

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Protopy 0,03% masť

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g Protopy 0,03% masť obsahuje 0,3 mg takrolimu ako takrolimus monohydrát (0,03%).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Masť

Biela až nažltá masť.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi. Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u detí (2-ročných a starších), u ktorých zlyhala konvenčná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Protopyom má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a s liečbou atopickej dermatitídy.

Liečba má byť prerušovaná a nie kontinuálna.

Protopy masť sa má aplikovať v tenkej vrstve na postihnuté miesto na koži. Protopy masť sa môže použiť na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku, v oblasti flexúr okrem slizníc. Protopy masť sa nesmie aplikovať pod oklúznym obvazom (pozri časť 4.4).

Protopy sa má aplikovať na každú postihnutú oblasť kože až do zhojenia, potom sa liečba môže prerušiť. Vo všeobecnosti je zlepšenie väčšinou viditeľné do 1 týždňa od začiatku terapie. Pokiaľ by ani po dvoch týždňoch liečby neboli viditeľné žiadne znaky zlepšenia, treba uvažovať o iných terapeutických postupoch. Protopy sa môže používať v krátkodobej a intermitentne aj v dlhodobej terapii. Liečba sa má opätovne začať pri prvých príznakoch návratu (vzplanutie) symptómov ochorenia.

Protopy sa neodporúča používať u detí mladších ako 2 roky, pokiaľ nie sú k dispozícii ďalšie údaje.

#### Použitie u detí (2-ročné a staršie)

Liečba sa musí začať aplikáciou 2-krát denne počas troch týždňov. Po tomto čase sa má frekvencia aplikácie masti znížiť na 1-krát denne až do úplného zahojenia lézií (pozri časť 4.4).

#### Použitie u dospelých (16 a viac rokov)

Protopy je dostupný v dvoch silách - Protopy 0,03% masť a Protopy 0,1% masť. Terapia sa má začať aplikáciou masti Protopy 0,1% 2-krát denne a v liečbe je potrebné pokračovať, až kým sa lézie nezahoja. Ak by sa symptómy objavili znovu, má sa zopakovať liečba Protopyom 0,1% s aplikáciou

dvakrát denne. Pokiaľ to klinické podmienky dovoľia, má sa skúsiť zníženie frekvencie aplikácie alebo použitie Protopyu 0,03% nižšej sily.

#### Použitie u starších pacientov (65 a viac rokov)

Cielené štúdie sa u starších pacientov nevykonávali, ale z klinických skúseností vyplýva, že u tejto populácie nie je nevyhnutné upravovať dávku.

Vzhľadom na to, že v klinických štúdiách účinnosti sa pacientom náhle prerušila aplikácia, nie sú dostupné informácie, či by zníženie dávkovania mohlo znížiť výskyt rekurentných atakov.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na makrolidy, takrolimus alebo na niektorú z pomocných látok.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Protopy sa nemá používať u pacientov s vrodenu alebo nadobudnutou poruchou imunitného systému alebo u pacientov, ktorí sú liečení imunosupresívami.

Efekt terapie masťou Protopy na vyvíjajúci sa imunitný systém detí, zvlášť malých, sa doteraz nedokázal, musí sa to vziať do úvahy pri predpisovaní tejto vekovej skupine. (pozri časť 4.1).

Počas aplikácie masti Protopy sa musí minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, rovnako ultrafialovému svetlu (UV) v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so psoralénmi (PUVA) (pozri časť 5.3). Lekár má odporučiť pacientovi vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prostriedkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Protopy masť sa nemá aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potencionálne malígne alebo premalígne.

Do 2 hodín po aplikácii masti Protopy sa nesmú používať na rovnaké časti tela zvláčňujúce masti. Súčasné používanie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súčasným používaním systémovo aplikovaných steroidov alebo imunosupresív.

Účinnosť a bezpečnosť masti Protopy sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovaných atopických dermatitíd. Pred začatím terapie masťou Protopy sa musia vyliečiť infekcie, ktoré sa klinicky manifestujú na mieste aplikácie. Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu na povrchové infekcie kože. Terapia masťou Protopy môže byť spojená so zvýšeným rizikom infekcie vírusom herpes (herpes simplex dermatitída [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie). Za prítomnosti týchto infekcií, sa musí zhodnotiť pomer rizík a prínosov, ktoré sú spojené s aplikáciou Protopyu.

Potenciál lokálnej imunosupresie (s možnými prejavmi, ako sú infekcie alebo kožné malignity) nie je známy ani po dlhšej dobe (napríklad počas viacerých rokov) (pozri časť 5.1).

Protopy obsahuje liečivo takrolimus, inhibítor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov dlhodobé systémové vystavovanie vysokej imunosupresii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu je spojené so zvýšeným rizikom rozšírenia lymfómov alebo malignít kože. U pacientov, ktorí používali takrolimovú masť, boli hlásené prípady malignít, vrátane kožných a iných typov lymfómov a kožné nádory (pozri časť 4.8). Pacientom s atopickou dermatitídou, ktorí sú liečení Protopyom, neboli nájdené významné systémové hladiny takrolimu.

V klinických štúdiách je menej často popísaná lymfadenopatia (0,8%). Väčšina týchto prípadov mala vzťah k infekciám (kože, respiračného traktu, zubov) a zvládla sa vhodnou antibiotickou liečbou. U pacientov po transplantácii, ktorí majú imunosupresívny režim (napr. systémová aplikácia takrolimu) je zvýšené riziko vzniku lymfómu. Pacientov, u ktorých sa počas liečby Protopyom vyvinula lymfadenopatia sa musia monitorovať, až do jej vymiznutia. Prítomnosť lymfadenopatie na začiatku liečby má byť vyšetrená a udržiavaná pod kontrolou. V prípade perzistentnej

lymfadenopatie sa musí zistiť jej etiológiu. Pokiaľ by sa etiológia lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, sa musí uvažovať o prerušení terapie Protopyom.

Pri aplikácii Protopyom je potrebná opatrnosť, aby sa vyhlo kontaktu s očami alebo sliznicami. Pokiaľ by náhodne došlo k aplikácii do týchto častí, masť sa má dôkladne vytrieť a/alebo vypláchnuť vodou. Používanie masti Protopy pod oklúznym obvazom sa u pacientov neštudovalo. Oklúzny obvaz sa neodporúča.

Rovnako ako u iných lokálne aplikovaných liekov, pacient si po aplikácii lieku musí umyť ruky, pokiaľ nie sú zahrnuté do liečenia.

Takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni a hoci sú jeho koncentrácie v krvi po lokálnej aplikácii nízke, u pacientov s hepatálnym zlyhaním je nutná opatrnosť pri aplikácii masti (pozri časť 5.2).

Pacientom s geneticky podmieneným epidermálnym bariérovým defektom, ako je napríklad Nethertonov syndróm sa terapia masťou Protopy neodporúča kvôli potenciálu permanentne zvýšenej systémovej absorpcie takrolimu. Bezpečnosť terapie masťou Protopy sa doteraz nedokázala u pacientov s generalizovanou erythrodermiou.

Má sa postupovať opatrne, predovšetkým u detí, ak sa Protopy aplikuje pacientom s rozsiahlym postihnutím počas dlhého časového obdobia (pozri časť 4.2).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Formálne štúdie s cieľom sledovať interakcie iných liečiv s lokálne aplikovaným takrolimom sa nevykonali.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo indikuje, že neexistuje potenciál pre perkutánne interakcie, čo by mohlo ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo podaný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je nízka (< 1,0 ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súčasne užívanými liečivami, ktoré patria medzi inhibítory CYP3A4. Keďže sa nedá vylúčiť možnosť interakcií súbežne systémovo aplikovaných inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycín, itrakonazol, ketokonazol a diltiazem), pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erythrodermiou sa tieto kombinácie musia podávať opatrne.

Neskúmal sa potenciál interakcie medzi vakcináciou a terapiou masťou Protopy. Vzhľadom na to, že existuje potenciálne riziko zlyhania vakcinácie, očkovanie sa musí vykonať pred začatím terapie Protopy alebo počas prerušenia terapie v období 14 dní po poslednej aplikácii masti. V prípade očkovania živou oslabenou vakcínou, sa má interval predĺžiť na 28 dní, alebo sa má uvažovať o použití alternatívnej vakcíny.

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití takrolimovej masti u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovej aplikácii (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Počas gravidity má byť použitá masť Protopy iba v nevyhnutných prípadoch.

U ľudí sa dokázalo, že po systémovej aplikácii sa takrolimus vylučuje do materského mlieka. Napriek tomu, že z klinických skúseností vyplynulo, že po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je systémová expozícia nízka, Protopy masť sa neodporúča aplikovať dojčiacim ženám.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Prototyp masť sa aplikuje lokálne, preto je nepravdepodobné ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa približne u 50% pacientov vyskytlo podráždenie kože na mieste aplikácie. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku aplikácie mali tendenciu vymiznúť. Erytém bol častým nežiaducim účinkom, ktorý dráždil kožu. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky na mieste aplikácie. Častá bola aj intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov). U pacientov je možné zvýšené riziko folikulitídy, akné a vírusové herpetické infekcie.

Nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10) a menej časté (> 1/1 000, < 1/100). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

##### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pálenie na mieste aplikácie, pruritus na mieste aplikácie

Časté: pocit tepla na mieste aplikácie, erytém na mieste aplikácie, bolesť na mieste aplikácie, iritácia na mieste aplikácie, parestézia na mieste aplikácie, vyrážky na mieste aplikácie

##### Infekcie a nákazy

Časté: vírusové herpetické infekcie (herpes simplex dermatitída [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie)

##### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: folikulitída, pruritus

Menej časté: akné

##### Poruchy nervového systému

Časté: parestézie a dyzestézie (hyperestézia, pocit pálenia)

##### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo iritácia kože po požití alkoholických nápojov)

Nasledujúce nežiaduce účinky sa zaznamenali počas postmarketingového obdobia:  
poruchy kože a podkožného tkaniva: ružovka.

Post marketing: prípady zhubných nádorov, vrátane kožných a iných typov lymfómov a karcinómov kože, boli hlásené u pacientov, ktorí používali takrolimovú masť (pozri časť 4.4).

#### 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po lokálnej aplikácii je nepravdepodobné. Pokiaľ by došlo k prehltnutiu, vhodné je použiť bežné podporné postupy. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča indukovať vracanie alebo výplach žalúdka.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, ATC kód: D11AX14

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanizmus účinku takrolimu u atopických dermatitíd nie je celkom objasnený. Napriek tomu, že sa pozorovali nasledovné fakty, ich klinická významnosť u atopických dermatitíd nie je známa.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej metabolickej dráhy T buniek závislý od vápnika. Bráni sa tým transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov ako je GM-CSF, TNF- $\alpha$  a INF- $\gamma$ .

V bunkách Langerhansových ostrovčekov izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu T buniek *in vitro*. Dokázalo sa tiež, že takrolimus inhibuje uvoľňovanie zápalových mediátorov z kožných žírnych buniek, bazofilov a eozinofilov.

Masť s obsahom takrolimu potláča u zvierat zápalovú reakciu experimentálnych aj spontánných modelov dermatitíd, ktoré sú podobné atopickej dermatitíde u ľudí. U zvierat masť obsahujúca takrolimus neredukovala hrúbku kože ani nespôsobovala jej atrofiu.

U pacientov s atopickou dermatitídou sa zlepšenie kožných lézií počas terapie masťou obsahujúcou takrolimus vysvetľuje redukciami expresie Fc receptorov v bunkách Langerhansových ostrovčekov a znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

#### Výsledky klinických štúdií u pacientov

Bezpečnosť a účinnosť Protopyu sa hodnotila u viacej ako 13 500 pacientov, ktorí boli liečení masťou obsahujúcou takrolimus v prvej až tretej fáze klinického skúšania. Uvádzame výsledky štyroch hlavných skúšaní.

V multicentrickom dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní trvajúcim 6 mesiacov sa masť s obsahom 0,1% takrolimu aplikovala dva razy denne dospelým so strednou až vážnou atopickou dermatitídou a porovnávala s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1% hydrokortizónacetát na tvár a krk). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel odpovede po 3 mesiacoch definovaný ako časť pacientov, u ktorých došlo aspoň k 60% zlepšeniu podľa mEASI (modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi začiatkom a 3. mesiacom. V skupine, ktorá dostávala 0,1% takrolimus bol podiel odpovede (71,6%) signifikantne vyšší ako v skupine, ktorej sa aplikovala liečba založená na lokálnej aplikácii kortikosteroidov (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabuľka 1). Podiel odpovede po 6 mesiacoch bol porovnateľný s výsledkami po 3 mesiacoch.

Tabuľka 1 Účinnosť po 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Podiel odpovede $\geq$ 60% zlepšenie v mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§§	50,8%	71,6%
Zlepšenie $\geq$ 90% podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5%	47,7%

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1% hydrokortizónacetát na tvár a krk

§§ vyššie hodnoty = väčšie zlepšenie

Incidenca a povaha väčšiny nežiaducich účinkov bola podobná v oboch liečených skupinách. Pocit pálenia na koži, herpes simplex, intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit štipania na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

V druhom skúšaní sa deťom vo veku 2 až 15 rokov so strednou až vážnou atopickou dermatitídou aplikovala dva razy denne počas troch týždňov terapia masťou 0,03% takrolimu, masťou 0,1% takrolimu alebo masťou 1% hydrokortizónacetát. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) mEASI vyjadrená ako percento priemeru základu počas obdobia liečby. Výsledky tohto multicentrického, dvojito zaslepeného, randomizovaného skúšania ukázali, že masť takrolimu 0,03% a 0,1% je signifikantne účinnejšia ( $p < 0,001$  pre obidve) ako masť hydrokortizónacetát (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Medián mEASI ako percento priemeru základu AUC (Primárny koncový ukazovateľ)§	64,0%	44,8%	39,8%
Zlepšenie $\geq 90\%$ podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidencia miestneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Pruritus sa v priebehu času znižoval v takrolimových skupinách, ale nie v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Zámerom tretej multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom 0,03% takrolimu aplikovanej raz alebo dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s 1% hydrokortizónacetátu deťom so strednou až vážnou atopickou dermatitídou dva razy denne. Liečba trvala 3 týždne.

Tabuľka 3 Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% Dva razy denne (N=207)	Takrolimus 0,03% Raz denne (N=207)	Takrolimus 0,03% Dva razy denne (N=210)
Medián mEASI percento zníženia (Primárny koncový ukazovateľ)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšenie $\geq 90\%$ podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percento zníženia mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významne zlepšenie u liečby raz denne a dva razy denne masťou takrolimu 0,03% v porovnaní s aplikáciou dva razy denne masti s hydrokortizónacetátom ( $p < 0,001$  pre obidve). Aplikácia 0,03% takrolimu dva razy denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidencia lokálneho pálenia kože bola vyššia u skupiny liečenej takrolimom ako u hydrokortizónovej skupiny. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní, približne 800 pacientom (vek  $\geq 2$  roky) sa masť takrolimu 0,1% aplikovala intermitentne alebo kontinuálne v otvorenej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti až do 4 rokov, 300 pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 79 pacientov minimálne 42 mesiacov. Atopická dermatitída hodnotená podľa EASI skóre a veľkosti ovplyvneného povrchu sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinickej štúdie. Celková incidencia nežiaducich účinkov mala tendenciu znižovať sa v priebehu pokračovania štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na vek. Tri najčastejšie zaznamenané nežiaduce

účinky boli chrípke podobné symptómy (nádcha, prechladnutie, chrípka infekcia horných dýchacích ciest a podobne), pruritus a pálenie kože. V tejto dlhodobej štúdií sa nepozorovali žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sa vyskytli v kratšie trvajúcich a/alebo predchádzajúcich klinických štúdiách.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázali, že koncentrácia takrolimu v systémovej cirkulácii po lokálnej aplikácii je nízka a pokiaľ je merateľná, je prechodná.

### Absorpcia

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej, prípadne aj žiadnej systémovej expozícii takrolimu.

Väčšina pacientov s atopickou dermatídou (dospelí aj deti) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,03 - 0,1%) a detí vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,03%) mala koncentráciu takrolimu v krvi < 1,0 ng/ml. Pokiaľ táto hodnota stúpila nad 1 ng/ml, bolo to len prechodne. Systémová expozícia sa zvyšovala s veľkosťou liečenej plochy. Rýchlosť aj rozsah absorpcie po lokálnom podaní takrolimu sa s postupujúcim hojením znižovala. U dospelých rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50% povrchu tela, bola systémová expozícia (t.j. AUC) takrolimu z Protopyu približne 30-násobne nižšia ako sa pozoruje po perorálnej aplikácii imunosupresívnych dávok v porovnaní s perorálnou aplikáciou u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémový efekt. Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a deti) nedokázala ani počas dlhodobej aplikácie (až do jedného roka) masti s obsahom takrolimu.

### Distribúcia

Vzhľadom na to, že systémová expozícia takrolimu po lokálnej aplikácii masti je nízka, vysoká väzba takrolimu na proteíny v plazme (> 98,8%) nemá klinický význam.

Po lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu sa takrolimus dostáva selektívne na kožu s minimálnou difúziou do systémovej cirkulácie.

### Metabolizmus

Metabolizmus takrolimu v ľudskej koži nie je detegovateľný. Systémovo podaný takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

### Vylučovanie

Intravenózne aplikovaný takrolimus má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo podaného takrolimu môže byť nižší u jedincov so závažnými poškodeniami funkcie pečene, alebo u jedincov, ktorí súbežne používajú lieky patriace k potentným inhibítorm CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre deti.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### Toxicita po opakovanej dávke a lokálna tolerancia

Opakovaná lokálna aplikácia masti s obsahom takrolimu alebo masťového základu potkanom, králikom a morčatám bola spojená so vznikom miernych dermálnych zmien ako je erytém, edém a pupence. Dlhodobá lokálna terapia takrolimom viedla u potkanov k systémovej toxicite vrátane zmien na obličkách, pankrease, očiach a nervovom systéme. Uvedené zmeny boli dôsledkom vysokej systémovej expozície hlodavcov vyplývajúcej z vysokej transdermálnej absorpcie takrolimu. U samíc morčiat po aplikácii masti s vysokou koncentráciou takrolimu (3%) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznou aplikáciu takrolimu, zistili sa reverzibilné kardiotoxické účinky.



### Mutagenita

Žiadne *in vitro* ani *in vivo* testy nepotvrdili genotoxický potenciál takrolimu.

### Kancerogenita

V štúdiách na sledovanie systémovej kancerogenity u myší (18 mesiacov) a potkanov (24 mesiacov) sa nedokázal kancerogénny potenciál takrolimu.

V štúdiách dermálnej kancerogenity u myší trvajúcej 24 mesiacov, ktorým sa aplikovala 0,1% masť, sa nevyskytli žiadne kožné tumory. V tej istej štúdiu sa detegovala zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokancerogenity sa albinickým myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s takrolimom a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masťi bol štatisticky významne skrátený čas vzniku kožných nádorov (skvamocelulárny karcinóm) a zvýšený počet nádorov. Nie je jasné, či tento efekt takrolimu vznikol ako dôsledok systémovej imunosupresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko pre ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu imunosupresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masťi.

### Reprodukčná toxicita

Embryo/fetálna toxicita sa zistila u potkanov a králikov, ale iba v dávkach, ktoré boli významne toxické pre matku. Dospelé potkany mali po vysokých subkutánných dávkach takrolimu zníženú funkciu spermií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Biely vazelín  
Tekutý parafín  
Propylénkarbonát  
Biely vosk  
Tuhý parafín

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminátová tuba vo vnútri potiahnutá polyetylénom s nízkou hustotou, biely polypropylénový uzáver so závitom.

Veľkosť balenia: 10 g, 30 g a 60 g. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28/02/2002  
Dátum predĺženia registrácie: 20/11/2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{DD/MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Protopy 0,1% masť

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g Protopy 0,1% masť obsahuje 1,0 mg takrolimu ako takrolimus monohydrát (0,1%).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Masť

Biela až nažltlá masť.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Protopyom má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a s liečbou atopickej dermatitídy.

Liečba má byť prerušovaná a nie kontinuálna.

Protopy masť sa má aplikovať v tenkej vrstve na postihnuté miesto na koži. Protopy masť sa môže použiť na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku, v oblasti flexúr okrem slizníc. Protopy masť sa nesmie aplikovať pod oklúznym obväzom (pozri časť 4.4).

Protopy sa má aplikovať na každú postihnutú oblasť kože až do zhojenia, potom sa liečba môže prerušiť. Vo všeobecnosti je zlepšenie väčšinou viditeľné do 1 týždňa od začiatku terapie. Pokiaľ by ani po dvoch týždňoch liečby neboli viditeľné žiadne znaky zlepšenia, treba uvažovať o iných terapeutických postupoch. Protopy sa môže používať v krátkodobej a intermitentne aj v dlhodobej terapii. Liečba sa má opätovne začať pri prvých príznakoch návratu (vzplanutie) symptómov ochorenia.

Protopy sa neodporúča používať u detí mladších ako 2 roky, pokiaľ nie sú k dispozícii ďalšie údaje.

#### Použitie u dospelých (16 a viac rokov)

Protopy je dostupný v dvoch silách - Protopy 0,03% masť a Protopy 0,1% masť. Terapia sa má začať aplikáciou masti Protopy 0,1% 2-krát denne a v liečbe je potrebné pokračovať, až kým sa lézie nezahoja. Ak by sa symptómy objavili znovu, má sa zopakovať liečba Protopyom 0,1% s aplikáciou dvakrát denne. Pokiaľ to klinické podmienky dovoľia, má sa skúsiť zníženie frekvencie aplikácie alebo použitie Protopyu 0,03% nižšej sily.

#### Použitie u starších pacientov (65 a viac rokov)

Cielené štúdie sa u starších pacientov nevykonávali, ale z klinických skúseností vyplýva, že u tejto populácie nie je nevyhnutné upravovať dávku.

Vzhľadom na to, že v klinických štúdiách účinnosti sa pacientom náhle prerušila aplikácia, nie sú dostupné informácie, či by zníženie dávkovania mohlo znížiť výskyt rekurentných atakov.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na makrolidy, takrolimus alebo na niektorú z pomocných látok.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Protopy sa nemá používať u pacientov s vrodenu alebo nadobudnutou poruchou imunitného systému alebo u pacientov, ktorí sú liečení imunosupresívami.

Počas aplikácie masti Protopy sa musí minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, rovnako ultrafialovému svetlu (UV) v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so psoralénmi (PUVA) (pozri časť 5.3). Lekár má odporučiť pacientovi vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prostriedkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Protopy masť sa nemá aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potenciálne maligne alebo premaligne.

Do 2 hodín po aplikácii masti Protopy sa nesmú používať na rovnaké časti tela zvláčňujúce masti. Súčasné používanie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súčasným používaním systémovo aplikovaných steroidov alebo imunosupresív.

Účinnosť a bezpečnosť masti Protopy sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovaných atopických dermatitíd. Pred začatím terapie masťou Protopy sa musia vyliečiť infekcie, ktoré sa klinicky manifestujú na mieste aplikácie. Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu na povrchové infekcie kože. Terapia masťou Protopy môže byť spojená so zvýšeným rizikom infekcie vírusom herpes (herpes simplex dermatitída [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie). Za prítomnosti týchto infekcií, sa musí zhodnotiť pomer rizík a prínosov, ktoré sú spojené s aplikáciou Protopyu.

Potenciál lokálnej imunosupresie (s možnými prejavmi, ako sú infekcie alebo kožné malignity) nie je známy ani po dlhšej dobe (napríklad počas viacerých rokov) (pozri časť 5.1).

Protopy obsahuje liečivo takrolimus, inhibítor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov dlhotrvajúce systémové vystavovanie vysokej imunosupresii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu je spojené so zvýšeným rizikom rozšírenia lymfómov alebo malignít kože. U pacientov, ktorí používali takrolimovú masť, boli hlásené prípady malignít, vrátane kožných a iných typov lymfómov a kožné nádory (pozri časť 4.8). Pacientom s atopickou dermatitídou, ktorí sú liečení Protopyom, neboli nájdené významné systémové hladiny takrolimu.

V klinických štúdiách je menej často popísaná lymfadenopatia (0,8%). Väčšina týchto prípadov mala vzťah k infekciám (kože, respiračného traktu, zubov) a zvládla sa vhodnou antibiotickou liečbou. U pacientov po transplantácii, ktorí majú imunosupresívny režim (napr. systémová aplikácia takrolimu) je zvýšené riziko vzniku lymfómu. Pacientov, u ktorých sa počas liečby Protopyom vyvinula lymfadenopatia sa musia monitorovať, až do jej vymiznutia. Prítomnosť lymfadenopatie na začiatku liečby má byť vyšetrená a udržiavaná pod kontrolou. V prípade perzistentnej lymfadenopatie sa musí zistiť jej etiológiu. Pokiaľ by sa etiológia lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, sa musí uvažovať o prerušení terapie Protopyom.

Pri aplikácii Protopyom je potrebná opatrnosť, aby sa vyhlo kontaktu s očami alebo sliznicami. Pokiaľ by náhodne došlo k aplikácii do týchto častí, masť sa má dôkladne vytrieť a/alebo vypláchnuť vodou. Používanie masti Protopy pod oklúznym obvazom sa u pacientov neštudovalo. Oklúzny obväz sa neodporúča.

Rovnako ako u iných lokálne aplikovaných liekov, pacient si po aplikácii lieku musí umyť ruky, pokiaľ nie sú zahrnuté do liečenia.

Takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni a hoci sú jeho koncentrácie v krvi po lokálnej aplikácii nízke, u pacientov s hepatálnym zlyhaním je nutná opatrnosť pri aplikácii masti (pozri časť 5.2).

Pacientom s geneticky podmieneným epidermálnym bariérovým defektom, ako je napríklad Nethertonov syndróm sa terapia masťou Protopy neodporúča kvôli potenciálu permanentne zvýšenej systémovej absorpcie takrolimu. Bezpečnosť terapie masťou Protopy sa doteraz nedokázala u pacientov s generalizovanou erytrodermiou.

Má sa postupovať opatrne, predovšetkým u detí, ak sa Protopy aplikuje pacientom s rozsiahlym postihnutím počas dlhého časového obdobia (pozri časť 4.2).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Formálne štúdie s cieľom sledovať interakcie iných liečiv s lokálne aplikovaným takrolimom sa nevykonali.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo indikuje, že neexistuje potenciál pre perkutánne interakcie, čo by mohlo ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo podaný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je nízka (< 1,0 ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súčasne užívanými liečivami, ktoré patria medzi inhibítory CYP3A4. Keďže sa nedá vylúčiť možnosť interakcií súbežne systémovo aplikovaných inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycín, itrakonazol, ketokonazol a diltiazem), pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erytrodermiou sa tieto kombinácie musia podávať opatrne.

Neskúmal sa potenciál interakcie medzi vakcináciou a terapiou masťou Protopy. Vzhľadom na to, že existuje potenciálne riziko zlyhania vakcinácie, očkovanie sa musí vykonať pred začatím terapie Protopy alebo počas prerušenia terapie v období 14 dní po poslednej aplikácii masti. V prípade očkovania živou oslabenou vakcínou, sa má interval predĺžiť na 28 dní, alebo sa má uvažovať o použití alternatívnej vakcíny.

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití takrolimovej masti u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovej aplikácii (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Počas gravidity má byť použitá masť Protopy iba v nevyhnutných prípadoch.

U ľudí sa dokázalo, že po systémovej aplikácii sa takrolimus vylučuje do materského mlieka. Napriek tomu, že z klinických skúseností vyplynulo, že po lokálnej aplikácii takrolimu formou masti je systémová expozícia nízka, Protopy masť sa neodporúča aplikovať dojčiacim ženám.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Protopy masť sa aplikuje lokálne, preto je nepravdepodobné ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách sa približne u 50% pacientov vyskytlo podráždenie kože na mieste aplikácie. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku aplikácie mali tendenciu vymiznúť. Erytém bol častým nežiaducim účinkom, ktorý dráždil kožu. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky na mieste aplikácie. Častá bola aj intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov).

U pacientov je možné zvýšené riziko folikulitídy, akné a vírusové herpetické infekcie.

Nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10) a menej časté (> 1/1 000, < 1/100). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pálenie na mieste aplikácie, pruritus na mieste aplikácie

Časté: pocit tepla na mieste aplikácie, erytém na mieste aplikácie, bolesť na mieste aplikácie, iritácia na mieste aplikácie, parestézia na mieste aplikácie, vyrážky na mieste aplikácie

#### Infekcie a nákazy

Časté: vírusové herpetické infekcie (herpes simplex dermatitída [eczema herpeticum], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliformné erupcie)

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: folikulitída, pruritus

Menej časté: akné

#### Poruchy nervového systému

Časté: parestézie a dyzestézie (hyperestézia, pocit pálenia)

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo iritácia kože po požití alkoholických nápojov)

Nasledujúce nežiaduce účinky sa zaznamenali počas postmarketingového obdobia:  
poruchy kože a podkožného tkaniva: ružovka.

Post marketing: prípady zhubných nádorov, vrátane kožných a iných typov lymfómov a karcinómov kože, boli hlásené u pacientov, ktorí používali takrolimovú masť (pozri časť 4.4).

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie po lokálnej aplikácii je nepravdepodobné. Pokiaľ by došlo k prehltnutiu, vhodné je použiť bežné podporné postupy. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča indukovať vracanie alebo výplach žalúdka.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, ATC kód: D11AX14

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanizmus účinku takrolimu u atopických dermatitíd nie je celkom objasnený. Napriek tomu, že sa pozorovali nasledovné fakty, ich klinická významnosť u atopických dermatitíd nie je známa.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej metabolickej dráhy T buniek závislý od vápnika. Bráni sa tým transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov ako je GM-CSF, TNF- $\alpha$  a INF- $\gamma$ .

V bunkách Langerhansových ostrovčekov izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu T buniek *in vitro*. Dokázalo sa tiež, že takrolimus inhibuje uvoľňovanie zápalových mediátorov z kožných žírnych buniek, bazofilov a eozinofilov.

Masť s obsahom takrolimu potláča u zvierat zápalovú reakciu experimentálnych aj spontánných modelov dermatitíd, ktoré sú podobné atopickej dermatitíde u ľudí. U zvierat masť obsahujúca takrolimus neredukovala hrúbku kože ani nespôsobovala jej atrofiu.

U pacientov s atopickou dermatitídou sa zlepšenie kožných lézií počas terapie masťou obsahujúcou takrolimus vysvetľuje redukciami expresie Fc receptorov v bunkách Langerhansových ostrovčekov a znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

#### Výsledky klinických štúdií u pacientov

Bezpečnosť a účinnosť Prototypu sa hodnotila u viacej ako 13 500 pacientov, ktorí boli liečení masťou obsahujúcou takrolimus v prvej až tretej fáze klinického skúšania. Uvádzame výsledky štyroch hlavných skúšaní.

V multicentrickom dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní trvajúcim 6 mesiacov sa masť s obsahom 0,1% takrolimu aplikovala dva razy denne dospelým so strednou až vážnou atopickou dermatitídou a porovnávala s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1% hydrokortizónacetát na tvár a krk). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel odpovede po 3 mesiacoch definovaný ako časť pacientov, u ktorých došlo aspoň k 60% zlepšeniu podľa mEASI (modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi začiatkom a 3. mesiacom. V skupine, ktorá dostávala 0,1% takrolimus bol podiel odpovede (71,6%) signifikantne vyšší ako v skupine, ktorej sa aplikovala liečba založená na lokálnej aplikácii kortikosteroidov (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabuľka 1). Podiel odpovede po 6 mesiacoch bol porovnateľný s výsledkami po 3 mesiacoch.

Tabuľka 1 Účinnosť po 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim§ (N=485)	Takrolimus 0,1% (N=487)
Podiel odpovede $\geq$ 60% zlepšenie v mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§§	50,8%	71,6%
Zlepšenie $\geq$ 90% podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5%	47,7%

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1% hydrokortizónacetát na tvár a krk

§§ vyššie hodnoty = väčšie zlepšenie

Incidencia a povaha väčšiny nežiaducich účinkov bola podobná v oboch liečených skupinách. Pocit pálenia na koži, herpes simplex, intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit štipania na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

V druhom skúšaní sa deťom vo veku 2 až 15 rokov so strednou až vážnou atopickou dermatitídou aplikovala dva razy denne počas troch týždňov terapia masťou 0,03% takrolimu, masťou 0,1% takrolimu alebo masťou 1% hydrokortizónacetát. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) mEASI vyjadrená ako percento priemeru základu počas obdobia liečby. Výsledky tohto multicentrického, dvojito zaslepeného, randomizovaného skúšania ukázali, že masť takrolimu 0,03% a 0,1% je signifikantne účinnejšia ( $p < 0,001$  pre oboje) ako masť hydrokortizónacetát (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Medián mEASI ako percento priemeru základu AUC (Primárny koncový ukazovateľ)§	64,0%	44,8%	39,8%
Zlepšenie ≥ 90% podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7%	38,5%	48,4%

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidenca miestneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Pruritus sa v priebehu času znižoval v takrolimových skupinách, ale nie v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Zámerom tretej multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom 0,03% takrolimu aplikovanej raz alebo dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s 1% hydrokortizónacetátu deťom so strednou až vážnou atopickou dermatitídou dva razy denne. Liečba trvala 3 týždne.

Tabuľka 3 Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% Dva razy denne (N=207)	Takrolimus 0,03% Raz denne (N=207)	Takrolimus 0,03% Dva razy denne (N=210)
Medián mEASI percento zníženia (Primárny koncový ukazovateľ)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšenie ≥ 90% podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percento zníženia mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významne zlepšenie u liečby raz denne a dva razy denne masťou takrolimu 0,03% v porovnaní s aplikáciou dva razy denne masti s hydrokortizónacetátom ( $p < 0,001$  pre obidve). Aplikácia 0,03% takrolimu dva razy denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidenca lokálneho pálenia kože bola vyššia u skupiny liečenej takrolimom ako u hydrokortizónovej skupiny. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní, približne 800 pacientom (vek  $\geq 2$  roky) sa masť takrolimu 0,1% aplikovala intermitentne alebo kontinuálne v otvorenej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti až do 4 rokov, 300 pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 79 pacientov minimálne 42 mesiacov. Atopická dermatitída hodnotená podľa EASI skóre a veľkosti ovplyvneného povrchu sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinickej štúdie. Celková incidencia nežiaducich účinkov mala tendenciu znižovať sa v priebehu pokračovania štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na vek. Tri najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky boli chrípka podobné symptómy (nádcha, prechladnutie, chrípka infekcia horných dýchacích ciest a podobne), pruritus a pálenie kože. V tejto dlhodobej štúdiu sa nepozorovali žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sa vyskytli v kratšie trvajúcich a/alebo predchádzajúcich klinických štúdiách.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázali, že koncentrácia takrolimu v systémovej cirkulácii po lokálnej aplikácii je nízka a pokiaľ je merateľná, je prechodná.



### Absorpcia

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej, prípadne aj žiadnej systémovej expozícii takrolimu.

Väčšina pacientov s atopickou dermatitídou (dospelí aj deti) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,03 - 0,1%) a detí vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,03%) mala koncentráciu takrolimu v krvi < 1,0 ng/ml. Pokiaľ táto hodnota stúpila nad 1 ng/ml, bolo to len prechodne. Systémová expozícia sa zvyšovala s veľkosťou liečenej plochy. Rýchlosť aj rozsah absorpcie po lokálnom podaní takrolimu sa s postupujúcim hojením znižovala. U dospelých rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50% povrchu tela, bola systémová expozícia (t.j. AUC) takrolimu z Protopyu približne 30-násobne nižšia ako sa pozoruje po perorálnej aplikácii imunosupresívnych dávok v porovnaní s perorálnou aplikáciou u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémový efekt. Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a deti) nedokázala ani počas dlhodobej aplikácie (až do jedného roka) masti s obsahom takrolimu.

### Distribúcia

Vzhľadom na to, že systémová expozícia takrolimu po lokálnej aplikácii masti je nízka, vysoká väzba takrolimu na proteíny v plazme (> 98,8%) nemá klinický význam.

Po lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu sa takrolimus dostáva selektívne na kožu s minimálnou difúziou do systémovej cirkulácie.

### Metabolizmus

Metabolizmus takrolimu v ľudskej koži nie je detegovateľný. Systémovo podaný takrolimus sa rozsiahle metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

### Vylučovanie

Intravenózne aplikovaný takrolimus má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo podaného takrolimu môže byť nižší u jedincov so závažnými poškodeniami funkcie pečene, alebo u jedincov, ktorí súbežne používajú lieky patriace k potentným inhibítorm CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre deti.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Toxicita po opakovanej dávke a lokálna tolerancia

Opakovaná lokálna aplikácia masti s obsahom takrolimu alebo masťového základu potkanom, králikom a morčatám bola spojená so vznikom miernych dermálnych zmien ako je erytém, edém a pupence. Dlhodobá lokálna terapia takrolimom viedla u potkanov k systémovej toxicite vrátane zmien na obličkách, pankrease, očiach a nervovom systéme. Uvedené zmeny boli dôsledkom vysokej systémovej expozície hlodavcov vyplývajúcej z vysokej transdermálnej absorpcie takrolimu. U samíc morčiat po aplikácii masti s vysokou koncentráciou takrolimu (3%) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznou aplikáciu takrolimu, zistili sa reverzibilné kardiotoxické účinky.

### Mutagenita

Žiadne *in vitro* ani *in vivo* testy nepotvrdili genotoxický potenciál takrolimu.

### Kancerogenita

V štúdiách na sledovanie systémovej kancerogenity u myší (18 mesiacov) a potkanov (24 mesiacov) sa nedokázal kancerogénny potenciál takrolimu.

V štúdiách dermálnej kancerogenity u myší trvajúcej 24 mesiacov, ktorým sa aplikovala 0,1% masť, sa nevyskytli žiadne kožné tumory. V tej istej štúdiu sa detegovala zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokancerogenity sa albinickým myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s takrolimom a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masťi bol štatisticky významne skrátený čas vzniku kožných nádorov (skvamocelulárny karcinóm) a zvýšený počet nádorov. Nie je jasné, či tento efekt takrolimu vznikol ako dôsledok systémovej imunosupresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko pre ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu imunosupresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masťi.

#### Reprodukčná toxicita

Embryo/fetálna toxicita sa zistila u potkanov a králikov, ale iba v dávkach, ktoré boli významne toxické pre matku. Dospelé potkany mali po vysokých subkutánných dávkach takrolimu zníženú funkciu spermií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Biely vazelín  
Tekutý parafín  
Propylénkarbonát  
Biely vosk  
Tuhý parafín

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminátová tuba vo vnútri potiahnutá polyetylénom s nízkou hustotou, biely polypropylénový uzáver so závitom.

Veľkosť balenia: 10 g, 30 g a 60 g. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28/02/2002

Dátum predĺženia registrácie: 20/11/2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{DD/MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA II**

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PROTOPY 0,03% MASŤ (10 g, 30 g, 60 g ŠKATULEA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Protopy 0,03% Masť  
Takrolimus monohydrát

**2. LIEČIVO**

1 g masti obsahuje: 0,3 mg takrolimusu (ako monohydrát),

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Masť

10 g

30 g

60 g

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na natieranie na kožu

Pred použitím si prečítajte príslušnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Protopy 0.03%

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**PROTOPY 0,03% MASŤ (10 g TUBA)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Protopy 0,03% Masť  
Takrolimus monohydrát  
Na natieranie na kožu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 g

**6. INÉ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

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

EU/1/02/202/005

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**PROTOPY 0,03% MASŤ (30 g, 60 g TUBA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Protopy 0,03% Masť  
Takrolimus monohydrát

**2. LIEČIVO**

1 g masti obsahuje: 0,3 mg takrolimusu (ako monohydrát),

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Masť

30 g

60 g

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na natieranie na kožu

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PROTOPY 0,1% MASŤ (10 g, 30 g, 60 g ŠKATULEA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Protopy 0,1% Masť  
Takrolimus monohydrát

**2. LIEČIVO**

1 g masti obsahuje: 1,0 mg takrolimusu (ako monohydrát),

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Masť

10 g  
30 g  
60 g

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na natieranie na kožu

Pred použitím si prečítajte príslušnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Protopy 0.1%

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**PROTOPY 0,1% MASŤ (10 g TUBA)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Protopy 0,1% Masť  
Takrolimus monohydrát  
Na natieranie na kožu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 g

**6. INÉ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

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

EU/1/02/202/006

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**PROTOPY 0,1% MASŤ (30 g, 60 g TUBA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Protopy 0,1% Masť  
Takrolimus monohydrát

**2. LIEČIVO**

1 g masti obsahuje: 1,0 mg takrolimusu (ako monohydrát),

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Masť

30 g

60 g

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na natieranie na kožu

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: {číslo}

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Protopy 0,03% Dermálna masť Takrolimus monohydrát

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov:**

1. Čo je Protopy a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Protopy
3. Ako používať Protopy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Protopy
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE PROTOPY A NA ČO SA POUŽÍVA**

Liečivo Protopy, takrolimus monohydrát, má imunomodulačné vlastnosti.

Protopy 0,03% masť sa používa na liečenie strednej až vážnej atopickej dermatitídy (ekzém) u dospelých pacientov, ktorým nepomáha tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi, alebo ju neznášajú a u detí (2-ročné a staršie), kde zlyhala tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi. Atopická dermatitída je nepríjemná silná reakcia imunitného systému kože, vyvolávajúca zápal kože (svrbenie, sčervenanie, suchosť). Protopy mení abnormálnu imunitnú odpoveď a upravuje zápal kože a svrbenie.

### **2. SKÔR AKO POUŽIJETE PROTOPY**

#### **Nepoužívajte Protopy**

- Keď ste alergicky (precitlivený) na takrolimus alebo niektorú z ďalších zložiek Protopyu alebo na makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín).

#### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní Protopyu**

- Masť Protopy nie je povolená na používanie u detí, ktoré sú mladšie ako 2 roky. Preto sa nemá používať v tejto vekovej skupine. Prosím, poraďte sa so svojím lekárom.
- Vplyv liečby Protopyom na vyvíjajúci sa imunitný systém detí, zvlášť u malých detí nie je dokázaný.
- Nie je známa bezpečnosť používania Protopyu počas dlhého obdobia. Veľmi malé množstvo ľudí, ktorí používali masť Protopy, malo zhubné nádory (napr. kože alebo lymfóm). Avšak nebol preukázaný vzťah s masťou Protopy.
- Keď máte miesta s ekzémom infikované. Masť na tieto miesta nenanášajte.
- Keď máte poškodenú pečeň. Informujte o tom ošetrojúceho lekára pred začiatkom liečby.
- Pred použitím Protopyu tiež povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké kožné malignity (nádory), alebo keď máte z akéhokoľvek dôvodu oslabený imunitný systém.
- Keď máte vrodené ochorenie, ktoré zvyšuje prechod liečiv aplikovaných na kožu do krvi ako je Nethertonov syndróm, alebo máte generalizovanú erythrodermiu (zápalové sčervenanie a šupinaté kože). Informujte o tom svojho lekára skôr ako začnete používať Protopy.

- Keď máte zdurené lymfatické uzliny na začiatku liečby, musíte to oznámiť svojmu lekárovi. Keď by sa Vám počas liečby Protopyom zdurili lymfatické uzliny, poraďte sa so svojim lekárom.
- Pred zaočkovaním informujte lekára, ktorý Vám má očkovaciu látku aplikovať, že používate Protopy. Očkovať by sa nemalo počas tejto liečby a určitý čas po liečbe Protopyom. Živé oslabené vakcíny (napr.: vakcína proti osýpkam, príušniciam, ružienke alebo obrne), by sa mali podávať až 28 dní, inaktívované vakcíny (napr.: tetanus, záškrt, čierny kašeľ, chrípka) 14 dní po poslednej aplikácii Protopyom.
- Chráňte si kožu pred dlhým pobytom na slnku alebo umelým slnečným svetlom ako sú soláriá. Pokiaľ musíte byť dlhší čas po nanesení Protopyu vonku, oblečte si voľný odev, ktorý chráni telo pred slnkom. Ošetrojúci lekár Vám poradí ako sa správne chrániť pred slnkom. Pokiaľ by Vám predpísali liečbu svetlom, informujte ošetrojúceho lekára, že používate Protopy, lebo tento typ súbežnej liečby sa neodporúča.
- Zabráňte tomu, aby sa Protopy dostal do očí a na sliznice (vnútorná časť nosa a úst).

#### **Užívanie alebo používanie iných liekov, alebo používanie kozmetiky**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvláčňujúce krémy a telové mlieka počas liečby Protopyom môžete používať, ale naneste si ich najneskôr 2 hodiny pred alebo až o 2 hodiny po ošetrení Protopyom.

Používanie Protopyu s inými liekmi aplikovanými na kožu v rovnakom čase alebo s vnútorným užívaním kortikosteroidov (napr. kortizón) alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém sa neskúmalo.

Skôr ako sa necháte zaočkovať, povedzte lekárovi, že používate Protopy (pozri časť „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Protopyu“).

#### **Používanie Protopyu s jedlom a nápojmi**

Pitie alkoholu počas liečby Protopyom môže spôsobiť na koži a tvári návaly krvi, sčervenenie a pocit tepla.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nepoužívajte Protopy, ak ste tehotná, alebo ak dojčíte.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **3. AKO POUŽÍVAŤ PROTOPY**

Vždy používajte Protopy presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Protopy nanášajte v tenkej vrstve na poškodené miesta na koži.

Protopy sa môže používať prakticky na všetky miesta na tele, vrátane tváre, krku, záhybov kože, na lakte alebo kolená.

Vyvarujte sa naneseniu Protopyu do nosa, úst a do očí. Pokiaľ by sa masť dostala na tieto miesta, treba ich starostlivo vytrietť a/alebo vypláchnuť vodou.

Ošetrované miesta nepokrývajte obväzom.

Po ošetrení si dobre umyte ruky, pokiaľ si ich tiež neliečite.

Pokiaľ by ste nanášali Protopy po kúpeli alebo sprchovaní, dobre si vysušte kožu.

### Deti (2-ročné a staršie)

Nanášajte Protopy 2-krát denne až do 3 týždňov, raz ráno a raz večer.

Potom stačí masť nanášať na poškodené miesta 1-krát denne, až kým sa ekzém úplne nezahojí.

### Dospelí (16 rokov a starší)

Pre dospelých pacientov sú dostupné 2 sily Protopyu (Protopy 0,03% masť a Protopy 0,1% masť). Ošetrojúci lekár rozhodne, ktorá sila je pre Vás vhodná. Zvyčajne sa liečenie začína masťou Protopy 0,1% 2-krát denne, ráno a večer, až kým sa ekzém nezahojí. Keď sa príznaky opäť objavia, mala by sa liečba masťou Protopy 0,1% začať znovu a aplikovať dva razy denne. V závislosti od postupu liečby Vášho ekzému ošetrojúci lekár rozhodne, či je vhodné znížiť frekvenciu aplikácie alebo sa môže použiť nižšia sila, masť Protopy 0,03%.

Masť si natierajte na každé postihnuté miesto, až kým sa ekzém nezahojí. Zlepšenie je viditeľné zvyčajne do jedného týždňa. Pokiaľ by sa Vám Váš stav nezlepšil ani po dvoch týždňoch, ošetrojúci lekár rozhodne o inom možnom spôsobe liečby. Liečba Protopyom sa môže opakovať, ak sa príznaky znova objavia.

### **Ak náhodou prehltnete masť**

Pokiaľ by ste náhodou prehltili masť, poraďte sa čo najskôr so svojim lekárom alebo lekárnikom. Neskúšajte vyvolať vracanie.

### **Ak zabudnete použiť Protopy**

Pokiaľ by ste zabudli aplikovať masť v určenom čase, urobte to hneď ako si to uvedomíte, potom pokračujte rovnako ako predtým.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, Protopy môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Približne polovica pacientov, ktorí používajú Protopy má nejakým spôsobom podráždenú kožu na ošetrovanom mieste. Pocit pálenia a svrbenia je veľmi častý (> 10%). Tieto príznaky sú väčšinou mierne až stredne závažné, do jedného týždňa od začiatku liečby obvykle vymiznú. K častým (> 1%) vedľajším účinkom patrí sčervenenie, pocit tepla, bolesť, zvýšená citlivosť kože (zvlášť na teplo a chlad), pocit pálenia na koži, vyrážka, folikulitída (zápal alebo infekcia vlasových lôžok) a vírusové herpetické infekcie (napr. herpes na ústach, generalizované herpes simplex infekcie). Sčervenenie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholu je tiež časté. Akné je zriedkavým vedľajším účinkom. Zaznamenala sa aj ružovka a ružovke podobná dermatitída.

Odvtedy, ako je Protopy dostupný na trhu, veľmi malé množstvo ľudí, ktorí používali masť Protopy, malo zhubné nádory (napr. kože alebo lymfóm). Avšak doposiaľ nie sú k dispozícii dôkazy, ktoré potvrdzujú alebo vyvracajú súvislosť s liečbou masťou Protopy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **5. AKO UCHOVÁVAŤ PROTOPY**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Protopy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a krabičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Protopy obsahuje

- Liečivo je takrolimus monohydrát.  
1 gram Protopyu 0,03% masť obsahuje 0,3 mg takrolimu (ako takrolimus monohydrát).
- Ďalšie zložky sú biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

### Ako vyzerá Protopy a obsah balenia

Protopy je biela až nažltlá masť. Dodáva sa v tubách s obsahom 10, 30 alebo 60 g masti. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu. Protopy je dostupný v dvoch silách (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% masť).

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Nemecko.

**Výrobca:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Írsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### 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<sup>a</sup>  
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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Protopy 0,1% Dermálna masť Takrolimus monohydrát

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov:**

1. Čo je Protopy a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Protopy
3. Ako používať Protopy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Protopy
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE PROTOPY A NA ČO SA POUŽÍVA**

Liečivo Protopy, takrolimus monohydrát, má imunomodulačné vlastnosti.

Protopy 0,1% masť sa používa na liečenie strednej až vážnej atopickej dermatitídy (ekzém) u dospelých pacientov, ktorým nepomáha tradičná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi, alebo ju neznášajú. Atopická dermatitída je neprimerane silná reakcia imunitného systému kože, vyvolávajúca zápal kože (svrbenie, sčervenenie, suchosť). Protopy mení abnormálnu imunitnú odpoveď a upravuje zápal kože a svrbenie.

### **2. SKÔR AKO POUŽIJETE PROTOPY**

#### **Nepoužívajte Protopy**

- Keď ste alergický (precitlivенý) na takrolimus alebo niektorú z ďalších zložiek Protopyu alebo na makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín, klaritromycín, erytromycín).

#### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní Protopyu**

- Masť Protopy nie je povolená na používanie u detí, ktoré sú mladšie ako 2 roky. Preto sa nemá používať v tejto vekovej skupine. Prosím, poraďte sa so svojim lekárom.
- Nie je známa bezpečnosť používania Protopyu počas dlhého obdobia. Veľmi malé množstvo ľudí, ktorí používali masť Protopy, malo zhubné nádory (napr. kože alebo lymfóm). Avšak nebol preukázaný vzťah s masťou Protopy.
- Keď máte miesta s ekzémom infikované. Masť na tieto miesta nenanášajte.
- Keď máte poškodenú pečeň. Informujte o tom ošetrojúceho lekára pred začiatkom liečby.
- Pred použitím Protopyu tiež povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké kožné malignity (nádory), alebo keď máte z akéhokoľvek dôvodu oslabený imunitný systém.
- Keď máte vrodené ochorenie, ktoré zvyšuje prechod liečiv aplikovaných na kožu do krvi ako je Nethertonov syndróm, alebo máte generalizovanú erythrodermiu (zápalové sčervenenie a šupinaté kože). Informujte o tom svojho lekára skôr ako začnete používať Protopy.
- Keď máte zdurené lymfatické uzliny na začiatku liečby, musíte to oznámiť svojmu lekárovi. Keď by sa Vám počas liečby Protopyom zdurili lymfatické uzliny, poraďte sa so svojim lekárom.

- Pred zaočkováním informujte lekára, ktorý Vám má očkovaciu látku aplikovať, že používate Protopy. Očkovať by sa nemalo počas tejto liečby a určitý čas po liečbe Protopyom. Živé oslabené vakcíny (napr.: vakcína proti osýpkam, príušniciam, ružienke alebo obrne), by sa mali podávať až 28 dní, inaktivované vakcíny (napr.: tetanus, záškrt, čierny kašeľ, chrípka) 14 dní po poslednej aplikácii Protopyom.
- Chráňte si kožu pred dlhým pobytom na slnku alebo umelým slnečným svetlom ako sú soláriá. Pokiaľ musíte byť dlhší čas po nanesení Protopyu vonku, oblečte si voľný odev, ktorý chráni telo pred slnkom. Ošetrojúci lekár Vám poradí ako sa správne chrániť pred slnkom. Pokiaľ by Vám predpísali liečbu svetlom, informujte ošetrojúceho lekára, že používate Protopy, lebo tento typ súbežnej liečby sa neodporúča.
- Zabráňte tomu, aby sa Protopy dostal do očí a na sliznice (vnútorná časť nosa a úst).

#### **Užívanie alebo používanie iných liekov, alebo používanie kozmetiky**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvláštne krémy a telové mlieka počas liečby Protopyom môžete používať, ale naneste si ich najneskôr 2 hodiny pred alebo až o 2 hodiny po ošetrení Protopyom.

Používanie Protopyu s inými liekmi aplikovanými na kožu v rovnakom čase alebo s vnútorným užívaním kortikosteroidov (napr. kortizón) alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú imunitný systém sa neskúmalo.

Skôr ako sa necháte zaočkovať, povedzte lekárovi, že používate Protopy (pozri časť „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Protopyu“).

#### **Používanie Protopyu s jedlom a nápojmi**

Pitie alkoholu počas liečby Protopyom môže spôsobiť na koži a tvári návaly krvi, sčervenenie a pocit tepla.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nepoužívajte Protopy, ak ste tehotná, alebo ak dojčíte.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **3. AKO POUŽÍVAŤ PROTOPY**

Vždy používajte Protopy presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Protopy nanášajte v tenkej vrstve na poškodené miesta na koži.

Protopy sa môže používať prakticky na všetky miesta na tele, vrátane tváre, krku, záhybov kože, na lakte alebo kolená.

Vyvarujte sa naneseniu Protopyu do nosa, úst a do očí. Pokiaľ by sa masť dostala na tieto miesta, treba ich starostlivo vytrietť a/alebo vypláchnuť vodou.

Ošetrené miesta nepokrývajte obväzom.

Po ošetrení si dobre umyte ruky, pokiaľ si ich tiež neliečite.

Pokiaľ by ste nanášali Protopy po kúpeli alebo sprchovaní, dobre si vysušte kožu.

Pre dospelých pacientov (16 rokov a starší) sú dostupné 2 sily Protopyu (Protopy 0,03% masť a Protopy 0,1% masť). Ošetrojúci lekár rozhodne, ktorá sila je pre Vás vhodná. Zvyčajne sa liečenie začína masťou Protopy 0,1% 2-krát denne, ráno a večer, až kým sa ekzém nezahojí. Keď sa príznaky

opäť objavia, mala by sa liečba masťou Protopy 0,1% začať znovu a aplikovať dva razy denne. V závislosti od postupu liečby Vášho ekzému ošetrojúci lekár rozhodne, či je vhodné znížiť frekvenciu aplikácie alebo sa môže použiť nižšia sila, masť Protopy 0,03%.

Masť si natierajte na každé postihnuté miesto, až kým sa ekzém nezahojí. Zlepšenie je viditeľné zvyčajne do jedného týždňa. Pokiaľ by sa Vám Váš stav nezlepšil ani po dvoch týždňoch, ošetrojúci lekár rozhodne o inom možnom spôsobe liečby. Liečba Protopyom sa môže opakovať, ak sa príznaky znova objavia.

#### **Ak náhodou prehltnete masť**

Pokiaľ by ste náhodou prehltnuli masť, poraďte sa čo najskôr so svojim lekárom alebo lekárnikom. Neskúšajte vyvolať vracanie.

#### **Ak zabudnete použiť Protopy**

Pokiaľ by ste zabudli aplikovať masť v určenom čase, urobte to hneď ako si to uvedomíte, potom pokračujte rovnako ako predtým.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, Protopy môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Približne polovica pacientov, ktorí používajú Protopy má nejakým spôsobom podráždenú kožu na ošetrovanom mieste. Pocit pálenia a svrbenia je veľmi častý (> 10%). Tieto príznaky sú väčšinou mierne až stredne závažné, do jedného týždňa od začiatku liečby obvykle vymiznú. K častým (> 1%) vedľajším účinkom patrí sčervenenie, pocit tepla, bolesť, zvýšená citlivosť kože (zvlášť na teplo a chlad), pocit pálenia na koži, vyrážka, folikulitída (zápal alebo infekcia vlasových lôžok) a vírusové herpetické infekcie (napr. herpes na ústach, generalizované herpes simplex infekcie). Sčervenenie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholu je tiež časté. Akné je zriedkavým vedľajším účinkom. Zaznamenala sa aj ružovka a ružovke podobná dermatitída.

Odvtedy, ako je Protopy dostupný na trhu, veľmi malé množstvo ľudí, ktorí používali masť Protopy, malo zhubné nádory (napr. kože alebo lymfóm). Avšak doposiaľ nie sú k dispozícii dôkazy, ktoré potvrdzujú alebo vyvracajú súvislosť s liečbou masťou Protopy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi lebo lekárnikovi.

### **5. AKO UCHOVÁVAŤ PROTOPY**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Protopy po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a krabičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Protopy obsahuje

- Liečivo je takrolimus monohydrát.  
1 gram Protopyu 0,1% masť obsahuje 1,0 mg takrolimu (ako takrolimus monohydrát).
- Ďalšie zložky sú biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk, tuhý parafín.

### Ako vyzerá Protopy a obsah balenia

Protopy je biela až nažltlá masť. Dodáva sa v tubách s obsahom 10, 30 alebo 60 g masti. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu. Protopy je dostupný v dvoch silách (Protopy 0,03% a Protopy 0,1% masť).

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Nemecko.

**Výrobca:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Írsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### 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./EВАГ  
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<sup>a</sup>  
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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie