivalolle (kuten solarium). Jos vietät aikaa ulkona Protopyin levittämisen jälkeen, käytä aurinkosuojavoiteita ja sopivia ilmavia vaatteita suojaamaan ihoa auringolta. Pyydä lisäksi lääkäriäsi neuvomaan muita tarvittavia aurinkosuoja menetelmiä. Jos sinulle määrätään valohoitoa, kerro lääkärillesi, että käytät Protopya, koska Protopya ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti valohoidon kanssa.
- Vältä voiteen joutumista silmiin tai limakalvoille (suun tai nenän sisään).

Muiden lääkevalmisteiden ja kosmetiikan samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

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

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

Ennen rokotteen saamista kerro lääkärillesi, että käytät Protopya (katso kohta ”Ole erityisen varovainen Protopyin suhteen”).

Protopyin käyttö ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä Protopya, jos olet raskaana tai imetät.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

3. MITEN PROTOPYA KÄYTETÄÄN

Käytä Protopya juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Levitä Protopya ohut kerros hoidettavalle ihoalueelle.

Protopya voidaan käyttää useimmille kehon osille, mukaan lukien kasvot ja kaula sekä kyynär- ja polvitaipeet.

Vältä voiteen käyttämistä nenän sisään, suuhun tai silmiin. Jos voidetta joutuu jollekin näistä alueista, se tulee pyyhkiä välittömästi pois ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä.

Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä äläkä kääreellä.

Pese kätesi Protopyin levittämisen jälkeen ellei tarkoitus ole hoitaa myös käsiä.

Varmistu, että ihosi on täysin kuiva kylvyn tai suihkun jälkeen ennen kuin levität Protopya.

Lapset (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Levitä Protopyia 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 on saatavilla kahta eri Protopy vahvuutta (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% voide). Lääkärisi päättää kumpi vahvuus on sinulle paras. Tavallisesti hoito aloitetaan Protopy 0,1% voiteella, jota levitetään kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, on aloitettava uudelleen 2 kertaa päivässä annostelu Protopy 0,1% voiteella. Riippuen hoidon vaikutuksesta ihottumaasi lääkärisi päättää voidaanko annostelukertoja harventaa tai käyttää miedompaa, 0,03% Protopy voidetta.

Hoida kutakin ihoaluetta niin kauan, että ihottuma on hävinnyt. Paranomista on havaittavissa tavallisesti viikon kuluessa. Ellet havaitse paranemista kahden viikon kuluttua, harkitse lääkärisi kanssa muuta mahdollista hoitoa. Protopy-hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

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 Protopyia

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

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Noin puolella potilaista, jotka käyttävät Protopyia esiintyy jonkin tyyppistä ihoärsytystä paikassa, johon he ovat levittäneet voidetta. Polttava tunne ja kutina ovat erittäin yleisiä (> 10%). Nämä oireet ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja menevät yleensä ohi viikon kuluessa Protopyia käytettäessä. Muita yleisiä (> 1%) haittavaikutuksia ovat punoitus, kuumotus, kipu, ihon herkistyminen (erityisesti kuumalle ja kylmälle), kihelmöinti, ihottuma, folliculiitti (punoittava ja tulehtunut karvatuppi) ja herpes virus -infektio (esim. yskänrokko, yleistynyt herpes simplex -infektio). Kasvojen punoitus ja ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen on myös yleistä. Akne on epätavallinen haittavaikutus. Ruusufinnistä ja ruusufinnin kaltaista ihottumista on myös raportoitu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen erittäin harvoilla Protopy voidetta käyttäneillä on todettu pahanlaatuisia kasvaimia (esim. iholla tai imusolmukkeissa). Yhteyttä Protopy voiteeseen ei kuitenkaan ole toistaiseksi osoitettu tai poissuljettu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. PROTOPYIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä kotelossa ja voideputkessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

6. MUUTA TIETOA

Mitä Protopy sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusimonohydraatti.
1 g Protopy 0,03% voidetta sisältää 0,3 mg takrolimuusia (monohydraattina).
- Muut aineet ovat valkavaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha ja kiinteä parafiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Myyntiluvan haltija: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Saksa

Valmistaja: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Protopy 0,1% voide Takrolimuusimonohydraatti

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Protopy on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Protopya
3. Miten Protopya käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Protopyin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PROTOPY ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Protopyin vaikuttava aine, takrolimuusimonohydraatti, on immuunisysteemiin vaikuttava aine.

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

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT PROTOPYIA

Älä käytä Protopyia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) takrolimuusille tai Protopyin jollekin muulle aineelle tai makrolidiantibioteille (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini).

Ole erityisen varovainen Protopyin suhteen

- Protopy voidetta ei ole hyväksytty alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Tämän vuoksi sitä ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä. Ota yhteyttä lääkäriin.
- Protopyin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ei ole tietoja. Erittäin harvoilla Protopy voidetta käyttäneillä on todettu pahanlaatuisia kasvaimia (esim. iholla tai imusolmukkeissa). Yhteyttä Protopy voiteeseen ei kuitenkaan ole osoitettu.
- Jos Sinulla on märkiviä ihomuutoksia. Älä käytä voidetta märkäisille alueille.
- Jos Sinulla on maksan vajaatoiminta. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät Protopya.
- Ennen Protopyin käyttöä kerro lääkärillesi, jos sinulla on pahanlaatuisia ihomuutoksia (kasvaimia) tai jos immuunijärjestelmäsi on minkä tahansa syyn vuoksi heikentynyt.
- Jos Sinulla on perinnöllinen ihosairaus kuten Nethertonin syndrooma tai kärsit yleistyneestä erythrodermiasta (koko ihon tulehtunut punoitus ja hilseily). Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät Protopya.
- Ennen hoidon aloittamista kerro lääkärillesi, jos sinulla on turvonneita imusolmukkeita. Jos imusolmukkeesi turpoavat Protopy-hoidon aikana, kysy neuvoa lääkäritäsi.
- Kerro lääkärillesi Protopyin käytöstä ennen kuin sinulle annetaan rokotus. Rokotusta ei tulisi antaa hoidon aikana eikä jonkin aikaa Protopy-hoidon jälkeen. Elävillä heikennetyillä rokotteilla (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko tai suun kautta annettava poliorokote)

- odotusaika on 28 päivää ja inaktivoituilla rokotteilla (esim. jäykkäkouristus, kurkkumätä, hinkuyskä ja influenssa) 14 päivää.
- Vältä ihon pitkäaikaista altistamista auringonvalolle tai keinotekoiselle ultraviolettivalolle (kuten solarium). Jos vietät aikaa ulkona Protopyin levittämisen jälkeen, käytä aurinkosuojavoiteita ja sopivia ilmavia vaatteita suojaamaan ihoa auringolta. Pyydä lisäksi lääkäriäsi neuvomaan muita tarvittavia aurinkosuoja menetelmiä. Jos sinulle määrätään valohoitoa, kerro lääkärillesi, että käytät Protopya, koska Protopya ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti valohoidon kanssa.
 - Vältä voiteen joutumista silmiin tai limakalvoille (suun tai nenän sisään).

Muiden lääkevalmisteiden ja kosmetiikan samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

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

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

Ennen rokotteen saamista kerro lääkärillesi, että käytät Protopya (katso kohta ”Ole erityisen varovainen Protopyin suhteen”).

Protopyin käyttö ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä Protopya, jos olet raskaana tai imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

3. MITEN PROTOPYIA KÄYTETÄÄN

Käytä Protopya juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Levitä Protopya ohut kerros hoidettavalle ihoalueelle.

Protopya voidaan käyttää useimmille kehon osille, mukaan lukien kasvot ja kaula sekä kyynär- ja polvitaipet.

Vältä voiteen käyttämistä nenän sisään, suuhun tai silmiin. Jos voidetta joutuu jollekin näistä alueista, se tulee pyyhkiä välittömästi pois ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä.

Älä peitä hoidettavaa ihoaluetta siteellä äläkä kääreellä.

Pese kätesi Protopyin levittämisen jälkeen ellei tarkoitus ole hoitaa myös käsiä.

Varmistu, että ihosi on täysin kuiva kylvyn tai suihkun jälkeen ennen kuin levität Protopya.

Aikuisille potilaille (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) on saatavilla kahta eri Protopy vahvuutta (Protopy 0,03% ja Protopy 0,1% voide). Lääkärisi päättää kumpi vahvuus on sinulle paras. Tavallisesti hoito aloitetaan Protopy 0,1% voiteella, jota levitetään kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, on aloitettava uudelleen 2 kertaa päivässä annostelu Protopy 0,1% voiteella. Riippuen hoidon vaikutuksesta ihottumaasi lääkärisi päättää voidaanko annostelukertoja harventaa tai käyttää miedompaa, 0,03% Protopy 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. Protopy-hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

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 Protopyia

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

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Noin puolella potilaista, jotka käyttävät Protopyia esiintyy jonkin tyyppistä ihoärsytystä paikassa, johon he ovat levittäneet voidetta. Polttava tunne ja kutina ovat erittäin yleisiä (> 10%). Nämä oireet ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja menevät yleensä ohi viikon kuluessa Protopyia käytettäessä. Muita yleisiä (> 1%) haittavaikutuksia ovat punoitus, kuumotus, kipu, ihon herkistyminen (erityisesti kuumalle ja kylmälle), kihelmöinti, ihottuma, follikuliitti (punoittava ja tulehtunut karvatuppi) ja herpes virus -infektio (esim. yskänrokko, yleistynyt herpes simplex -infektio). Kasvojen punoitus ja ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen on myös yleistä. Akne on epätavallinen haittavaikutus. Ruusufinnistä ja ruusufinnin kaltaista ihottumista on myös raportoitu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen erittäin harvoilla Protopy voidetta käyttäneillä on todettu pahanlaatuisia kasvaimia (esim. iholla tai imusolmukkeissa). Yhteyttä Protopy voiteeseen ei kuitenkaan ole toistaiseksi osoitettu tai poissuljettu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. PROTOPYIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä kotelossa ja voideputkessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Protopy sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusimonohydraatti.
1 g Protopy 0,1% voidetta sisältää 1,0 mg takrolimuusia (monohydraattina).
- Muut aineet ovat valkovaseliini, nestemäinen parafiini, propyleenikarbonaatti, valkovaha ja kiinteä parafiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Myyntiluvan haltija: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Saksa

Valmistaja: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo n^ο 1
Bloque 14-2^a
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
Tel: +34 91 4952700

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa