

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,03% maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g preparatu Protopy 0,03% maść zawiera 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,03%).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Maść o barwie białej do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci (w wieku dwóch lat i powyżej) w przypadkach gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie maścią Protopy powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Leczenie należy prowadzić w sposób przerywany a nie ciągły.

Cienką warstwę maści Protopy należy nanieść na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry. Maść Protopy może być zastosowana na każdą część ciała, włączając powierzchnię twarzy, szyi oraz obszarów zgięć, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopy nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 4.4).

Maść Protopy należy stosować na całej chorobowo zmienionej powierzchni skóry aż do ustąpienia zmian, po czym leczenie należy przerwać. Zwykle poprawę obserwuje się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeśli po dwóch tygodniach leczenia brak jest znamion poprawy, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Preparat Protopy może być stosowany w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów nawrotu (zacerwienie skóry), należy wznowić leczenie.

Protopy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.

Stosowanie u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Leczenie należy rozpocząć od stosowania dwa razy na dobę w okresie do trzech tygodni. Następnie częstotliwość stosowania należy ograniczyć do jednego razu na dobę aż do ustąpienia zmian chorobowych (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dorosłych (w wieku 16 lat i powyżej)

Protopy dostępny jest w dwóch mocach, Protopy 0,03% i Protopy 0,1% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania preparatu Protopy 0,1% dwa razy na dobę i należy je kontynuować aż do ustąpienia zmian. Jeśli objawy powracają, należy ponownie zastosować Protopy 0,1% dwa razy na dobę. Jeśli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę ograniczenia częstotliwości nanoszenia maści lub zastosować mniejszą moc, Protopy 0,03% maść.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak dotychczasowe doświadczenie kliniczne w tej grupie chorych nie wskazuje na konieczność zmiany dawkowania.

W klinicznych badaniach skuteczności leczenie kończono nagłym odstawieniem leku. Brak jest więc informacji, czy stopniowe zmniejszanie dawki może zmniejszać częstość nawrotów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na makrolidy, takrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maści Protopy nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności lub pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

Nie określono wpływu leczenia maścią Protopy na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci, zwłaszcza małych. Fakt ten należy wziąć pod uwagę przy przepisywaniu leku pacjentom w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.1).

W czasie leczenia maścią Protopy należy ograniczać narażanie skóry na działanie światła słonecznego oraz unikać światła ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w połączeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed światłem, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie środków zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopy nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopy nie należy stosować środków zmiękczających na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo. Brak jest doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub środków immunosupresyjnych.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopy w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopy należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Leczenie maścią Protopy może się wiązać ze zwiększonym narażeniem na zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew oспopodobny Kaposiego). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem maści Protopy.

Zdolność do miejscowego działania immunosupresyjnego (z możliwością pojawienia się zakażeń lub nowotworów skóry) w czasie długotrwałego leczenia (tj. latami) pozostaje nieznana (patrz punkt 5.1).

Protopy zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów, którzy stosują maść zawierającą takrolimus obserwowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniak skóry i inne rodzaje chłoniaków

oraz raki skóry (patrz punkt 4.8). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopy nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu.

Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych było zgłaszane niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Chorzy po przeszczepach poddawani leczeniu immunosupresyjnemu (np. takrolimus stosowany ogólnie) narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka. Dlatego też pacjenci otrzymujący preparat Protopy, u których wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, powinni pozostawać pod kontrolą w celu upewnienia się, że zmiany węzłów chłonnych całkowicie ustąpiły. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak jest pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia preparatem Protopy.

Szczególną uwagę należy zwrócić, by uniknąć kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą. Stosowanie maści Protopy pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane.

Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są niskie po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Z uwagi na możliwość stałego zwiększonego wchłaniania układowego takrolimusu nie zaleca się stosowania maści Protopy u pacjentów z genetycznymi wadami bariery naskórkowej, takimi jak zespół Nethertona. Bezpieczeństwo stosowania maści Protopy u chorych z uogólnioną erytrodermią nie zostało ustalone.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopy u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono typowych badań interakcji takrolimusu w postaci maści.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przeskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus stosowany ogólnie metabolizowany jest przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Działanie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus jest niewielkie (< 1,0 ng/ml) i jest mało prawdopodobne, aby podlegało wpływom innych stosowanych równocześnie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itraconazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erytrodermią.

Nie badano możliwości interakcji pomiędzy szczepieniem i zastosowaniem maści Protopy. Z uwagi na potencjalne ryzyko niepowodzenia szczepienia, powinno ono być przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie przerwy w leczeniu, z zachowaniem okresu 14 dni pomiędzy ostatnim zastosowaniem maści Protopy i szczepieniem. W przypadku żywych atenuowanych szczepionek powinno się wydłużyć ten okres do 28 dni lub rozważyć zastosowanie innej szczepionki.

4.6 Cięża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania maści z takrolimusem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Maści Protopy nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dane uzyskane po zastosowaniu u ludzi wskazują, że po podaniu układowym takrolimus przenika do mleka. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus zastosowany w maści jest niewielkie, karmienie piersią w czasie leczenia maścią Protopy nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Maść Protopy stosuje się miejscowo i jest mało prawdopodobne by wpływała ona na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych).

Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10) i niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania

Często: ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezje w miejscu podania, wysypka w miejscu podania

Zakażenia i infestacja

Często: zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew oспopodobny Kaposiego)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zapalenie mieszków włosowych, świąd

Niezbyt często: trądzik

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)

Następujące działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku na rynek:
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: trądzik różowaty

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów stosujących maść zawierającą takrolimus zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków skóry i innych rodzajów chłoniaków oraz raka skóry (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne.

W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX14

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane. Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ .

In vitro, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazoili i eozynofili.

U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Protopy oceniono u ponad 13 500 pacjentów leczonych takrolimusem w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki czterech dużych badań klinicznych. W sześciomiesięcznym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano 0,1% takrolimus maść dwa razy na dobę u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i porównano z modelem miejscowo stosowanych kortykosteroidów (0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję). Głównym punktem końcowym była częstość odpowiedzi w 3. miesiącu, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 60% poprawę ocenianą za pomocą Zmodyfikowanego Indeksu Powierzchni i Zaawansowania Wyprysku (ang: mEASI modified Eczema Area and Severity Index), pomiędzy stanem wyjściowym a miesiącem 3. Częstość odpowiedzi w grupie otrzymującej 0,1% takrolimus (71,6%) była znamienne wyższa od częstości odpowiedzi uzyskanej w grupie leczonej miejscowo kortykosteroidami (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). Częstości odpowiedzi po 6 miesiącach były porównywalne do wyników po 3 miesiącach.

Tabela 1 Skuteczność w 3. miesiącu

	Miejscowe leczenie korykosteroidami§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o \geq 60% (główny punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa \geq 90% w ogólnej ocenie lekarza	28,5%	47,7%

§ Miejscowe leczenie korykosteroidami = 0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję

§§ wyższe wartości = większa poprawa

Częstość występowania i charakter większości objawów niepożądanych były podobne w obydwóch grupach. Pieczenie skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (wypieki i nadwrażliwość skóry po spożyciu alkoholu), mrowienie skóry, przeczulica, trądzik, zapalenia grzybicze występowały częściej w grupie leczonej takrolimusem. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w obu grupach leczenia przez cały okres badania.

W drugim badaniu, dzieci w wieku od 2 do 15 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymywały dwa razy na dobę przez trzy tygodnie 0,03% maść z takrolimusem, 0,1% maść z takrolimusem lub 1% maść z octanem hydrokortyzonu. Głównym punktem końcowym było pole pod krzywą AUC mEASI, wyrażone jako odsetek wartości początkowej, uśrednione dla okresu leczenia. Wyniki tego wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania wykazały, że maść z takrolimusem 0,03% i 0,1% jest znacząco bardziej skuteczna ($p < 0,001$ dla obu mocy) niż 1% maść z octanem hydrokortyzonu (Tabela 2).

Tabela 2 Skuteczność w 3. tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=485)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (główny punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa \geq 90 % w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania pieczenia skóry była wyższa w grupie leczonej takrolimusem niż w grupie leczonej hydrokortyzonem. Świąd zmniejszał się w czasie badania w grupie otrzymującej takrolimus, ale nie w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w żadnej z leczonych grup przez cały okres badania klinicznego.

Celem trzeciego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 0,03% maści z takrolimusem nakładanej dwa razy na dobę, w stosunku do podawanej 2 razy na dobę 1% maści z octanem hydrokortyzonu u dzieci w wieku od 2 do 15 lat, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Czas trwania leczenia wynosił do trzech tygodni.

Tabela 3 Skuteczność w 3. tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=207)	Takrolimus 0,03% (N=207)	Takrolimus 0,1% (N=210)
Mediana procentu zmniejszenia mEASI (główny punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	13,6%	27,8%	36,7%

§ wyższe wartości = większa poprawa

Główny punkt końcowy zdefiniowano jako procentowe zmniejszenie indeksu mEASI od wartości wyjściowej do końca leczenia. Większą i znamioną statystycznie poprawę wykazano dla maści takrolimus 0,03%, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p < 0,001$ dla obu), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści takrolimus 0,03% dwa razy na dobę było bardziej skuteczne aniżeli stosowanie raz dziennie (Tabela 3). Występowanie miejscowego pieczenia skóry zdarzało się częściej w grupie otrzymującej takrolimus niż w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych ani w objawach czynności życiowych w żadnej z grup przez cały okres badania.

W czwartym, otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania w okresie do czterech lat, około 800 pacjentów (w wieku ≥ 2 lat) otrzymywało 0,1% maść z takrolimusem w sposób przerywany lub ciągły; w tym 300 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej trzy lata i 79 otrzymywało leczenie przez co najmniej 42 miesiące. U pacjentów, niezależnie od wieku, obserwowano poprawę atopowego zapalenia skóry we wszystkich kolejnych punktach czasowych, polegającą na zmianie punktów EASI i powierzchni zmian skórnych w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto, nie zaobserwowano utraty skuteczności leku podczas trwania badania. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych wykazywała tendencję spadkową w miarę trwania badania klinicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku. Trzy najczęściej zgłaszane działania niepożądane to objawy grypopodobne (uczucie zimna, przeziębienie, grypowe zakażenie górnych dróg oddechowych, itp), świąd i pieczenie skóry. W tym długotrwałym badaniu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych które nie byłyby opisane wcześniej w badaniach krótkotrwałych i (lub) w poprzednich badaniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazują, że po zastosowaniu miejscowym stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są niskie i jeśli są możliwe do oznaczenia, mają charakter przemijający.

Wchłanianie

Dane uzyskane od zdrowych osób wskazują, że po jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem takrolimusu w maści (0,03 - 0,1%) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych takrolimusem w maści (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $< 1,0$ ng/ml. Stężenia wyższe niż 1,0 ng/ml, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, układowa ekspozycja (tj. AUC) na takrolimus z preparatu Protopy jest około 30-krotnie mniejsza niż obserwowana po immunosupresyjnym leczeniu doustnym u pacjentów z przeszczepami nerek i wątroby. Najniższe stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólne, jest nieznane. Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią z takrolimusem przez dłuższy czas.

Dystrybucja

Ponieważ ekspozycja układowa związana ze stosowaniem takrolimusu w maści jest niska, uważa się, że jego znaczne wiązanie z białkami osocza (> 98,8%) nie ma klinicznie istotnego znaczenia. Po miejscowym zastosowaniu maści takrolimus, takrolimus w sposób swoisty przechodzi do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ogólnego.

Metabolizm

Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Dostępny układowo takrolimus podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale CYP3A4.

Eliminacja

Wykazano, że klirens takrolimusu po podaniu dożylnym jest niski. Średni klirens całkowity wynosi około 2,25 l/h. Klirens wątrobowy dostępnego układowo takrolimusu może być obniżony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów równocześnie leczonych silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa

Wielokrotne miejscowe zastosowanie takrolimusu w maści lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i grudki. Długotrwałe miejscowe leczenie takrolimusem szczurów prowadziło do toksyczności układowej, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany spowodowane były dużą ekspozycją układową u gryzoni, wynikającą ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą obserwowaną u świń miniaturowych przy wysokich stężeniach maści (3%). Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylne podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardiotoksyczne.

Mutagenność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość

Ogólnoustrojowe badania rakotwórczości u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.

W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy z użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.

W badaniach fotorakotwórczości takrolimus w postaci maści podawano przewlekle białym bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano takrolimus w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania maści zawierającej takrolimus nie jest znana.

Toksyczny wpływ na rozród

U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U szczurów samców po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
Propylenu węglan
Wosk biały
Parafina stała

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z polietylenu o niskiej gęstości, zaopatrzona w nakrętkę polipropylenową.

Wielkość opakowań: 10 g, 30 g i 60 g. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/02/2002

Data przedłużenia pozwolenia: 20/11/2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{DD/MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,1% maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g preparatu Protopy 0,1% maść zawiera 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,1%).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Maść o barwie białej do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie maścią Protopy powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Leczenie należy prowadzić w sposób przerywany a nie ciągły.

Cienką warstwę maści Protopy należy nanieść na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry. Maść Protopy może być zastosowana na każdą część ciała, włączając powierzchnię twarzy, szyi oraz obszarów zgięć, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopy nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 4.4).

Maść Protopy należy stosować na całej chorobowo zmienionej powierzchni skóry aż do ustąpienia zmian, po czym leczenie należy przerwać. Zwykle poprawę obserwuje się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeśli po dwóch tygodniach leczenia brak jest znamion poprawy, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Preparat Protopy może być stosowany w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów nawrotu (zacerwienie skóry), należy wznowić leczenie.

Protopy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.

Stosowanie u dorosłych (w wieku 16 lat i powyżej)

Protopy dostępny jest w dwóch mocach, Protopy 0,03% i Protopy 0,1% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania preparatu Protopy 0,1% dwa razy na dobę i należy je kontynuować aż do ustąpienia zmian. Jeśli objawy powracają, należy ponownie zastosować Protopy 0,1% dwa razy na dobę. Jeśli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę ograniczenia częstotliwości nanoszenia maści lub zastosować mniejszą moc, Protopy 0,03% maść.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak dotychczasowe doświadczenie kliniczne w tej grupie chorych nie wskazuje na konieczność zmiany dawkowania.

W klinicznych badaniach skuteczności leczenie kończono nagłym odstawieniem leku. Brak jest więc informacji, czy stopniowe zmniejszanie dawki może zmniejszać częstość nawrotów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na makrolidy, takrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maści Protopy nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności lub pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

W czasie leczenia maścią Protopy należy ograniczać narażanie skóry na działanie światła słonecznego oraz unikać światła ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w połączeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed światłem, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie środków zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopy nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopy nie należy stosować środków zmiękczających na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo. Brak jest doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub środków immunosupresyjnych.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopy w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopy należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Leczenie maścią Protopy może się wiązać ze zwiększonym narażeniem na zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew oспopodobny Kaposiego). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem maści Protopy.

Zdolność do miejscowego działania immunosupresyjnego (z możliwością pojawienia się zakażeń lub nowotworów skóry) w czasie długotrwałego leczenia (tj. latami) pozostaje nieznana (patrz punkt 5.1).

Protopy zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów, którzy stosują maść zawierającą takrolimus obserwowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniak skóry i inne rodzaje chłoniaków oraz raki skóry (patrz punkt 4.8). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopy nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu.

Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych było zgłaszane niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Chorzy po przeszczepach poddawani leczeniu immunosupresyjnemu (np. takrolimus stosowany ogólnie) narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka. Dlatego też pacjenci otrzymujący preparat Protopy, u których wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, powinni pozostawać pod kontrolą w celu upewnienia się, że zmiany węzłów chłonnych całkowicie ustąpiły. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak jest pewności co do

etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia preparatem Protopy.

Szczególne uwagi należy zwrócić, by uniknąć kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą. Stosowanie maści Protopy pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane.

Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są niskie po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Z uwagi na możliwość stałego zwiększonego wchłaniania układowego takrolimusu nie zaleca się stosowania maści Protopy u pacjentów z genetycznymi wadami bariery naskórkowej, takimi jak zespół Nethertona. Bezpieczeństwo stosowania maści Protopy u chorych z uogólnioną erytrodermią nie zostało ustalone.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopy u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono typowych badań interakcji takrolimusu w postaci maści.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przezskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus stosowany ogólnie metabolizowany jest przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Działanie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus jest niewielkie (< 1,0 ng/ml) i jest mało prawdopodobne, aby podlegało wpływom innych stosowanych równocześnie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erytrodermią.

Nie badano możliwości interakcji pomiędzy szczepieniem i zastosowaniem maści Protopy. Z uwagi na potencjalne ryzyko niepowodzenia szczepienia, powinno ono być przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie przerwy w leczeniu, z zachowaniem okresu 14 dni pomiędzy ostatnim zastosowaniem maści Protopy i szczepieniem. W przypadku żywych atenuowanych szczepionek powinno się wydłużyć ten okres do 28 dni lub rozważyć zastosowanie innej szczepionki.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania maści z takrolimusem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Maści Protopy nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dane uzyskane po zastosowaniu u ludzi wskazują, że po podaniu układowym takrolimus przenika do mleka. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus zastosowany w maści jest niewielkie, karmienie piersią w czasie leczenia maścią Protopy nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Maść Protopy stosuje się miejscowo i jest mało prawdopodobne by wpływała ona na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych).

Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10) i niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania
Często: ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezje w miejscu podania, wysypka w miejscu podania

Zakażenia i infestacja

Często: zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew ospopodobny Kaposiego)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zapalenie mieszków włosowych, świąd
Niezbyt często: trądzik

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)

Następujące działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku na rynek:
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: trądzik różowaty

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów stosujących maść zawierającą takrolimus zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków skóry i innych rodzajów chłoniaków oraz raka skóry (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne.

W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX14

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane. Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ .

In vitro, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofoili i eozynofili.

U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Protopy oceniono u ponad 13 500 pacjentów leczonych takrolimusem w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki czterech dużych badań klinicznych. W sześciomiesięcznym, wielośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano 0,1% takrolimus maść dwa razy na dobę u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i porównano z modelem miejscowo stosowanych korykosteroidów (0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję). Głównym punktem końcowym była częstość odpowiedzi w 3. miesiącu, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 60% poprawę ocenianą za pomocą Zmodyfikowanego Indeksu Powierzchni i Zaawansowania Wyprysku (ang: mEASI modified Eczema Area and Severity Index), pomiędzy stanem wyjściowym a miesiącem 3. Częstość odpowiedzi w grupie otrzymującej 0,1% takrolimus (71,6%) była znamienne wyższa od częstości odpowiedzi uzyskanej w grupie leczonej miejscowo korykosteroidami (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). Częstości odpowiedzi po 6 miesiącach były porównywalne do wyników po 3 miesiącach.

Tabela 1 Skuteczność w 3. miesiącu

	Miejscowe leczenie korykosteroidami§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o \geq 60% (główny punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa \geq 90% w ogólnej ocenie lekarza	28,5%	47,7%

§ Miejscowe leczenie korykosteroidami = 0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję

§§ wyższe wartości = większa poprawa

Częstość występowania i charakter większości objawów niepożądanych były podobne w obydwóch grupach. Pieczenie skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (wypieki i nadwrażliwość skóry po spożyciu alkoholu), mrowienie skóry, przeczulica, trądzik, zapalenia grzybicze występowały częściej w grupie leczonej takrolimusem. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w obu grupach leczenia przez cały okres badania.

W drugim badaniu, dzieci w wieku od 2 do 15 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymywały dwa razy na dobę przez trzy tygodnie 0,03% maść z takrolimusem, 0,1% maść z takrolimusem lub 1% maść z octanem hydrokortyzonu. Głównym punktem końcowym było pole pod krzywą AUC mEASI, wyrażone jako odsetek wartości początkowej, uśrednione dla okresu leczenia. Wyniki tego wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania wykazały, że maść z takrolimusem 0,03% i 0,1% jest znacząco bardziej skuteczna ($p < 0,001$ dla obu mocy) niż 1% maść z octanem hydrokortyzonu (Tabela 2).

Tabela 2 Skuteczność w 3. tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=485)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (główny punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania pieczenia skóry była wyższa w grupie leczonej takrolimusem niż w grupie leczonej hydrokortyzonem. Świąd zmniejszał się w czasie badania w grupie otrzymującej takrolimus, ale nie w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w żadnej z leczonych grup przez cały okres badania klinicznego.

Celem trzeciego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 0,03% maści z takrolimusem nakładanej dwa razy na dobę, w stosunku do podawanej 2 razy na dobę 1% maści z octanem hydrokortyzonu u dzieci w wieku od 2 do 15 lat, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Czas trwania leczenia wynosił do trzech tygodni.

Tabela 3 Skuteczność w 3. tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=207)	Takrolimus 0,03% (N=207)	Takrolimus 0,1% (N=210)
Mediana procentu zmniejszenia mEASI (główny punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa $\geq 90\%$ w ogólnej ocenie lekarza	13,6%	27,8%	36,7%

§ wyższe wartości = większa poprawa

Główny punkt końcowy zdefiniowano jako procentowe zmniejszenie indeksu mEASI od wartości wyjściowej do końca leczenia. Większą i zmienną statystycznie poprawę wykazano dla maści takrolimus 0,03%, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p < 0,001$ dla obu), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści takrolimus 0,03% dwa razy na dobę było bardziej skuteczne aniżeli stosowanie raz dziennie (Tabela 3). Występowanie miejscowego pieczenia skóry zdarzało się częściej w grupie otrzymującej takrolimus niż w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych ani w objawach czynności życiowych w żadnej z grup przez cały okres badania.

W czwartym, otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania w okresie do czterech lat, około 800 pacjentów (w wieku ≥ 2 lat) otrzymywało 0,1% maść z takrolimusem w sposób przerywany lub ciągły; w tym 300 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej trzy lata i 79 otrzymywało leczenie przez co najmniej 42 miesiące. U pacjentów, niezależnie od wieku, obserwowano poprawę atopowego zapalenia skóry we wszystkich kolejnych punktach czasowych, polegającą na zmianie punktów EASI i powierzchni zmian skórnych w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto, nie zaobserwowano utraty skuteczności leku podczas trwania badania. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych wykazywała tendencję spadkową w miarę trwania badania klinicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku. Trzy najczęściej zgłaszane działania niepożądane to objawy grypopodobne (uczucie zimna, przeziębienie, grypowe zakażenie górnych dróg oddechowych, itp), świąd i pieczenie skóry. W tym długotrwałym badaniu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych które nie byłyby opisane wcześniej w badaniach krótkotrwałych i (lub) w poprzednich badaniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazują, że po zastosowaniu miejscowym stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są niskie i jeśli są możliwe do oznaczenia, mają charakter przemijający.

Wchłanianie

Dane uzyskane od zdrowych osób wskazują, że po jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem takrolimusu w maści (0,03 - 0,1%) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych takrolimusem w maści (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $< 1,0$ ng/ml. Stężenia wyższe niż $1,0$ ng/ml, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, układowa ekspozycja (tj. AUC) na takrolimus z preparatu Protopy jest około 30-krotnie mniejsza niż obserwowana po immunosupresyjnym leczeniu doustnym u pacjentów z przeszczepami nerek i wątroby. Najniższe stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólne, jest nieznane. Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią z takrolimusem przez dłuższy czas.

Dystrybucja

Ponieważ ekspozycja układowa związana ze stosowaniem takrolimusu w maści jest niska, uważa się, że jego znaczne wiązanie z białkami osocza ($> 98,8\%$) nie ma klinicznie istotnego znaczenia. Po miejscowym zastosowaniu maści takrolimusu, takrolimus w sposób swoisty przechodzi do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ogólnego.

Metabolizm

Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Dostępny układowo takrolimus podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale CYP3A4.

Eliminacja

Wykazano, że klirens takrolimusu po podaniu dożylnym jest niski. Średni klirens całkowity wynosi około $2,25$ l/h. Klirens wątrobowy dostępnego układowo takrolimusu może być obniżony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów równocześnie leczonych silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa

Wielokrotne miejscowe zastosowanie takrolimusu w maści lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i grudki. Długotrwałe miejscowe leczenie takrolimusem szczurów prowadziło do toksyczności układowej, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany spowodowane były dużą ekspozycją układową u gryzoni, wynikającą ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą obserwowaną u świń miniaturowych przy wysokich stężeniach maści (3%). Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylne podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardi toksyczne.

Mutagenność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość

Ogólnoustrojowe badania rakotwórczości u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.

W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy z użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.

W badaniach fotorakotwórczości takrolimus w postaci maści podawano przewlekle białym bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano takrolimus w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania maści zawierającej takrolimus nie jest znana.

Toksyczny wpływ na rozród

U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U szczurów samców po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
Propylenu węglan
Wosk biały
Parafina stała

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z polietylenu o niskiej gęstości, zaopatrzona w nakrętkę polipropylenową.

Wielkość opakowań: 10 g, 30 g i 60 g. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszenie do obrotu: 28/02/2002
Data przedłużenia pozwolenia: 20/11/2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD/MM/RRRR}

Szczególowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Astellas Ireland Co. Ltd.,
Killorglin,
County Kerry,
Irlandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PROTOPY 0,03% MAŚĆ (10 g, 30 g, 60 g PUDEŁKO TEKSTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,03% Maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylenu węglan, воск biały, parafinę stałą

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

10 g
30 g
60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zewnętrznie, na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Protopy 0.03%

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PROTOPY 0,03% MAŚĆ (10 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Protopy 0,03% Maść
Takrolimus jednowodny
Zewnętrznie, na skórę.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 g

6. INNE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

EU/1/02/202/005

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PROTOPY 0,03% MAŚĆ (30 g, 60 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,03% Maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylenu węglan, воск biały, parafinę stałą

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

30 g

60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zewnętrznie, na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PROTOPY 0,1% MAŚĆ (10 g, 30 g, 60 g PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,1% Maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylenu węglan, воск biały, parafinę stałą

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

10 g
30 g
60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zewnętrznie, na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Protopy 0.1%

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PROTOPY 0,1% MAŚĆ (10 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Protopy 0,1% Maść
Takrolimus jednowodny
Zewnętrznie, na skórę.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 g

6. INNE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

EU/1/02/202/006

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PROTOPY 0,1% MAŚĆ (30 g, 60 g TUBA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopy 0,1% Maść
Takrolimus jednowodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g maści zawiera: 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

wazelinę białą, parafinę ciekłą, propylenu węglan, воск biały, parafinę stałą.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść

30 g

60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zewnętrznie, na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Protopy 0,03% maść Takrolimus jednowodny

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Protopy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopy
3. Jak stosować lek Protopy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Protopy
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PROTOPY I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Protopy jest takrolimus jednowodny, który jest środkiem immunomodulującym.

Maść Protopy 0,03% stosowana jest do leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry (wyprysk) u dorosłych, którzy nie reagowali lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, takiego jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów i u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), które nie reagowały na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. W atopowym zapaleniu skóry wzmożona reakcja układu odpornościowego skóry wywołuje jej stan zapalny (swędzenie, zaczerwienienie, suchość). Protopy zmienia nieprawidłową odpowiedź immunologiczną likwidując stan zapalny i świąd.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PROTOPY

Kiedy nie stosować leku Protopy

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników maści, albo na antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna, klaritromycyna, erytromycyna).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Protopy

- Stosowanie maści Protopy u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia nie jest zatwierdzone. Dlatego też nie należy stosować maści w tej grupie wiekowej. Należy skonsultować się z lekarzem.
- Nie ustalono, jaki jest wpływ leczenia maścią Protopy na rozwijający się układ odpornościowy u dzieci, szczególnie małych.
 - Bezpieczeństwo stosowania maści Protopy przez długi czas nie jest znane. U bardzo małej liczby osób, które stosowały maść Protopy wystąpiły nowotwory złośliwe (np. skóry lub chłoniak). Jednakże nie stwierdzono związku z leczeniem maścią Protopy.
 - Jeśli uszkodzenia skóry są zakażone. Nie wolno stosować maści na zakażone uszkodzenia skóry.
 - Jeśli występuje niewydolność wątroby. Przed zastosowaniem maści Protopy należy zasięgnąć porady lekarza.

- Przed zastosowaniem maści Protopy należy również poinformować lekarza o występowaniu jakichkolwiek nowotworów złośliwych skóry (guzów) oraz osłabieniu układu immunologicznego (upośledzenie odporności) z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jeśli występuje genetyczna wada bariery naskórkowej, taka jak zespół Nethertona, lub jeśli występuje uogólniona erythrodermia (zaczzerwienienie zapalne i łuszczenie całej skóry). Należy zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem maści Protopy.
- Należy poinformować lekarza, jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia występuje obrzęk węzłów chłonnych. Jeśli w trakcie leczenia maścią Protopy wystąpi obrzęk węzłów chłonnych, należy skonsultować się z lekarzem.
- Przed szczepieniem należy poinformować lekarza o stosowaniu maści Protopy. Nie wolno szczepić w trakcie leczenia maścią Protopy i przez pewien czas po zakończeniu jej stosowania. W przypadku żywych atenuowanych szczepionek (np. odra, świnka, różyczka lub polio doustna) należy odczekać 28 dni, w przypadku szczepionek inaktywowanych (np. tężec, błonica, krztusiec czy grypa) - 14 dni.
- Należy unikać wystawiania skóry na dłuższe działanie światła słonecznego lub sztucznego światła słonecznego, jak na przykład łożka opalające. Jeśli spędza się czas na dworze po zastosowaniu maści Protopy, należy używać kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym i nosić luźną odzież chroniącą skórę przed słońcem. Ponadto należy zapytać lekarza o inne metody ochrony przed słońcem. W przypadku zalecenia leczenia światłem należy poinformować lekarza prowadzącego o stosowaniu maści Protopy, ponieważ nie zaleca się stosowania maści Protopy i leczenia światłem w tym samym czasie.
- Należy unikać kontaktu leku z oczami i błonami śluzowymi (wewnątrz nosa lub ust).

Stosowanie leku Protopy z innymi lekami i kosmetykami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Można stosować kremy nawilżające i płyny kosmetyczne w czasie leczenia maścią Protopy, lecz nie należy ich używać w ciągu dwóch godzin po zastosowaniu maści Protopy.

Nie badano skutków stosowania w tym samym czasie maści Protopy z innymi lekami stosowanymi na skórę lub z doustnie przyjmowanymi kortykosteroidami (np. kortyzonem), ani z lekami, które wpływają na układ odpornościowy.

Przed szczepieniem należy poinformować lekarza o stosowaniu maści Protopy (patrz dział: „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Protopy”).

Stosowanie leku Protopy z jedzeniem i pićm

W czasie stosowania maści Protopy picie alkoholu może powodować rumieńce lub zaczzerwienienie skóry lub twarzy oraz uczucie gorąca.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować maści Protopy w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PROTOPY

Lek Protopy należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy nanieść cienką warstwę maści Protopy na zmienioną powierzchnię skóry.

Maść Protopy można stosować na większość powierzchni ciała, łącznie z twarzą i szyją oraz obszarem zgięć w okolicy kolan i łokci.

Nie należy stosować maści wewnątrz nosa, jamy ustnej ani do oka. Jeśli maść dostanie się w któreś z tych miejsc, należy ją dokładnie zetrzeć i (lub) splukać wodą.

Nie przykrywać leczonego obszaru skóry bandażami lub opatrunkami.

Po zastosowaniu maści Protopy należy umyć ręce, o ile nie są one objęte leczeniem.

Przed zastosowaniem maści Protopy po kąpieli lub prysznicu należy upewnić się, czy skóra jest całkowicie sucha.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Protopy należy stosować dwukrotnie w ciągu dnia, raz rano i raz wieczorem, przez trzy tygodnie. Po tym okresie maść powinna być stosowana raz dziennie na każdą chorą okolicę skóry, aż do ustąpienia wyprysku.

Dorośli (w wieku 16 lat i starsi)

Dla dorosłych pacjentów Protopy jest dostępny w dwóch mocach (maść Protopy 0,03% i Protopy 0,1%). Lekarz prowadzący decyduje, która z nich jest odpowiednia dla danego pacjenta. Zwykle leczenie rozpoczyna się od maści Protopy 0,1% dwa razy w ciągu dnia, jeden raz rano i jeden raz wieczorem, do czasu ustąpienia wyprysku. W przypadku nawrotu objawów, należy rozpocząć ponownie leczenie maścią Protopy 0,1%. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz zdecyduje, czy można zmniejszyć częstość stosowania lub użyć maści o mniejszej mocy, Protopy 0,03%.

Każdy zmieniony obszar skóry należy leczyć do czasu ustąpienia wyprysku. Poprawa widoczna jest zwykle w ciągu jednego tygodnia. Jeśli w okresie dwóch tygodni nie widać poprawy, należy udać się do lekarza w celu zastosowania innego możliwego leczenia. Leczenie maścią Protopy może być powtórzone w przypadku nawrotu objawów.

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą możliwie jak najszybciej. Nie wywoływać wymiotów.

Pominięcie zastosowania leku Protopy

W przypadku zapomnienia nałożenia maści w przewidzianym czasie, należy zastosować ją jak najszybciej, a następnie powrócić do poprzedniego schematu leczenia.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Protopy może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U około połowy pacjentów stosujących Protopy występuje pewnego typu podrażnienie skóry w miejscach zastosowania maści. Uczucie pieczenia i swędzenie są objawami bardzo częstymi (> 10%). Zwykle mają one łagodny lub umiarkowany charakter i przemijają w ciągu pierwszego tygodnia stosowania leku Protopy. Inne częste działania niepożądane (> 1%) to zaczerwienienie, uczucie gorąca, ból, wzmożona wrażliwość skóry (szczególnie na gorąco i zimno) i jej mrowienie, wysypka, folliculitis (stan zapalny lub zakażenie mieszków włosowych), zakażenie wirusem Herpes (np. opryszczka wargowa, uogólnione zakażenie wirusem *Herpes simplex*). Uderzenia gorąca w obrębie twarzy lub podrażnienie skóry po wypiciu alkoholu występują również często. Trądzik jest rzadko występującym objawem niepożądanym. Trądzik różowaty i zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego również były zgłaszane.

Od czasu wprowadzenia maści Protopy do obrotu u bardzo małej liczby osób przyjmujących ten lek wystąpiły nowotwory (na przykład skóry lub chłoniak). Jednakże w oparciu o dostępne dane dotychczas nie potwierdzono ani nie wykluczono związku z leczeniem maścią Protopy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PROTOPY

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Protopy po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubie i tekturowym pudełku (Termin ważności:). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Protopy

- Substancją czynną jest takrolimus jednowodny.
Jeden gram maści Protopy 0,03% zawiera 0,3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Inne składniki leku to wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, wosk biały, parafina stała.

Jak wygląda lek Protopy i co zawiera opakowanie

Protopy jest maścią o barwie białej lub lekko żółtawej. Dostępny jest w tubach zawierających po 10, 30 lub 60 gramów maści. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Protopy dostępny jest w dwóch mocach (maść Protopy 0,03% i Protopy 0,1%).

Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Niemcy.

Wytwórca: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlandia.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

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, 1ºAndar
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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Protopy 0,1% maść Takrolimus jednowodny

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Protopy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Protopy
3. Jak stosować lek Protopy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Protopy
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PROTOPY I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Protopy jest takrolimus jednowodny, który jest środkiem immunomodulującym.

Maść Protopy 0,1 % stosowana jest do leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry (wyprysk) u dorosłych, którzy nie reagowali lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, takiego jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. W atopowym zapaleniu skóry wzmożona reakcja układu odpornościowego skóry wywołuje jej stan zapalny (swędzenie, zaczerwienienie, suchość). Protopy zmienia nieprawidłową odpowiedź immunologiczną likwidując stan zapalny i świąd.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PROTOPY

Kiedy nie stosować leku Protopy

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników maści, albo na antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Protopy

- Stosowanie maści Protopy u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia nie jest zatwierdzone. Dlatego też nie należy stosować maści w tej grupie wiekowej. Należy skonsultować się z lekarzem.
- Bezpieczeństwo stosowania maści Protopy przez długi czas nie jest znane. U bardzo małej liczby osób, które stosowały maść Protopy wystąpiły nowotwory złośliwe (np. skóry lub chłoniak). Jednakże nie stwierdzono związku z leczeniem maścią Protopy.
- Jeśli uszkodzenia skóry są zakażone. Nie wolno stosować maści na zakażone uszkodzenia skóry.
- Jeśli występuje niewydolność wątroby. Przed zastosowaniem maści Protopy należy zasięgnąć porady lekarza.
- Przed zastosowaniem maści Protopy należy również poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek nowotworów złośliwych skóry (guzów) oraz osłabieniu układu immunologicznego (upośledzenie odporności) z jakiegokolwiek przyczyny.

- Jeśli występuje genetyczna wada bariery naskórkowej, taka jak zespół Nethertona, lub jeśli występuje uogólniona erytrodermia (zaczzerwienienie zapalne i łuszczenie całej skóry). Należy zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem maści Protopy.
- Należy poinformować lekarza, jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia występuje obrzęk węzłów chłonnych. Jeśli w trakcie leczenia maścią Protopy wystąpi obrzęk węzłów chłonnych, należy skonsultować się z lekarzem.
- Przed szczepieniem należy poinformować lekarza o stosowaniu maści Protopy. Nie wolno szczepić w trakcie leczenia maścią Protopy i przez pewien czas po zakończeniu jej stosowania. W przypadku żywych atenuowanych szczepionek (np. odra, świnka, różyczka lub polio doustna) należy odczekać 28 dni, w przypadku szczepionek inaktywowanych (np. tężec, błonica, krztusiec czy grypa) - 14 dni.
- Należy unikać wystawiania skóry na dłuższe działanie światła słonecznego lub sztucznego światła słonecznego, jak na przykład łożka opalające. Jeśli spędza się czas na dworze po zastosowaniu maści Protopy, należy używać kosmetyków z filtrem przeciwsłonecznym i nosić luźną odzież chroniącą skórę przed słońcem. Ponadto należy zapytać lekarza o inne metody ochrony przed słońcem. W przypadku zalecenia leczenia światłem należy poinformować lekarza prowadzącego o stosowaniu maści Protopy, ponieważ nie zaleca się stosowania maści Protopy i leczenia światłem w tym samym czasie.
- Należy unikać kontaktu leku z oczami i błonami śluzowymi (wewnątrz nosa lub ust).

Stosowanie leku Protopy z innymi lekami i kosmetykami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Można stosować kremy nawilżające i płyny kosmetyczne w czasie leczenia maścią Protopy, lecz nie należy ich używać w ciągu dwóch godzin po zastosowaniu maści Protopy.

Nie badano skutków stosowania w tym samym czasie maści Protopy z innymi lekami stosowanymi na skórę lub z doustnie przyjmowanymi kortykosteroidami (np. kortyzonem), ani z lekami, które wpływają na układ odpornościowy.

Przed szczepieniem należy poinformować lekarza o stosowaniu maści Protopy (patrz dział: „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Protopy”).

Stosowanie leku Protopy z jedzeniem i pićm

W czasie stosowania maści Protopy picie alkoholu może powodować rumieńce lub zaczzerwienienie skóry lub twarzy, oraz uczucie gorąca.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować maści Protopy w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PROTOPY

Lek Protopy należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy nanieść cienką warstwę maści Protopy na zmienioną powierzchnię skóry.

Maść Protopy można stosować na większość powierzchni ciała, łącznie z twarzą i szyją oraz obszarem zgięć w okolicy kolan i łokci.

Nie należy stosować maści wewnątrz nosa, jamy ustnej ani do oka. Jeśli maść dostanie się w któreś z tych miejsc, należy ją dokładnie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.

Nie przykrywać leczonego obszaru skóry bandażami lub opatrunkami.

Po zastosowaniu maści Protopy należy umyć ręce, o ile nie są one objęte leczeniem.

Przed zastosowaniem maści Protopy po kąpieli lub prysznicu należy upewnić się, czy skóra jest całkowicie sucha.

Dla dorosłych pacjentów (w wieku 16 lat i starszych) Protopy jest dostępny w dwóch mocach (maść Protopy 0,03% i Protopy 0,1%). Lekarz prowadzący decyduje, która z nich jest odpowiednia dla danego pacjenta. Zwykle leczenie rozpoczyna się od maści Protopy 0,1% dwa razy w ciągu dnia, jeden raz rano i jeden raz wieczorem, do czasu ustąpienia wyprysku. W przypadku nawrotu objawów, należy rozpocząć ponownie leczenie maścią Protopy 0,1%. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz decyduje, czy można zmniejszyć częstość stosowania lub użyć maści o mniejszej mocy, Protopy 0,03%.

Każdy zmieniony obszar skóry należy leczyć do czasu ustąpienia wyprysku. Poprawa widoczna jest zwykle w ciągu jednego tygodnia. Jeśli w okresie dwóch tygodni nie widać poprawy, należy udać się do lekarza w celu zastosowania innego możliwego leczenia. Leczenie maścią Protopy może być powtórzone w przypadku nawrotu objawów.

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści

W przypadku pomyłkowego połknięcia maści należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą możliwie jak najszybciej. Nie wywoływać wymiotów.

Pominięcie zastosowania leku Protopy

W przypadku zapomnienia nałożenia maści w przewidzianym czasie, należy zastosować ją jak najszybciej, a następnie powrócić do poprzedniego schematu leczenia.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Protopy może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U około połowy pacjentów stosujących Protopy występuje pewnego typu podrażnienie skóry w miejscach zastosowania maści. Uczucie pieczenia i swędzenie są objawami bardzo częstymi (> 10%). Zwykle mają one łagodny lub umiarkowany charakter i przemijają w ciągu pierwszego tygodnia stosowania leku Protopy. Inne częste działania niepożądane (> 1%) to zaczerwienienie, uczucie gorąca, ból, wzmożona wrażliwość skóry (szczególnie na gorąco i zimno) i jej mrowienie, wysypka, folliculitis (stan zapalny lub zakażenie mieszków włosowych), zakażenie wirusem Herpes (np. opryszczka wargowa, uogólnione zakażenie wirusem *Herpes simplex*). Uderzenia gorąca w obrębie twarzy lub podrażnienie skóry po wypiciu alkoholu występują również często. Trądzik jest rzadko występującym objawem niepożądanym. Trądzik różowaty i zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego również były zgłaszane.

Od czasu wprowadzenia maści Protopy do obrotu u bardzo małej liczby osób przyjmujących ten lek wystąpiły nowotwory (na przykład skóry lub chłoniak). Jednakże w oparciu o dostępne dane dotychczas nie potwierdzono ani nie wykluczono związku z leczeniem maścią Protopy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PROTOPY

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Protopy po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubie i tekturowym pudełku (Termin ważności:). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Protopy

- Substancją czynną jest takrolimus jednowodny.
Jeden gram maści Protopy 0,1% zawiera 1,0 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Inne składniki leku to wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała.

Jak wygląda lek Protopy i co zawiera opakowanie

Protopy jest maścią o barwie białej lub lekko żółtawej. Dostępny jest w tubach zawierających po 10, 30 lub 60 gramów maści. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Protopy dostępny jest w dwóch mocach (maść Protopy 0,03% i Protopy 0,1%).

Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Niemcy.

Wytwórca: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlandia.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

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, 1ºAndar
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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu