

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopic 0,03% mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g přípravku Protopic 0,03% mast obsahuje tacrolimusum 0,3 mg jako tacrolimusum monohydricum (0,03%).

Pomocná látka se známým účinkem

Butylhydroxytoluen (E321) 15 mikrogramů/g masti.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Protopic 0,03% mast je indikována k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

Léčba vzplanutí

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid u dospělých, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu, jako jsou lokální kortikosteroidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují.

Děti (2 roky a starší)

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid u dětí, které adekvátně nereagovaly na konvenční léčbu, jako jsou lokální kortikosteroidy.

Udržovací léčba

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací (tj. 4krát ročně nebo více), kteří reagovali nejpozději do 6 týdnů na léčbu takrolimem v masti dvakrát denně (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Protopic má zahajovat pouze lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou atopické dermatitidy.

Přípravek Protopic se vyrábí ve dvou silách, Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast.

Dávkování

Léčba vzplanutí

Protopic lze používat ke krátkodobé nebo přerušované dlouhodobé léčbě. Dlouhodobá léčba nemá být kontinuální.

Léčba přípravkem Protopic by měla být zahájena při prvním výskytu známek a příznaků. Každá postižená oblast kůže se léčí přípravkem Protopic, dokud léze nevymizí zcela, téměř nebo nejsou mírně ovlivněny. Poté se u pacientů považuje za vhodné přejít na udržovací léčbu (viz níže). Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků choroby by měla být léčba znovu zahájena.

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba by měla být zahájena přípravkem Protopic 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se příznaky opět objeví, měla by se léčba mastí Protopic 0,1% dvakrát denně začít znovu. Pokud to klinický stav dovolí, je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít nižší sílu Protopic 0,03% mast.

Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud se známky zlepšení neobjeví po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie.

Starší osoby

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími lidmi. Klinická zkušenost u této populace pacientů nicméně neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávky.

Pediatrická populace

Děti (2 roky a starší) by měly používat nižší sílu Protopic 0,03% mast.

Léčba má být zahájena dávkováním dvakrát denně po dobu až tří týdnů. Poté by měla být mast nanášena jednou denně až do vymizení léze (viz bod 4.4).

Mast Protopic se nemá používat u dětí ve věku do 2 let, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Udržovací léčba

Pro udržovací léčbu jsou vhodní pacienti, kteří na podávání takrolimu v masti dvakrát denně reagují nejpozději do 6 týdnů (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Dospělí pacienti by měli užívat Protopic 0,1% mast.

Mast Protopic by se měla nanášet jednou za den dvakrát týdně (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti obvykle postižené atopickou dermatitidou, aby se zabránilo vzplanutí. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly zůstat 2 až 3 dny bez léčby mastí Protopic.

Vzhledem k tomu, že údaje o bezpečnosti udržovací léčby delší než 12 měsíců nejsou k dispozici, měl by ošetřující lékař po 12 měsících léčby posoudit stav pacienta a rozhodnout, zda v udržovací terapii pokračovat.

Pokud se znovu objeví známky vzplanutí, je třeba opět zahájit léčbu dvakrát denně (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Starší osoby

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími lidmi (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Pediatrická populace

Děti (2 roky a starší) by měly používat nižší sílu Protopic 0,03% mast.

Mast Protopic by se měla nanášet jednou za den dvakrát týdně (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti obvykle postižené atopickou dermatitidou, aby se zabránilo vzplanutí. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly zůstat 2 až 3 dny bez léčby mastí Protopic.

Posouzení stavu u dětí po 12 měsících léčby by mělo zahrnovat přerušování léčby umožňující zvážit, zda je třeba dále pokračovat v tomto léčebném režimu, a zhodnotit průběh choroby.

Mast Protopic se nemá používat u dětí ve věku do 2 let, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Způsob podání

Mast Protopic je třeba nanášet v tenké vrstvě na postižené nebo obvykle postižené oblasti kůže. Mast Protopic může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Mast Protopic by neměla být aplikována v okluzi, protože tato metoda podání nebyla na pacientech studována (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na makrolidy obecně nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vystavení kůže slunečnímu světlu má být sníženo na minimum. Během používání masti Protopic se mají pacienti vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB nebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) (viz bod 5.3). Lékaři mají seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako jsou například minimalizace času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a chránění kůže vhodným oblečením. Mast Protopic nemá být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní. Jakoukoli nově vzniklou změnu stávajícího obrazu ekzému v léčené oblasti má zkontrolovat lékař.

Používání masti obsahující takrolimus se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichtyóza, generalizovaná erythrodermie, gangrenózní pyodermie nebo kožní projevy reakce štetu proti hostiteli. Tyto kožní choroby mohou zvyšovat systémovou absorpci takrolimu. Během postmarketingového sledování byly u těchto stavů hlášeny případy zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Protopic nemá být podáván pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

S opatrností je třeba postupovat, pokud je Protopic aplikován dlouhodobě na velké plochy kůže, zvláště u dětí (viz bod 4.2). Pacienti, zvláště pediatričtí, mají být během léčby přípravkem Protopic pravidelně monitorováni z hlediska reakce na léčbu a nutnosti pokračování v léčbě. Po 12 měsících má být do vyhodnocení u pediatrických pacientů zahrnuto přerušení léčby přípravkem Protopic (viz bod 4.2). Účinek léčby mastí Protopic na vyvíjející se imunitní systém dětí mladších 2 let nebyl dosud stanoven (viz bod 4.1).

Protopic obsahuje léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem rozvoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů s atopickou dermatitidou léčených přípravkem Protopic nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu a role lokální imunosuprese není známa.

Na základě výsledků dlouhodobých studií a zkušeností nebyla potvrzena spojitost mezi léčbou mastí Protopic a rozvojem malignit, definitivní závěry však nelze stanovit. Doporučuje se používat mast obsahující takrolimus v nejnižší síle a nejnižší frekvenci po co nejkratší nezbytnou dobu podle posouzení lékaře v rámci vyhodnocení klinického stavu (viz bod 4.2).

V klinických studiích byla méně často (0,8 %) hlášena lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby) a vymizela po vhodné antibiotické léčbě.

Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie má být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie lymfadenopatie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopic. Pacienty, u nichž se během léčby rozvine lymfadenopatie, je třeba sledovat, aby se ověřilo, že lymfadenopatie vymizela.

Pacienti s atopickou dermatitidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Účinnost a bezpečnost masti Protopic při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyla hodnocena. Před zahájením léčby mastí Protopic by měla být klinická infekce na místech předpokládaného ošetření vyléčena. Léčba mastí Protopic je spojena se zvýšeným rizikem folikulitidy a herpetických virových

infekcí (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce) (viz bod 4.8). Pokud pacient trpí takovouto infekcí, je třeba zhodnotit poměr rizik a přínosů léčby přípravkem Protopic.

Emoliencia by neměla být nanášena na ošetřovanou plochu do 2 hodin po aplikaci masti Protopic. Současné používání jiných lokálních preparátů nebylo hodnoceno. Nejsou rovněž žádné zkušenosti se současným užíváním systémových steroidů a imunosupresivních látek.

Je třeba dbát opatrnosti, aby se mast nedostala do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a/nebo vypláchnout vodou.

Používání masti Protopic pod překrytými plochami nebylo u pacientů studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

Jako u všech lokálních léčivých přípravků měli by si pacienti po aplikaci umýt ruce, pokud postižené oblasti nejsou na ruce.

Takrolimus je do značné míry metabolizován v játrech, a ačkoliv je po lokální léčbě jeho koncentrace v krvi nízká, měla by být mast používána u pacientů s jaterním selháním opatrně (viz bod 5.2).

Upozornění týkající se pomocných látek

Mast Protopic obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí lokálních léčiv s mastí obsahující takrolimus nebyly provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Nemá tedy žádný potenciál k perkutánním interakcím, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po lokální aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (< 1,0 ng/ml) a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakcí nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současně systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erythromycinu, itraconazolu, ketokonazolu a diltiazemu) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým a/nebo s erythrodermickým onemocněním.

Pediatrická populace

Byla provedena studie interakcí s protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C na dětech ve věku 2–11 let. Nebyl pozorován žádný vliv na okamžitou odpověď na vakcinaci, na vytvoření imunitní paměti či na humorální a buňkami zprostředkovanou imunitu (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání takrolimu v masti těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podávání (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Mast Protopic lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné.

Kojení

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání se takrolimus vylučuje do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémová expozice po aplikaci takrolimu v masti je nízká, kojení v průběhu léčby mastí Protopic se nedoporučuje.

Fertilita

O fertilitě nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mast Protopic nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích přibližně 50 % pacientů vykazovalo nějaký druh nežádoucího účinku podráždění kůže v místě aplikace. Pocity pálení a pruritus byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu jednoho týdne po zahájení léčby. Erytém byl častým nežádoucím účinkem podráždění kůže. Často byl pozorován také pocit tepla, bolest, parestézie a vyrážka v místě aplikace. Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla častá.

U pacientů může být zvýšené riziko folikulitidy, akné a herpetických virových infekcí.

Nežádoucí reakce s možným vztahem k léčbě jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Jejich frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Lokální infekce kůže bez ohledu na specifickou etiologii, mimo jiné: eczema herpeticum, folikulitida, herpes simplex, herpetická virová infekce, Kaposiho varicelliformní erupce*		Herpetická infekce oka*
Poruchy metabolismu a výživy		Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje)		
Poruchy nervového systému		Parestézie a dysestézie (hyperestézie, pocit pálení)		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus	Akné*	Rosacea (růžovka)*, lentigo*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, pruritus v místě aplikace	Pocit tepla v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, parestézie v místě aplikace, vyrážka v místě aplikace		Edém v místě aplikace*

Vyšetření				Zvýšená hladina přípravku* (viz bod 4.4)
-----------	--	--	--	--

*Nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování

Udržovací léčba

Ve studii hodnotící udržovací léčbu (podávání dvakrát týdně) u dospělých a dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou byly s frekvencí vyšší než v kontrolní skupině zaznamenány tyto nežádoucí příhody: impetigo v místě aplikace (7,7 % u dětí) a infekce v místě aplikace (6,4 % u dětí a 6,3 % u dospělých).

Pediatrická populace

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou podobné jako četnost, typ a závažnost hlášené u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování po lokální aplikaci je nepravděpodobné.

Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpurná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanismus účinku takrolimu u atopické dermatitidy není zcela jasný. Klinický význam níže uvedených pozorování u atopické dermatitidy není znám.

Vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin (FKBP12) inhibuje takrolimus kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu v T buňkách, a tím brání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných cytokinů, jako například GM-CSF, TNF- α a IFN- γ .

In vitro takrolimus snižoval v Langerhansových buňkách izolovaných z normální lidské kůže stimulační aktivitu vůči T buňkám. Bylo rovněž prokázáno, že takrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk kůže, bazofilů a eozinofilů.

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce u modelů experimentální a spontánní dermatitidy, které se podobaly atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus ve formě masti nesnižoval u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

U pacientů s atopickou dermatitidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby mastí obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí mast obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Protopic byla hodnocena u více než 18 500 pacientů léčených mastí s takrolimem v klinických studiích fáze I až fáze III. Výsledky šesti velkých studií jsou zde uvedeny.

V 6měsíční multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studii byla podávána 0,1% mast s takrolimem dvakrát denně dospělým se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortison-butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla míra odpovědi ve 3. měsíci definovaná jako podíl pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Míra odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% takrolimem (71,6 %), byla signifikantně vyšší než u skupiny, která byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8 %; $p < 0,001$; tabulka 1). Míra odpovědi v 6. měsíci byla srovnatelná s výsledky ve 3. měsíci.

Tabulka 1: Účinnost ve 3. měsíci

	Topický kortikosteroidní režim§ (N = 485)	Takrolimus 0,1% (N = 487)
Míra odpovědi $\geq 60\%$ zlepšení v mEASI (primární cílový parametr)§§	50,8 %	71,6 %
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	28,5 %	47,7 %

§ Topický kortikosteroidní režim = 0,1% hydrokortison-butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení kůže, herpes simplex, intolerance alkoholu (zrudnutí obličeje nebo citlivost kůže po požití alkoholu), brnění kůže, hyperestézie, akné a mykotická dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních známek u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti ve věku od 2 do 15 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů 0,03% mastí s takrolimem, 0,1% mastí s takrolimem, nebo 1% mastí s hydrokortison-acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky této multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studie ukázaly, že 0,03% a 0,1% mastí s takrolimem jsou signifikantně účinnější ($p < 0,001$ u obou sil) než 1% mast s hydrokortison-acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% (N = 185)	Takrolimus 0,03% (N = 189)	Takrolimus 0,1% (N = 186)
Medián mEASI jako střední hodnota AUC procentuálního vyjádření výchozí hodnoty (primární cílový parametr)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupiny léčené takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortisonem. Během klinické studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Účelem třetí multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% masti s hydrokortison-acetátem dvakrát denně u dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. Délka léčby byla až tři týdny.

Tabulka 3: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% dvakrát denně (N = 207)	Takrolimus 0,03% jedenkrát denně (N = 207)	Takrolimus 0,03% dvakrát denně (N = 210)
Procentuální snížení mediánu mEASI (primární cílový parametr)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšení ≥ 90 % v globálním lékařském hodnocení	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení mEASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo prokázáno po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortison-acetátem dvakrát denně ($p < 0,001$ pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla účinnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupin léčených takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Ve čtvrté studii bylo přibližně 800 pacientů (ve věku ≥ 2 let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu až 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let, a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn oproti počáteční hodnotě v EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla způsobil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových bodech. Během klinické studie nebyl zjištěn žádný průkaz ztráty účinnosti. Celkový výskyt nežádoucích příhod měl klesající tendenci v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jako tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody byly hlášeny příznaky podobající se chřipce (nachlazení, rýma, chřipka, infekce horních cest dýchacích atd.), pruritus a pálení kůže. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

Účinnost a bezpečnost masti s takrolimem v udržovací léčbě mírné až těžké atopické dermatitidy byla hodnocena u 524 pacientů ve dvou multicentrických klinických studiích fáze III s podobným designem. Jedna studie probíhala u dospělých pacientů (≥ 16 let) a druhá u pediatrických pacientů (2–15 let). V obou studiích vstoupili pacienti s aktivní formou choroby do otevřené fáze hodnocení v délce maximálně 6 týdnů, během které byly postižené léze léčeny mastí s takrolimem dvakrát denně, dokud zlepšení nedosáhlo předdefinovaného skóre (IGA [Investigator's Global Assessment] ≤ 2 , tj. vymizení úplné, vymizení téměř úplné nebo mírná forma onemocnění). Potom pacienti pokračovali dvojitě zaslepenou fází v délce až 12 měsíců, během které byla choroba kontrolována (disease control period – DCP). Pacienti byli randomizováni a dostávali buď mast s takrolimem (0,1% dospělí; 0,03% děti), nebo vehikulum jedenkrát denně dvakrát v týdnu v pondělí a ve čtvrtek. Pokud se objevila exacerbace choroby, pacienti byli léčeni v otevřené fázi mastí s takrolimem dvakrát denně po dobu maximálně 6 týdnů, dokud se IGA skóre nevrátilo na ≤ 2 .

Primární cílový parametr v obou studiích byl počet exacerbací choroby vyžadujících „podstatnou terapeutickou intervenci“ během DCP, definovanou jako exacerbaci s IGA 3–5 (tj. středně těžké, těžké a velmi těžké onemocnění) v první den vzplanutí, a vyžadující léčbu v délce více než 7 dnů. Obě studie prokázaly významný přínos z hlediska primárního a hlavních sekundárních cílových parametrů při léčbě takrolimem v masti dvakrát týdně po dobu 12 měsíců ve smíšené populaci pacientů s mírnou až těžkou atopickou dermatitidou. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i při subanalýze smíšené populace pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (tabulka 4). V těchto studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny již dříve.

Tabulka 4: Účinnost (díličí populace se středně těžkým až těžkým onemocněním)

	Dospělí ≥ 16 let		Děti 2–15 let	
	Takrolimus 0,1% dvakrát týdně, (N = 80)	Vehikulum dvakrát týdně, (N = 73)	Takrolimus 0,03% dvakrát týdně, (N = 78)	Vehikulum dvakrát týdně, (N = 75)
Medián počtu DE vyžadujících podstatnou intervenci upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez DE vyžadující podstatnou intervenci)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medián doby do první DE vyžadující podstatnou intervenci	142 dnů	15 dnů	217 dnů	36 dnů
Medián počtu DE upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez jakýchkoli DE období)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián doby do první DE	123 dnů	14 dnů	146 dnů	17 dnů
Průměrný (SD) procentuální podíl dnů léčby DE exacerbací	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE (disease exacerbation): exacerbace onemocnění

P < 0,001 ve prospěch 0,1% masti s takrolimem (dospělí) a 0,03% masti s takrolimem (děti) pro primární a hlavní sekundární cílové parametry

Byla provedena sedmiměsíční, dvojité zaslepená, paralelní, randomizovaná studie na pediatrických pacientech (2–11 let) se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. V jednom rameni byl pacientům aplikován přípravek Protopic 0,03% mast (n = 121) dvakrát denně po dobu 3 týdnů a pak jedenkrát denně až do vymizení léze. Ve srovnávacím rameni byla pacientům aplikována 1% mast s hydrokortison-acetátem (HA) na hlavu a krk a 0,1% mast s hydrokortison-butyrátem na trup a končetiny (n = 111) dvakrát denně po dobu 2 týdnů a pak HA dvakrát denně na všechny postižené oblasti. V průběhu tohoto období byla u všech pacientů a kontrolních subjektů (n = 44) provedena primární imunizace a přeočkování protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C.

Primárním cílovým parametrem této studie byla míra odpovědi na vakcinaci, definovaná jako procentuální podíl pacientů s titrem sérových baktericidních protilátek (SBA) ≥ 8 při návštěvě v týdnu 5. Analýza míry odpovědi v týdnu 5 vykazovala ekvivalenci mezi léčenými skupinami

(hydrokortison 98,3 %, mast s takrolimem 95,4 %; ve věku 7–11 let: 100 % v obou ramenech). Výsledky v kontrolní skupině byly obdobné. Primární odpověď na vakcinaci nebyla ovlivněna.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázaly, že po lokální aplikaci je koncentrace takrolimu v systémové cirkulaci nízká, a pokud je vůbec měřitelná, pak je přechodná.

Absorpce

Údaje zjištěné u zdravých lidských subjektů po jednorázové i opakované lokální aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá nebo vůbec žádná. Cílové minimální koncentrace pro systémovou imunosupresi při perorálním podávání takrolimu transplantovaným pacientům jsou 5–20 ng/ml. Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým nebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03–0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace < 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i systémová expozice. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokální absorpce takrolimu se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž bylo ošetřováno průměrně 50 % povrchu těla, byla systémová expozice (tj. AUC) takrolimu z masti Protopic přibližně 30krát nižší než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze pozorovat systémové účinky, není známa.

U pacientů (dospělých i dětí) léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla prokázána systémová akumulace takrolimu.

Distribuce

Při použití masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká. Vysoká schopnost takrolimu vázat se na plazmatické bílkoviny (> 98,8 %) není pokládána za klinicky relevantní.

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže; jeho difuze do systémové cirkulace je minimální.

Biotransformace

Metabolismus takrolimu v lidské kůži není zjištěný. Systémově dostupný takrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci CYP3A4.

Eliminace

Bylo prokázáno, že při intravenózním podávání má takrolimus nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u subjektů s těžkou poruchou funkce jater nebo u subjektů současně užívajících léky, které jsou potentními inhibitory CYP3A4.

Po opakované lokální aplikaci masti byl průměrný poločas takrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí.

Pediatrická populace

Farmakokinetika takrolimu po lokální aplikaci je podobná jako farmakokinetika hlášená u dospělých, s minimální systémovou expozicí a bez prokázané akumulace (viz výše).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované aplikaci a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo mastového vehikula potkanům, králíkům a trpasličím prasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytémem, edémem a papulami. Dlouhodobá léčba takrolimem vedla u potkanů k systémové toxicitě včetně změn ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic trpasličích prasat byl o něco nižší přírůstek tělesné hmotnosti jedinou pozorovanou systémovou změnou při vysokých

koncentracích mastí (3%). Ukázalo se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu; pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neukázaly genotoxický potenciál takrolimu.

Kancerogenita

Studie systémové kancerogenity u myši (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily žádný kancerogenní potenciál takrolimu.

V 24 měsíců trvající studii kožní kancerogenity prováděné u myši s 0,1% mastí nebyly pozorovány žádné kožní nádory. V téže studii byl v souvislosti s vysokou systémovou expozicí zjištěn zvýšený výskyt lymfomů.

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši dlouhodobě léčeny mastí obsahující takrolimus a UV zářením. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby do rozvoje kožního nádoru (skvamocelulárního karcinomu) a zvýšení počtu těchto nádorů. Tento účinek se vyskytoval při vyšších koncentracích 0,3 % a 1 %. Význam pro člověka není v současné době znám. Není jasné, zda tento účinek takrolimu je následkem systémové imunosuprese nebo lokálního účinku. Vzhledem k tomu, že potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti není znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků byla pozorována embryonální a fetální toxicita, avšak pouze při dávkách, které způsobovaly signifikantní toxicitu u březích zvířat. Po vysokých subkutánních dávkách takrolimu byla u samců potkana zjištěna snížená funkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína
Tekutý parafin
Propylen-karbonát
Bílý vosk
Tvrký parafin
Butylhydroxytoluen (E321)
Tokoferol-alfa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyetylenu nízké hustoty, s bílým polypropylénovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. února 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopic 0,1% mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g přípravku Protopic 0,1% mast obsahuje tacrolimusum 1,0 mg jako tacrolimusum monohydricum (0,1%).

Pomocná látka se známým účinkem

Butylhydroxytoluen (E321) 15 mikrogramů/g masti.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Protopic 0,1% mast je indikována k léčbě dospělých a dospívajících (16 let a starších).

Léčba vzplanutí

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid u dospělých, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu, jako jsou lokální kortikosteroidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují.

Udržovací léčba

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací (tj. 4krát ročně nebo více), kteří reagovali nejpozději do 6 týdnů na léčbu takrolimem v masti dvakrát denně (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Protopic má zahajovat pouze lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou atopické dermatitidy.

Přípravek Protopic se vyrábí ve dvou silách, Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast.

Dávkování

Léčba vzplanutí

Protopic lze používat ke krátkodobé nebo přerušované dlouhodobé léčbě. Dlouhodobá léčba nemá být kontinuální.

Léčba přípravkem Protopic by měla být zahájena při prvním výskytu známek a příznaků. Každá postižená oblast kůže se léčí přípravkem Protopic, dokud léze nevymizí zcela, téměř nebo nejsou mírně ovlivněny. Poté se u pacientů považuje za vhodné přejít na udržovací léčbu (viz níže). Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků choroby by měla být léčba znovu zahájena.

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba by měla být zahájena přípravkem Protopic 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se příznaky opět objeví, měla by se léčba mastí Protopic 0,1% dvakrát denně začít znovu. Pokud to klinický stav dovolí, je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít nižší sílu Protopic 0,03% mast.

Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud se známky zlepšení neobjeví po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie.

Starší osoby

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími lidmi. Klinická zkušenost u této populace pacientů nicméně neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávky.

Pediatrická populace

Děti ve věku od 2 do 16 let by měly používat pouze Protopic 0,03% mast.

Mast Protopic se nemá používat u dětí ve věku do 2 let, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Udržovací léčba

Pro udržovací léčbu jsou vhodní pacienti, kteří na podávání takrolimu v masti dvakrát denně reagují nejpozději do 6 týdnů (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Dospělí pacienti (16 let a starší) by měli užívat Protopic 0,1% mast. Mast Protopic by se měla nanášet jednou za den dvakrát týdně (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti obvykle postižené atopickou dermatitidou, aby se zabránilo vzplanutí. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly zůstat 2 až 3 dny bez léčby mastí Protopic.

Vzhledem k tomu, že údaje o bezpečnosti udržovací léčby delší než 12 měsíců nejsou k dispozici, měl by ošetřující lékař po 12 měsících léčby posoudit stav pacienta a rozhodnout, zda v udržovací terapii pokračovat.

Pokud se znovu objeví známky vzplanutí, je třeba opět zahájit léčbu dvakrát denně (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Starší osoby

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími lidmi (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Pediatrická populace

Děti ve věku od 2 do 16 let by měly používat pouze Protopic 0,03% mast.

Mast Protopic se nemá používat u dětí ve věku do 2 let, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Způsob podání

Mast Protopic je třeba nanášet v tenké vrstvě na postižené nebo obvykle postižené oblasti kůže. Mast Protopic může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Mast Protopic by neměla být aplikována v okluzi, protože tato metoda podání nebyla na pacientech studována (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na makrolidy obecně nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vystavení kůže slunečnímu světlu má být sníženo na minimum. Během používání masti Protopic se mají pacienti vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) (viz bod 5.3). Lékaři mají seznámit pacienty s vhodnými metodami

ochrany proti slunečnímu záření, jako jsou například minimalizace času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a chránění kůže vhodným oblečením. Mast Protopic nemá být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní. Jakoukoli nově vzniklou změnu stávajícího obrazu ekzému v léčené oblasti má zkontrolovat lékař.

Používání masti obsahující takrolimus se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichtyóza, generalizovaná erythrodermie, gangrenózní pyodermie nebo kožní projevy reakce štetu proti hostiteli. Tyto kožní choroby mohou zvyšovat systémovou absorpci takrolimu. Během postmarketingového sledování byly u těchto stavů hlášeny případy zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Protopic nemá být podáván pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

S opatrností je třeba postupovat, pokud je Protopic aplikován dlouhodobě na velké plochy kůže, zvláště u dětí (viz bod 4.2). Pacienti, zvláště pediatři, mají být během léčby přípravkem Protopic pravidelně monitorováni z hlediska reakce na léčbu a nutnosti pokračování v léčbě. Po 12 měsících má být do vyhodnocení u pediatrických pacientů zahrnuto přerušení léčby přípravkem Protopic (viz bod 4.2).

Protopic obsahuje léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem rozvoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů s atopickou dermatitidou léčených přípravkem Protopic nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu a role lokální imunosuprese není známa.

Na základě výsledků dlouhodobých studií a zkušeností nebyla potvrzena spojitost mezi léčbou mastí Protopic a rozvojem malignit, definitivní závěry však nelze stanovit. Doporučuje se používat mast obsahující takrolimus v nejnižší síle a nejnižší frekvenci po co nejkratší nezbytnou dobu podle posouzení lékaře v rámci vyhodnocení klinického stavu (viz bod 4.2).

V klinických studiích byla méně často (0,8 %) hlášena lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby) a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie by měla být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie lymfadenopatie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopic. Pacienty, u nichž se během léčby rozvine lymfadenopatie, je třeba sledovat, aby se ověřilo, že lymfadenopatie vymizela.

Pacienti s atopickou dermatitidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Účinnost a bezpečnost masti Protopic při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyla hodnocena. Před zahájením léčby mastí Protopic by měla být klinická infekce na místech předpokládaného ošetření vyléčena. Léčba mastí Protopic je spojena se zvýšeným rizikem folikulitidy a herpetických virových infekcí (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce) (viz bod 4.8). Pokud pacient trpí takovouto infekcí, je třeba zhodnotit poměr rizik a přínosů léčby přípravkem Protopic.

Emolienca by neměla být nanášena na ošetřovanou plochu do 2 hodin po aplikaci masti Protopic. Současné používání jiných lokálních preparátů nebylo hodnoceno. Nejsou rovněž žádné zkušenosti se současným užíváním systémových steroidů a imunosupresivních látek.

Je třeba dbát opatrnosti, aby se mast nedostala do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a/nebo vypláchnout vodou.

Používání masti Protopic pod překrytými plochami nebylo u pacientů studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

Jako u všech lokálních léčivých přípravků měli by si pacienti po aplikaci umýt ruce, pokud postižené oblasti nejsou na ruce.

Takrolimus je do značné míry metabolizován v játrech, a ačkoliv je po lokální léčbě jeho koncentrace v krvi nízká, měla by být mast používána u pacientů s jaterním selháním opatrně (viz bod 5.2).

Upozornění týkající se pomocných látek

Mast Protopic obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí lokálních léčiv s mastí obsahující takrolimus nebyly provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Nemá tedy žádný potenciál k perkutánním interakcím, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po lokální aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (< 1,0 ng/ml) a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakcí nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současně systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erythromycinu, itraconazolu, ketokonazolu a diltiazemu) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým a/nebo s erythrodermickým onemocněním.

Pediatrická populace

Byla provedena studie interakcí s protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C na dětech ve věku 2–11 let. Nebyl pozorován žádný vliv na okamžitou odpověď na vakcinaci, na vytvoření imunitní paměti či na humorální a buňkami zprostředkovanou imunitu (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání takrolimu v masti těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podávání (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Mast Protopic lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné.

Kojení

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání se takrolimus vylučuje do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémová expozice po aplikaci takrolimu v masti je nízká, kojení v průběhu léčby mastí Protopic se nedoporučuje.

Fertilita

O fertilitě nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mast Protopic nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích přibližně 50 % pacientů vykazovalo nějaký druh nežádoucího účinku podráždění kůže v místě aplikace. Pocity pálení a pruritus byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu jednoho týdne po zahájení léčby. Erytém byl častým nežádoucím účinkem podráždění kůže. Často byl pozorován také pocit tepla, bolest, parestézie

a vyrážka v místě aplikace. Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla častá.

U pacientů může být zvýšené riziko folikulitidy, akné a herpetických virových infekcí.

Nežádoucí reakce s možným vztahem k léčbě jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Jejich frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Lokální infekce kůže bez ohledu na specifickou etiologii, mimo jiné: eczema herpeticum, folikulitida, herpes simplex, herpetická virová infekce, Kaposiho varicelliformní erupce*		Herpetická infekce oka*
Poruchy metabolismu a výživy		Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje)		
Poruchy nervového systému		Parestézie a dysestézie (hyperestézie, pocit pálení)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus	Akné*	Rosacea (růžovka)*, lentigo*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, pruritus v místě aplikace	Pocit tepla v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, parestézie v místě aplikace, vyrážka v místě aplikace		Edém v místě aplikace*
Vyšetření				Zvýšená hladina přípravku* (viz bod 4.4)

*Nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování

Udržovací léčba

Ve studii hodnotící udržovací léčbu (podávání dvakrát týdně) u dospělých a dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou byly s frekvencí vyšší než v kontrolní skupině zaznamenány tyto nežádoucí příhody: impetigo v místě aplikace (7,7 % u dětí) a infekce v místě aplikace (6,4 % u dětí a 6,3 % u dospělých).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování po lokální aplikaci je nepravděpodobné.

Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpůrná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanismus účinku takrolimu u atopické dermatitidy není zcela jasný. Klinický význam níže uvedených pozorování u atopické dermatitidy není znám.

Vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin (FKBP12) inhibuje takrolimus kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu v T buňkách, a tím brání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných cytokinů, jako například GM-CSF, TNF- α a IFN- γ .

In vitro takrolimus snižoval v Langerhansových buňkách izolovaných z normální lidské kůže stimulační aktivitu vůči T buňkám. Bylo rovněž prokázáno, že takrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk kůže, bazofilů a eozinofilů.

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce u modelů experimentální a spontánní dermatitidy, které se podobaly atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus ve formě masti nesnižoval u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

U pacientů s atopickou dermatitidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby mastí obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí mast obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Protopic byla hodnocena u více než 18 500 pacientů léčených mastí s takrolimem v klinických studiích fáze I až fáze III. Výsledky šesti velkých studií jsou zde uvedeny.

V 6měsíční multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studii byla podávána 0,1% mast s takrolimem dvakrát denně dospělým se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortison-butyryát na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla míra odpovědi ve 3. měsíci definovaná jako podíl pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Míra odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% takrolimem (71,6 %), byla signifikantně vyšší než u skupiny, která byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8 %; $p < 0,001$; tabulka 1). Míra odpovědi v 6. měsíci byla srovnatelná s výsledky ve 3. měsíci.

Tabulka 1: Účinnost ve 3. měsíci

	Topický kortikosteroidní režim§ (N = 485)	Takrolimus 0,1% (N = 487)
Míra odpovědi \geq 60% zlepšení v mEASI (primární cílový parametr)§§	50,8 %	71,6 %
Zlepšení \geq 90% v globálním lékařském hodnocení	28,5 %	47,7 %

§ Topický kortikosteroidní režim = 0,1% hydrokortison-butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk
 §§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení kůže, herpes simplex, intolerance alkoholu (zrudnutí obličeje nebo citlivost kůže po požití alkoholu), brnění kůže, hyperestézie, akné a mykotická dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních známek u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti ve věku od 2 do 15 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů 0,03% mastí s takrolimem, 0,1% mastí s takrolimem, nebo 1% mastí s hydrokortison-acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky této multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studie ukázaly, že 0,03% a 0,1% mastí s takrolimem jsou signifikantně účinnější ($p < 0,001$ u obou sil) než 1% mast s hydrokortison-acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% (N = 185)	Takrolimus 0,03% (N = 189)	Takrolimus 0,1% (N = 186)
Medián mEASI jako střední hodnota AUC procentuálního vyjádření výchozí hodnoty (primární cílový parametr)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšení ≥ 90 % v globálním lékařském hodnocení	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupiny léčené takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortisonem. Během klinické studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Účelem třetí multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti 0,03% mastí s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% mastí s hydrokortison-acetátem dvakrát denně u dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. Délka léčby byla až tři týdny.

Tabulka 3: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% dvakrát denně (N = 207)	Takrolimus 0,03% jedenkrát denně (N = 207)	Takrolimus 0,03% dvakrát denně (N = 210)
Procentuální snížení mediánu mEASI (primární cílový parametr)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšení ≥ 90 % v globálním lékařském hodnocení	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení mEASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo prokázáno po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortison-acetátem dvakrát denně ($p < 0,001$ pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla účinnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupin léčených takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Ve čtvrté studii bylo přibližně 800 pacientů (ve věku ≥ 2 let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu až 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let, a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn oproti počáteční hodnotě v EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla způsobil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových bodech. Během klinické studie nebyl zjištěn žádný průkaz ztráty účinnosti. Celkový výskyt nežádoucích příhod měl klesající tendenci v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jako tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody byly hlášeny příznaky podobající se chřipce (nachlazení, rýma, chřipka, infekce horních cest dýchacích atd.), pruritus a pálení kůže. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

Účinnost a bezpečnost masti s takrolimem v udržovací léčbě mírné až těžké atopické dermatitidy byla hodnocena u 524 pacientů ve dvou multicentrických klinických studiích fáze III s podobným designem. Jedna studie probíhala u dospělých pacientů (≥ 16 let) a druhá u pediatrických pacientů (2–15 let). V obou studiích vstoupili pacienti s aktivní formou choroby do otevřené fáze hodnocení v délce maximálně 6 týdnů, během které byly postižené léze léčeny mastí s takrolimem dvakrát denně, dokud zlepšení nedosáhlo předdefinovaného skóre (IGA [Investigator's Global Assessment] ≤ 2 , tj. vymizení úplné, vymizení téměř úplné nebo mírná forma onemocnění). Potom pacienti pokračovali dvojitě zaslepenou fází v délce až 12 měsíců, během které byla choroba kontrolována (disease control period – DCP). Pacienti byli randomizováni a dostávali buď mast s takrolimem (0,1% dospělí; 0,03% děti), nebo vehikulum jedenkrát denně dvakrát v týdnu v pondělí a ve čtvrtek. Pokud se objevila exacerbace choroby, pacienti byli léčeni v otevřené fázi mastí s takrolimem dvakrát denně po dobu maximálně 6 týdnů, dokud se IGA skóre nevrátilo na ≤ 2 .

Primární cílový parametr v obou studiích byl počet exacerbací choroby vyžadujících „podstatnou terapeutickou intervenci“ během DCP, definovanou jako exacerbaci s IGA 3–5 (tj. středně těžké, těžké a velmi těžké onemocnění) v první den vzplanutí, a vyžadující léčbu v délce více než 7 dnů. Obě studie prokázaly významný přínos z hlediska primárního a hlavních sekundárních cílových parametrů při léčbě takrolimem v masti dvakrát týdně po dobu 12 měsíců ve smíšené populaci pacientů s mírnou až těžkou atopickou dermatitidou. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i při subanalýze smíšené populace pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (tabulka 4). V těchto studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny již dříve.

Tabulka 4: Účinnost (dílní populace se středně těžkým až těžkým onemocněním)

	Dospělí ≥ 16 let		Děti 2–15 let	
	Takrolimus 0,1% dvakrát týdně, (N = 80)	Vehikulum dvakrát týdně, (N = 73)	Takrolimus 0,03% dvakrát týdně, (N = 78)	Vehikulum dvakrát týdně, (N = 75)
Medián počtu DE vyžadujících podstatnou intervenci upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez DE vyžadující podstatnou intervenci)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medián doby do první DE vyžadující podstatnou intervenci	142 dnů	15 dnů	217 dnů	36 dnů
Medián počtu DE upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez jakýchkoli DE období)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián doby do první DE	123 dnů	14 dnů	146 dnů	17 dnů
Průměrný (SD) procentuální podíl dnů léčby DE exacerbací	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE (disease exacerbation): exacerbace onemocnění

P < 0,001 ve prospěch 0,1% masti s takrolimem (dospělí) a 0,03% masti s takrolimem (děti) pro primární a hlavní sekundární cílové parametry

Byla provedena sedmiměsíční, dvojitě zaslepená, paralelní, randomizovaná studie na pediatrických pacientech (2–11 let) se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. V jednom rameni byl pacientům aplikován přípravek Protopic 0,03% mast (n = 121) dvakrát denně po dobu 3 týdnů a pak jedenkrát denně až do vymizení léze. Ve srovnávacím rameni byla pacientům aplikována 1% mast s hydrokortison-acetátem (HA) na hlavu a krk a 0,1% mast s hydrokortison-butyrátem na trup a končetiny (n = 111) dvakrát denně po dobu 2 týdnů a pak HA dvakrát denně na všechny postižené oblasti. V průběhu tohoto období byla u všech pacientů a kontrolních subjektů (n = 44) provedena primární imunizace a přeočkování protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C.

Primárním cílovým parametrem této studie byla míra odpovědi na vakcinaci, definovaná jako procentuální podíl pacientů s titrem sérových baktericidních protilátek (SBA) ≥ 8 při návštěvě v týdnu 5. Analýza míry odpovědi v týdnu 5 vykazovala ekvivalenci mezi léčenými skupinami (hydrokortison 98,3 %, mast s takrolimem 95,4 %; ve věku 7–11 let: 100 % v obou ramenech).

Výsledky v kontrolní skupině byly obdobné.

Primární odpověď na vakcinaci nebyla ovlivněna.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázaly, že po lokální aplikaci je koncentrace takrolimu v systémové cirkulaci nízká, a pokud je vůbec měřitelná, pak je přechodná.

Absorpce

Údaje zjištěné u zdravých lidských subjektů po jednorázové i opakované lokální aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná. Cílové minimální koncentrace pro systémovou imunosupresi při perorálním podávání takrolimu transplantovaným pacientům jsou 5–20 ng/ml. Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03–0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace < 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i systémová expozice. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokální absorpce takrolimu se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž bylo ošetřováno průměrně 50 % povrchu těla, byla systémová expozice (tj. AUC) takrolimu z masti Protopic přibližně 30krát nižší než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze pozorovat systémové účinky, není známa.

U pacientů (dospělých i dětí) léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla prokázána systémová akumulace takrolimu.

Distribuce

Při použití masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká. Vysoká schopnost takrolimu vázat se na plazmatické bílkoviny (> 98,8 %) není pokládána za klinicky relevantní.

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže; jeho difuze do systémové cirkulace je minimální.

Biotransformace

Metabolismus takrolimu v lidské kůži není zjištělý. Systémově dostupný takrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci CYP3A4.

Eliminace

Bylo prokázáno, že při intravenózním podávání má takrolimus nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u subjektů s těžkou poruchou funkce jater nebo u subjektů současně užívajících léky, které jsou potentními inhibitory CYP3A4.

Po opakované lokální aplikaci masti byl průměrný poločas takrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí.

Pediatrická populace

Farmakokinetika takrolimu po lokální aplikaci je podobná jako farmakokinetika hlášená u dospělých, s minimální systémovou expozicí a bez prokázané akumulace (viz výše).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované aplikaci a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo mast'ového vehikula potkanům, králíkům a trpasličím prasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytém, edémem a papulami. Dlouhodobá léčba takrolimem vedla u potkanů k systémové toxicitě včetně změn ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic trpasličích prasat byl o něco nižší přírůstek tělesné hmotnosti jedinou pozorovanou systémovou změnou při vysokých koncentracích masti (3%). Ukázalo se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu; pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neukázaly genotoxický potenciál takrolimu.

Kancerogenita

Studie systémové kancerogenity u myši (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily žádný kancerogenní potenciál takrolimu.

V 24 měsíců trvající studii kožní kancerogenity prováděné u myši s 0,1% mastí nebyly pozorovány žádné kožní nádory. V téže studii byl v souvislosti s vysokou systémovou expozicí zjištěn zvýšený výskyt lymfomů.

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši dlouhodobě léčeny mastí obsahující takrolimus a UV zářením. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby do rozvoje kožního nádoru (skvamocelulárního karcinomu) a zvýšení počtu těchto nádorů. Tento účinek se vyskytoval při vyšších koncentracích 0,3 % a 1 %. Význam pro člověka není v současné době znám. Není jasné, zda tento účinek takrolimu je následkem systémové imunosuprese nebo lokálního účinku. Vzhledem k tomu, že potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti není znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků byla pozorována embryonální a fetální toxicita, avšak pouze při dávkách, které způsobovaly signifikantní toxicitu u březích zvířat. Po vysokých subkutánních dávkách takrolimu byla u samců potkana zjištěna snížená funkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína
Tekutý parafin
Propylen-karbonát
Bílý vosk
Tvrký parafin
Butylhydroxytoluen (E321)
Tokoferol-alfa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyetylenu nízké hustoty, s bílým polypropylénovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. února 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROTOPIC 0,03% MAST (10 g, 30 g, 60 g KRABIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopic 0,03% mast
tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 0,3 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tekutý parafín, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafín, butylhydroxytoluen (E321), tokoferol-alfa.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Mast

10 g
30 g
60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Protopic 0,03%

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PROTOPIC 0,03% MAST (10 g TUBA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Protopic 0,03% mast
tacrolimusum monohydricum
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 g

6. JINÉ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

EU/1/02/201/005

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PROTOPIC 0,03% MAST (30 g, 60 g TUBA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopic 0,03% mast
tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 0,3 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tekutý parafín, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafín, butylhydroxytoluen (E321), tokoferol-alfa.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Mast

30 g

60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROTOPIC 0,1% MAST (10 g, 30 g, 60 g KRABIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopic 0,1% mast
tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 1,0 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tekutý parafín, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafín, butylhydroxytoluen (E321), tokoferol-alfa.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Mast

10 g
30 g
60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Protopic 0,1%

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PROTOPIC 0,1% MAST (10 g TUBA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Protopic 0,1% mast
tacrolimusum monohydricum
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 g

6. JINÉ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

EU/1/02/201/006

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PROTOPIC 0,1% MAST (30 g, 60 g TUBA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Protopic 0,1% mast
tacrolimusum monohydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 g masti obsahuje: 1,0 mg tacrolimusum (jako tacrolimusum monohydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

bílá vazelína, tekutý parafín, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafín, butylhydroxytoluen (E321), tokoferol-alfa.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Mast

30 g

60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Protopic 0,03% mast tacrolimusum monohydricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Protopic a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat
3. Jak se Protopic používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Protopic uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Protopic a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Protopic, takrolimus monohydrát, je látka ovlivňující imunitní systém.

Protopic 0,03% mast se používá k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy (ekzému) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikosteroidy, dostatečně nepomáhá anebo kteří ji nesnášejí, a u dětí ve věku 2 let a starších, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální kortikosteroidy, dostatečně nepomohla.

V případě, že středně těžká až těžká atopická dermatitida zcela nebo téměř vymizí po léčbě vzplanutí trvající nejvýše 6 týdnů, a pokud jsou vzplanutí častá (tj. 4krát ročně nebo více), je možné jejich opakování zabránit nebo prodloužit období bez vzplanutí používáním přípravku Protopic 0,03% mast dvakrát týdně.

Při atopické dermatitidě způsobuje nadměrná reakce imunitního systému kůže její zánět (svědění, zarudnutí a suchost kůže). Protopic změní abnormální imunitní reakci, a tak zmírní zánět kůže a svědění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat

Nepoužívejte Protopic

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na makrolidová antibiotika (např. azithromycin, klarithromycin anebo erythromycin).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Protopic se poradte se svým lékařem:

- pokud trpíte **selháním jater**;
- pokud máte jakékoli **zhoubné onemocnění kůže** (nádory) nebo máte **oslabený imunitní systém** (narušenou imunitu), a to z jakéhokoli důvodu;

- pokud máte **dědičné onemocnění kožní bariéry** jako například Nethertonův syndrom, lamelární ichthyózu (rozsáhlé šupinatění kůže v důsledku ztlustění její svrchní vrstvy) **nebo trpíte zánětlivým kožním onemocněním, jako je gangrenózní pyodermie**, nebo trpíte **erythrodermií postihující celou kůži** (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže);
- pokud trpíte kožními projevy reakce štetu proti hostiteli (imunitní kožní reakce, která je častou komplikací u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně);
- pokud máte **zduřelé mízní uzliny** při zahájení léčby. Pokud dojde ke zduření mízních uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopic, poraďte se se svým lékařem;
- pokud máte **infikovaná ložiska**. Nenanášejte mast na infikovaná ložiska;
- pokud si všimnete jakékoli **změny ve vzhledu kůže**, informujte o tom, prosím, svého lékaře.
- Na základě výsledků dlouhodobých studií a zkušeností nebyla potvrzena spojitost mezi léčbou mastí Protopic a rozvojem malignit (zhoubných nádorů), definitivní závěry však nelze stanovit.
- Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (solárium). Pokud jste po nanesení masti Protopic venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám také může doporučit další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsánu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopic, protože se nedoporučuje používat tyto dvě léčby současně.
- Pokud Vám lékař řekne, že máte používat Protopic dvakrát týdně k udržení atopické dermatitidy v klidovém stavu, měl by pak Váš zdravotní stav kontrolovat nejméně jednou za 12 měsíců, a to i v případě, že onemocnění bude v klidu. U dětí by měla být udržovací léčba po 12 měsících přerušena, aby bylo možno posoudit, zda je v ní stále třeba pokračovat.
- Doporučuje se používat mast Protopic v nejnižší možné síle, v co nejnižší frekvenci a po co nejkratší možnou dobu. Toto rozhodnutí se má zakládat na posouzení lékaře, jak ekzém reaguje na mast Protopic.

Děti

- Mast Protopic **není schválena pro podávání dětem mladším 2 let**. Neměla by se tedy v této věkové skupině používat. Poradte se, prosím, se svým lékařem.
- Vliv léčby přípravkem Protopic na vyvíjející se imunitní systém dětí, zvláště mladších, nebyl stanoven.

Další léčivé přípravky, kosmetické přípravky a Protopic

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Během léčby přípravkem Protopic můžete používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopic.

Použití přípravku Protopic současně s jinými přípravky, které se nanášejí na kůži, anebo v průběhu užívání perorálních (podávaných ústy) kortikosteroidů (např. kortisonu) nebo přípravků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

Protopic s alkoholem

Pití alkoholu v průběhu léčby přípravkem Protopic může vyvolat zčervenání anebo zrudnutí kůže nebo obličeje a pocit horka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Protopic obsahuje butylhydroxytoluen (E321)

Přípravek Protopic obsahuje butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

3. Jak se Protopic používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopic v tenké vrstvě.
- Protopic může být používán na většině částí těla včetně obličeje, krku, v loketní i podkolenní jamce.
- Vyvarujte se nanášení masti do nosu, úst anebo do očí. Pokud se mast do některé z těchto oblastí dostane, je třeba ji pečlivě setřít a/nebo vypláchnout vodou.
- Ošetřené oblasti kůže nepřikrývejte bandážemi nebo obvazy.
- Pokud si přípravkem Protopic neléčíte i ruce, umyjte si je po nanesení přípravku Protopic.
- Jestliže si chcete nanést Protopic po koupeli nebo sprše, musíte napřed kůži důkladně vysušit.

Děti (2 roky a starší)

Nanášejte přípravek Protopic 0,03% mast dvakrát denně (jednou ráno, jednou večer) po dobu až tří týdnů. Poté by měla být mast aplikována na všechna postižená místa jednou denně až do vymizení ekzému.

Dospělí (16 let a starší)

Pro dospělé pacienty (16 let a starší) jsou dostupné dvě síly přípravku Protopic (Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast). Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší.

Obvykle je léčba zahájena přípravkem Protopic 0,1% mast dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, až do vymizení ekzému. Podle reakce Vašeho ekzému na léčbu Váš lékař rozhodne, zda je možné snížit četnost aplikací nebo zda lze použít nižší sílu, Protopic 0,03% mast.

Každou postiženou oblast kůže ošetřujte tak dlouho, dokud ekzém nevymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě.

V případě, že atopická dermatitida zcela nebo téměř vymizí, může Vám lékař doporučit používání masti Protopic (Protopic 0,03% dětem a Protopic 0,1% dospělým) dvakrát týdně. Mast Protopic se pak nanáší jednou denně dvakrát v týdnu (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti kůže obvykle postižené atopickou dermatitidou. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly uběhnout 2–3 dny bez léčby přípravkem Protopic.

Pokud se příznaky znovu objeví, používejte Protopic dvakrát denně, jak je uvedeno výše, a navštivte lékaře, aby Vaši léčbu znovu posoudil.

Jestliže jste náhodně spolkl(a) trochu masti

Jestliže jste náhodně spolkl(a) trochu masti, co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopic

Jestliže jste zapomněl(a) mast nanést v plánovaném čase, učiňte tak hned, jakmile si to uvědomíte, a dál pokračujte obvyklým způsobem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit pálení a svědění

Tyto příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a obvykle vymizí do jednoho týdne používání přípravku Protopic.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zčervenání
- pocit horka
- bolest
- zvýšená citlivost kůže (zejména na horko a chlad)
- brnění kůže
- vyrážka
- místní kožní infekce bez ohledu na konkrétního původce, včetně: zanícených nebo infikovaných vlasových váčků, herpes labialis (opar rtu), generalizované infekce herpes simplex
- zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po pití alkoholu je rovněž časté

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob):

- akné

Po léčbě s podáváním dvakrát týdně byly u dětí a dospělých hlášeny infekce v místě aplikace. U dětí bylo hlášeno impetigo (povrchové bakteriální infekce kůže), obvykle vedoucí ke vzniku puchýřů a vředů.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena růžovka (zčervenání obličeje), zánět kůže podobající se růžovce, pigmentové skvrny (výskyt plochých, hnědých skvrn na kůži), otok v místě aplikace a herpetické infekce oka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Protopic uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Protopic obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimus monohydricum. Jeden gram přípravku Protopic 0,03% mast obsahuje 0,3 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Dalšími složkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafin, butylhydroxytoluen (E321) a tokoferol-alfa.

Jak Protopic vypadá a co obsahuje toto balení

Protopic je bílá až lehce zažloutlá mast. Je dodávána v tubách obsahujících 10, 30 anebo 60 gramů masti. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Protopic je dostupný ve dvou silách (Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast).

Držitel rozhodnutí o registraci

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

Výrobce

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Protopic 0,1% mast tacrolimusum monohydricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Protopic a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat
3. Jak se Protopic používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Protopic uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Protopic a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Protopic, takrolimus monohydrát, je látka ovlivňující imunitní systém.

Protopic 0,1% mast se používá k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy (ekzému) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikosteroidy, dostatečně nepomáhá anebo kteří ji nesnášejí.

V případě, že středně těžká až těžká atopická dermatitida zcela nebo téměř vymizí po léčbě vzplanutí trvající nejvýše 6 týdnů, a pokud jsou vzplanutí častá (tj. 4krát ročně nebo více), je možné jejich opakování zabránit nebo prodloužit období bez vzplanutí používáním přípravku Protopic 0,1% mast dvakrát týdně.

Při atopické dermatidě způsobuje nadměrná reakce imunitního systému kůže její zánět (svědění, zarudnutí a suchost kůže). Protopic změní abnormální imunitní reakci, a tak zmírní zánět kůže a svědění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat

Nepoužívejte Protopic

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na makrolidová antibiotika (např. azithromycin, klarithromycin anebo erythromycin).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Protopic se poraďte se svým lékařem:

- pokud trpíte **selháním jater**;
- pokud máte jakékoli **zhoubné onemocnění kůže** (nádory) nebo máte **oslabený imunitní systém** (narušenou imunitu), a to z jakéhokoli důvodu;
- pokud máte **dědičné onemocnění kožní bariéry** jako například Nethertonův syndrom, lamelární ichtyózu (rozsáhlé šupinatění kůže v důsledku ztlustění její svrchní vrstvy) nebo trpíte

zánětlivým kožním onemocněním, jako je **gangrenózní pyodermie**, nebo trpíte **erythrodermií postihující celou kůži** (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže);

- pokud trpíte kožními projevy reakce štěpu proti hostiteli (imunitní kožní reakce, která je častou komplikací u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně);
- pokud máte **zduřelé mízní uzliny** při zahájení léčby. Pokud dojde ke zduření mízních uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopic, poraďte se se svým lékařem;
- pokud máte **infikovaná ložiska**. Nenanášejte mast na infikovaná ložiska;
- pokud si všimnete jakékoli **změny ve vzhledu kůže**, informujte o tom, prosím, svého lékaře.
- Na základě výsledků dlouhodobých studií a zkušeností nebyla potvrzena spojitost mezi léčbou mastí Protopic a rozvojem malignit (zhoubných nádorů), definitivní závěry však nelze stanovit.
- Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (solárium). Pokud jste po nanesení masti Protopic venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám také může doporučit další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsanu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopic, protože se nedoporučuje používat tyto dvě léčby současně.
- Pokud Vám lékař řekne, že máte používat Protopic dvakrát týdně k udržení atopické dermatitidy v klidovém stavu, měl by pak Váš zdravotní stav kontrolovat nejméně jednou za 12 měsíců, a to i v případě, že onemocnění bude v klidu. U dětí by měla být udržovací léčba po 12 měsících přerušena, aby bylo možno posoudit, zda je v ní stále třeba pokračovat.
- Doporučuje se používat mast Protopic v nejnižší možné síle, v co nejnižší frekvenci a po co nejkratší možnou dobu. Toto rozhodnutí se má zakládat na posouzení lékaře, jak ekzém reaguje na mast Protopic.

Děti

- Přípravek Protopic 0,1% mast **není schválen pro podávání dětem mladším 16 let**. Neměl by se tedy v této věkové skupině používat. Poraďte se, prosím, se svým lékařem.
- Vliv léčby přípravkem Protopic na vyvíjející se imunitní systém dětí, zvláště mladších, nebyl stanoven.

Další léčivé přípravky, kosmetické přípravky a Protopic

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Během léčby přípravkem Protopic můžete používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopic.

Použití přípravku Protopic současně s jinými přípravky, které se nanášejí na kůži, anebo v průběhu užívání perorálních (podávaných ústy) kortikosteroidů (např. kortisonu) nebo přípravků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

Protopic s alkoholem

Pití alkoholu v průběhu léčby přípravkem Protopic může vyvolat zčervenání anebo zrudnutí kůže nebo obličeje a pocit horka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Protopic obsahuje butylhydroxytoluen (E321)

Přípravek Protopic obsahuje butylhydroxytoluen (E321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

3. Jak se Protopic používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopic v tenké vrstvě.
- Protopic může být používán na většině částí těla včetně obličeje, krku, v loketní i podkolenní jamce.
- Vyvarujte se nanášení masti do nosu, úst anebo do očí. Pokud se mast do některé z těchto oblastí dostane, je třeba ji pečlivě setřít a/nebo vypláchnout vodou.
- Ošetřené oblasti kůže nepřikrývejte bandážemi nebo obvazy.
- Pokud si přípravkem Protopic neléčíte i ruce, umyjte si je po nanesení přípravku Protopic.
- Jestliže si chcete nanést Protopic po koupeli nebo sprše, musíte napřed kůži důkladně vysušit.

Dospělí (16 let a starší)

Pro dospělé pacienty (16 let a starší) jsou dostupné dvě síly přípravku Protopic (Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast). Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší.

Obvykle je léčba zahájena přípravkem Protopic 0,1% mast dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, až do vymizení ekzému. Podle reakce Vašeho ekzému na léčbu Váš lékař rozhodne, zda je možné snížit četnost aplikací nebo zda lze použít nižší sílu, Protopic 0,03% mast.

Každou postiženou oblast kůže ošetřujte tak dlouho, dokud ekzém nevymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě.

V případě, že atopická dermatitida zcela nebo téměř vymizí, může Vám lékař doporučit používání přípravku Protopic 0,1% mast dvakrát týdně. Protopic 0,1% mast se pak nanáší jednou denně dvakrát v týdnu (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti kůže obvykle postižené atopickou dermatitidou. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly uběhnout 2–3 dny bez léčby přípravkem Protopic.

Pokud se příznaky znovu objeví, používejte Protopic dvakrát denně, jak je uvedeno výše, a navštivte lékaře, aby Vaši léčbu znovu posoudil.

Jestliže jste náhodně spolkl(a) trochu masti

Jestliže jste náhodně spolkl(a) trochu masti, co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopic

Jestliže jste zapomněl(a) mast nanést v plánovaném čase, učiňte tak hned, jakmile si to uvědomíte, a dál pokračujte obvyklým způsobem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit pálení a svědění
- Tyto příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a obvykle vymizí do jednoho týdne používání přípravku Protopic.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zčervenání
- pocit horka

- bolest
- zvýšená citlivost kůže (zejména na horko a chlad)
- brnění kůže
- vyrážka
- místní kožní infekce bez ohledu na konkrétního původce, včetně: zanícených nebo infikovaných vlasových váčků, herpes labialis (opar rtu), generalizované infekce herpes simplex
- zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po pití alkoholu je rovněž časté

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob):

- akné

Po léčbě s podáváním dvakrát týdně byly u dospělých hlášeny infekce v místě aplikace.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena růžovka (zčervenání obličeje), zánět kůže podobající se růžovce, pigmentové skvrny (výskyt plochých, hnědých skvrn na kůži), otok v místě aplikace a herpetické infekce oka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Protopic uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Protopic obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimus monohydricum. Jeden gram přípravku Protopic 0,1% mast obsahuje 1,0 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Dalšími složkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylen-karbonát, bílý vosk, tvrdý parafin, butylhydroxytoluen (E321) a tokoferol-alfa.

Jak Protopic vypadá a co obsahuje toto balení

Protopic je bílá až lehce zažloutlá mast. Je dodávána v tubách obsahujících 10, 30 anebo 60 gramů masti. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Protopic je dostupný ve dvou silách (Protopic 0,03% mast a Protopic 0,1% mast).

Držitel rozhodnutí o registraci

LEO Pharma A/S
 Industriparken 55
 2750 Ballerup
 Dánsko

Výrobce

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro takrolimus (lokální lékové formy) byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje o riziku významné systémové absorpce při použití off-label léčby gangrenózní pyodermie, které byly získány na základě výskytu případů z literatury, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující lokálně používaný takrolimus mají být změněny tak, že gangrenózní pyodermie bude přidána na seznam podmínek uvedených v SmPC, pro které se mast s takrolimem nedoporučuje.

Po přezkoumání doporučení PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry a důvody doporučení PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se léčivé látky takrolimus (lokální lékové formy), výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících takrolimus (lokální lékové formy) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky registrace (registrací).