

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,03% mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g Protopic 0,03% masti sadrži 0,3 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata (0,03%).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast

Bijela do blago žućkasta mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Protopic 0,03% mast indicirana je u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine.

Liječenje rasplamsane bolesti

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih koji ne podnose ili nemaju prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su topikalni kortikosteroidi.

Djeca (u dobi od 2 ili više godina)

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u djece koja nisu imala prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su topikalni kortikosteroidi.

Terapija održavanja

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa zbog sprječavanja rasplamsavanja i produljenja razdoblja bez rasplamsavanja u bolesnika s visokom učestalošću egzacerbacije bolesti (tj. nastaje 4 ili više puta godišnje) koji su imali početni odgovor (lezije potpuno nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Protopicom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Protopic je dostupan u dvije jačine, Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast.

Doziranje

Liječenje rasplamsane bolesti

Protopic se može uporabiti za kratkotrajno i za intermitentno dugotrajno liječenje. Liječenje se ne smije kontinuirano provoditi bez prekida.

Liječenje Protopicom treba započeti kod pojave prvih znakova i simptoma. Protopicom je potrebno liječiti svako zahvaćeno područje kože sve dok lezije potpuno ili gotovo ne nestanu ili blago ne zahvaćaju kožu. Nakon toga se bolesnici smatraju pogodnima za terapiju održavanja (vidjeti niže). Kod prvih znakova povratka (rasplamsavanja) simptoma bolesti potrebno je ponovno uvesti liječenje.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje je potrebno započeti Protopicom 0,1% dvaput na dan i nastaviti sve do nestanka lezija. Ako se simptomi vrate, potrebno je ponovno započeti liječenje Protopicom 0,1% dvaput na dan. Potrebno je pokušati smanjiti učestalost primjene Protopic 0,03% masti ili primjenjivati manju jačinu Protopic 0,03% masti, ako kliničko stanje to dopusti.

Općenito se poboljšanje vidi u roku od tjedan dana od početka liječenja. Ako se nakon dva tjedna liječenja ne vide znakovi poboljšanja, potrebno je razmotriti daljnje mogućnosti liječenja.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba. Međutim, dostupno kliničko iskustvo u ove populacije bolesnika nije pokazalo da je potrebna prilagodba doziranja.

Pedijatrijska populacija

U djece (u dobi od 2 ili više godina) potrebno je primjenjivati manju jačinu Protopic 0,03% masti. Potrebno je započeti liječenje dvaput na dan do najviše tri tjedna. Nakon toga, potrebno je smanjiti učestalost primjene na samo jedanput na dan do nestanka lezija (vidjeti dio 4.4).

Protopic mast ne smije se primjenjivati u djece ispod 2 godine starosti prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Terapija održavanja

Bolesnici koji odgovore na liječenje takrolimus mašču dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana (lezije nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) pogodni su za terapiju održavanja.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Odrasli bolesnici trebaju primjenjivati Protopic 0,1% mast.

Protopic mast treba nanositi jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom kako bi se spriječilo napredovanje do rasplamsavanja bolesti. Između nanošenja potrebna je stanka od 2 do 3 dana bez liječenja Protopicom.

Nakon 12 mjeseci liječenja, liječnik treba provjeriti stanje bolesnika i donijeti odluku o tome hoće li se nastaviti terapija održavanja s obzirom na to da nema podataka o sigurnosti liječenja u trajanju duljem od 12 mjeseci.

Ako se ponovno pojave znakovi rasplamsavanja bolesti, potrebno je ponovno uvesti liječenje dvaput na dan (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti, gore).

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti, gore).

Pedijatrijska populacija

U djece (u dobi od 2 ili više godina) treba primjenjivati manju jačinu Protopic 0,03% masti.

Protopic mast treba nanositi jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom kako bi se spriječilo napredovanje do rasplamsavanja bolesti. Između nanošenja potrebna je stanka od 2 do 3 dana bez liječenja Protopicom. Pregled stanja bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja treba uključivati privremenu obustavu liječenja kako bi se procijenila potreba nastavka takve primjene i da se procijeni tijek bolesti.

Protopic mast ne smije se primjenjivati u djece ispod 2 godine starosti prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Način primjene

Protopic mast potrebno je nanijeti u tankom sloju na zahvaćena ili obično zahvaćena područja kože. Protopic mast može se primijeniti na bilo koji dio tijela, uključujući lice, vrat i područja pregiba, osim

na sluznice. Protopic mast ne smije se nanijeti ispod okluzivnog povoja zato što takav način primjene nije ispitan u bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, makrolide općenito ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom primjene Protopic masti potrebno je smanjiti izlaganje kože suncu, a uporaba ultraljubičastog (UV) svjetla u solarijima i terapija UVB ili UVA zrakama u kombinaciji s psoralenima (PUVA) mora se izbjegavati (vidjeti dio 5.3). Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima odgovarajuće metode za zaštitu od sunca, na primjer, da što manje vremena provode na suncu, koriste pripravke za zaštitu od sunca i pokrivaju kožu odgovarajućom odjećom. Protopic mast ne smije se nanositi na lezije koje se smatraju potencijalno zloćudnima ili prekancerozama.

Liječnik treba pregledati razvoj bilo koje nove promjene koja nastane u liječenom području, a razlikuje se od prethodnog ekcema.

Primjena takrolimus masti ne preporučuje se u bolesnika s oštećenom kožnom barijerom, kao što je Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza, generalizirana eritroderma i kožni oblik bolesti presatka protiv primaoca (engl. Graft Versus Host Disease). Ova kožna stanja mogu povećati sistemsku apsorpciju takrolimusa. Peroralna primjena takrolimusa ne preporučuje se ni za liječenje ovih kožnih stanja. Nakon stavljanja lijeka u promet kod ovih su stanja zabilježeni slučajevi povišene razine takrolimusa u krvi.

Potreban je oprez ako se Protopic primjenjuje tijekom duljeg razdoblja u bolesnika u kojih je zahvaćena velika površina kože, osobito u djece (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja Protopicom potrebno je stalno pregledavati bolesnike, osobito pedijatrijske bolesnike, s obzirom na njihov odgovor na liječenje i potrebu kontinuiranog liječenja. Nakon 12 mjeseci, ti pregledi trebaju uključiti privremenu obustavu liječenja Protopicom u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Nije poznato kolika je mogućnost lokalne imunosupresije (koja bi mogla rezultirati infekcijama ili zloćudnim bolestima kože) kod dugotrajne primjene (tj. tijekom godina) (vidjeti dio 5.1).

Protopic sadrži djelatnu tvar takrolimus, inhibitor kalcineurina. U bolesnika s presađenim organom, produljena sistemska izloženost jakoj imunosupresiji nakon sistemske primjene inhibitora kalcineurina povezano je s povećanim rizikom od razvoja limfoma i zloćudnih bolesti kože. U bolesnika koji primjenjuju takrolimus mast zabilježeni su slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući kožne (npr. kožni T stanični limfomi) i druge vrste limfoma te karcinome kože (vidjeti dio 4.8). Protopic se ne smije primjenjivati u bolesnika s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom ili u bolesnika na terapiji koja uzrokuje imunosupresiju.

U bolesnika s atopijskim dermatitisom koji se liječe Protopicom nisu opažene značajne sistemske razine takrolimusa.

Limfadenopatija nije bila često (0,8%) zabilježena u kliničkim ispitivanjima. Većina tih slučajeva bila je povezana s infekcijama (kože, dišnog sustava, zuba) i riješila se odgovarajućom antibiotskom terapijom. Bolesnici s presađenim organom koji su primali imunosupresivne režime (npr. sistemski takrolimus) imaju povećan rizik od razvoja limfoma. Stoga je bolesnike koji primaju Protopic i koji razvijaju limfadenopatiju potrebno pratiti kako bi se osiguralo da se limfadenopatija povukla. Limfadenopatiju prisutnu na početku terapije treba ispitati i držati pod nadzorom. U slučaju trajne limfadenopatije, potrebno je ispitati njezin uzrok. U odsutnosti jasnog uzroka limfadenopatije ili u prisutnosti akutne infektivne mononukleoze, potrebno je razmotriti prekid liječenja Protopicom.

Učinak liječenja Protopic mašću na razvoj imunološkog sustava u djece ispod 2 godine starosti nije ustanovljen (vidjeti dio 4.1).

Djelotvornost i sigurnost Protopic masti u liječenju klinički inficiranog atopijskog dermatitisa nije procijenjena. Prije početka liječenja Protopic mašću, potrebno je izliječiti kliničke infekcije na liječenim područjima. Bolesnici s atopijskim dermatitisom skloni su površinskim infekcijama kože. Liječenje Protopicom može biti povezano s povećanim rizikom od folikulitisa i infekcija herpes virusom (herpes simpleks dermatitis [herpetički ekcem], herpes simpleks [groznica], Kaposijeva variceliformna erupcija) (vidjeti dio 4.8). U prisutnosti ovih infekcija, potrebno je procijeniti ravnotežu rizika i koristi povezanih s primjenom Protopica.

Emolijensi se ne smiju nanositi na isto područje na koje je primijenjena Protopic mast 2 sata nakon nanošenja. Nije procijenjena istovremena primjena drugih topikalnih preparata. Ne postoji iskustvo s istovremenom primjenom sistemskih kortikosteroida ili imunosupresivnih lijekova.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima i sluznicama. Ako se mast slučajno nanese na ova područja, treba je temeljito obrisati i/ili isprati vodom.

U bolesnika nije ispitana primjena Protopic masti ispod okluzivnih povoja. Okluzivni povoji se ne preporučuju.

Kao i nakon nanošenja bilo kojeg topikalnog lijeka, bolesnici trebaju oprati ruke nakon primjene, osim ako ruke nisu liječeno područje.

Takrolimus se opsežno metabolizira u jetri pa, iako su koncentracije u krvi nakon topikalne terapije niske, mast je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija topikalnih lijekova i takrolimus masti.

Takrolimus se ne metabolizira u ljudskoj koži, što pokazuje da ne postoji mogućnost nastanka perkutanih interakcija koje bi mogle utjecati na metabolizam takrolimusa.

Sistemska dostupnost takrolimus metabolizira se putem jetrenog citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izloženost nakon topikalne primjene takrolimus masti je niska (<1,0 ng/ml) i na nju najvjerojatnije neće utjecati istovremena primjena tvari za koje se zna da inhibiraju CYP3A4. Međutim, mogućnost interakcija ne može se isključiti pa je potreban oprez kod istovremene sistemske primjene poznatih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina, itrakonazola, ketokonazola i diltiazema) u bolesnika s proširenom i/ili eritrodermatoznom bolešću.

Pedijatrijska populacija

U djece od 2-11 godina starosti ispitana je interakcija s protein-konjugiranim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis* seroskupine C. Nije opažen utjecaj na neposredni odgovor na cijepljenje, na stvaranje imunološkog pamćenja ili humoralne ili stanične imunosti (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni takrolimus masti u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Protopic mast ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako za time postoji jasna potreba.

Dojenje

Podaci u ljudi pokazuju da se takrolimus nakon sistemske primjene izlučuje u majčino mlijeko. Iako su klinički podaci pokazali da je sistemska izloženost nakon primjene takrolimusa niska, ne preporučuje se dojiti tijekom liječenja Protopicom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Protopic mast nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim je ispitivanjima približno 50% bolesnika imalo neku vrstu nuspojave u obliku nadraženosti kože na mjestu primjene. Žarenje i svrbež bili su vrlo česti, obično blage do umjerene težine i uglavnom su se povlačili u roku od jednog tjedna od početka liječenja. Eritem je bila česta nuspojava nadraženosti kože. Osjećaj topline, bola, parestezije i osipa na mjestu primjene također su bili često zabilježeni. Nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola) bilo je često.

Bolesnici mogu imati povećan rizik od folikulitisa, akni i infekcija herpes virusom.

Nuspojave za koje se čini da su povezane s liječenjem navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje česte ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$, $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		lokalne infekcije kože bez obzira na konkretni uzrok uključujući, između ostaloga: herpetični ekcem, folikulitis, herpes simpleks, infekcija herpes virusom, Kaposijeva varičeliformna erupcija*		oftalmološke herpes infekcije*
Poremećaji metabolizma i prehrane		nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkoholnog pića)		
Poremećaji živčanog sustava		parestezije i disestezije (hiperestezija, žarenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	akne*	rozacea* lentigo*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	žarenje na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	toplina na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, nadraženost na mjestu primjene,		edem na mjestu primjene*

		parestezija na mjestu primjene, osip na mjestu primjene		
Pretrage				povećana razina lijeka* (vidjeti dio 4.4)

* Nuspojava je bila zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja u promet

U bolesnika koji su primjenjivali takrolimus mast zabilježene su zloćudne bolesti, uključujući kožne (npr. kožni T stanični limfomi) i druge vrste limfoma i karcinome kože (vidjeti dio 4.4).

Terapija održavanja

U ispitivanju terapije održavanja (liječenje dvaput tjedno) u odraslih i djece s umjerenim i teškim atopijskim dermatitisom, zabilježeno je da se sljedeće nuspojave pojavljuju češće nego u kontrolnoj skupini: impetigo na mjestu primjene (7,7% u djece) i infekcije na mjestu primjene (6,4% u djece i 6,3% u odraslih).

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slične su onima zabilježenima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje nakon topikalne primjene nije vjerojatno.

Ako se proguta, prikladno je uvesti opće potporne mjere. Te mjere mogu uključivati praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja. Zbog prirode masne podloge, ne preporučuje se izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi dermatologici, ATK oznaka: D11AH01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Mehanizam djelovanja takrolimusa u atopijskom dermatitisu nije potpuno objašnjen. Primijećeno je sljedeće, ali nije poznato koji je klinički značaj tih opažanja u atopijskom dermatitisu.

Vežanjem za poseban citoplazmatski imunofilin (FKBP12) takrolimus inhibira puteve prijenosa signala u T stanicama koji ovise o kalciju i tako sprječava transkripciju i sintezu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i drugih citokina poput GM-CSF, TNF- α i IFN- γ .

In vitro, u Langerhansovim stanicama izoliranim iz normalne ljudske kože, takrolimus je smanjio stimulacijsko djelovanje na T stanice. Također se pokazalo da takrolimus inhibira oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita, bazofila i eozinofila u koži.

U životinja je takrolimus mast potisnula upalne reakcije u modelima eksperimentalnog i spontanog dermatitisa koji nalikuju atopijskom dermatitisu u ljudi. Takrolimus mast nije smanjio debljinu kože niti prouzročio atrofiju kože u životinja.

U bolesnika s atopijskim dermatitisom poboljšanje kožnih lezija tijekom liječenja takrolimus mašću bilo je povezano sa smanjenim izražavanjem Fc receptora na Langerhansovim stanicama i

smanjenjem njihovog hiperstimulacijskog djelovanja na T stanice. Takrolimus mast ne utječe na sintezu kolagena u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost Protopica bila je procijenjena u više od 18 500 bolesnika liječenih takrolimus mašću u kliničkim ispitivanjima, u fazama I do III. Tu su prikazani podaci iz šest velikih ispitivanja.

U šestomjesečnom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, mast s 0,1% takrolimusa primjenjivana je dvaput na dan odraslima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom i uspoređena s režimom na temelju topikalnih kortikosteroida (0,1% hidrokortizon butiratom za trup i ekstremitete, 1% hidrokortizon acetatom za lice i vrat). Primarni ishod bila je stopa odgovora nakon 3 mjeseca, definirana kao udio bolesnika s najmanje 60% poboljšanja na modificiranom indeksu površine i težine ekcema (mEASI; engl.modified Eczema Area and Severity Index) do 3. mjeseca u odnosu na početno stanje. Stopa odgovora u skupini koja je primala 0,1% takrolimusa (71,6%) bila je značajno viša od onog u skupini koja je primala liječenje na temelju topikalnih kortikosteroida (50,8%; $p < 0,001$; Tablica 1). Stope odgovora u 6. mjesecu bile su usporedive s rezultatima u 3. mjesecu.

Tablica 1 Djelotvornost u 3. mjesecu

	Režim topikalnih kortikosteroida§ (N = 485)	Takrolimus 0,1% (N = 487)
Stopa odgovora s $\geq 60\%$ poboljšanja na mEASI (primarni ishod)§§	50,8%	71,6%
Poboljšanje $\geq 90\%$ prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	28,5%	47,7%

§ Režim topikalnim kortikosteroidima = 0,1% hidrokortizon butirat za trup i ekstremitete, 1% hidrokortizon acetat za lice i vrat

§§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija i priroda većine nuspojava bile su slične u obje terapijske skupine. Žarenje kože, herpes simpleks, nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine i osjetljivost kože nakon uzimanja alkohola), trnci u koži, hiperestezija, akne i gljivični dermatitis javljali su se češće u skupini liječenoj takrolimusom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jedne skupine tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U drugom ispitivanju, djeca od 2 do 15 godina starosti s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom liječena su dvaput na dan tijekom tri tjedna mašću s 0,03% takrolimusa, mašću s 0,1% takrolimusa ili mašću s 1% hidrokortizon acetata. Primarni ishod bila je površina ispod krivulje (AUC) mEASI-a kao stopa početnih vrijednosti uprosječen za razdoblje liječenja. Rezultati ovog multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja pokazali su da je takrolimus mast, kako od 0,03% tako i od 0,1%, značajno djelotvornija ($p < 0,001$ za obje jačine) nego mast s 1% hidrokortizon acetata (Tablica 2).

Tablica 2 Djelotvornost u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1% (N = 185)	Takrolimus 0,03% (N = 189)	Takrolimus 0,1% (N = 186)
Medijan mEASI-ja kao stopa početnog prosječnog AUC-a (primarni ishod)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poboljšanje za $\geq 90\%$ prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	15,7%	38,5%	48,4%

§ niže vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija lokalnog žarenja na koži bila je veća u skupinama liječenima takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Svrbež se smanjio tijekom vremena u skupini liječenoj takrolimusom, ali ne i u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj terapijskoj skupini tijekom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja.

Svrha trećeg multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja bila je procjena djelotvornosti i sigurnosti masti s 0,03% takrolimusa koja se nanosila jedanput ili dvaput na dan u odnosu na primjenu masti s 1% hidrokortizon acetata dvaput na dan u djece s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Liječenje je trajalo do tri tjedna.

Tablica 3 Djelotvornost u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1% Dvaput na dan (N = 207)	Takrolimus 0,03% jedanput na dan (N = 207)	Takrolimus 0,03% dvaput na dan (N = 210)
Medijan mEASI stopa smanjenja (primarni ishod)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poboljšanje za ≥ 90% prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	13,6%	27,8%	36,7%

§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Primarni ishod bio je definiran kaostopa smanjenja mEASI od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja. Pokazalo se da je poboljšanje statistički značajno bolje uz primjenu masti s 0,03% takrolimusa jedanput na dan i dvaput na dan u usporedbi s mašću s hidrokortizon acetatom dvaput na dan ($p < 0,001$ za obje primjene). Liječenje dvaput na dan mašću s 0,03% takrolimusa bilo je djelotvornije nego primjena jedanput na dan (Tablica 3). Incidencija lokalnog žarenja kože bila je veća u skupini liječenoj takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima niti u jednoj skupini tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U četvrtom je ispitivanju približno 800 bolesnika (starosti ≥ 2 godine) intermitentno ili kontinuirano primalo mast s 0,1% takrolimusa u otvorenom, dugotrajnom ispitivanju sigurnosti u trajanju do četiri godine, s time da je 300 bolesnika primalo liječenje najmanje tri godine, a 79 bolesnika najmanje 42 mjeseca. Na temelju promjene EASI rezultata u odnosu na početnu vrijednost i površinu tijela, bolesnici su bez obzira na dob imali poboljšanje atopijskog dermatitisa u svim daljnjim vremenskim točkama. Osim toga, nije bilo dokaza gubitka djelotvornosti tijekom trajanja kliničkog ispitivanja. Ukupna incidencija nuspojave postupno se smanjivala s trajanjem ispitivanja u svih bolesnika neovisno o njihovoj dobi. Tri najčešće zabilježene nuspojave bile su simptomi nalik gripi (prehlada, obična prehlada, influenza, infekcija gornjih dišnih puteva, itd.), svrbež i žarenje kože. U ovom dugotrajnom ispitivanju nisu bile opažene nuspojave prethodno nezabilježene kod kraće primjene i/ili u prethodnim ispitivanjima.

Djelotvornost i sigurnost takrolimus masti u terapiji održavanja kod blagog do teškog atopijskog dermatitisa bila je procijenjena u 524 bolesnika u fazi III dva multicentrična, randomizirana klinička ispitivanja sličnog ustroja, jednog u odraslih bolesnika (≥ 16 godina) i jednog u pedijatrijskih bolesnika (2-15 godina). U oba su ispitivanja bolesnici s aktivnom bolešću ušli u razdoblje otvorenog ispitivanja tijekom kojeg su liječili kožu zahvaćenu lezijama takrolimus mašću dvaput na dan sve dok poboljšanje nije postiglo unaprijed definirani rezultat (Opća procjena ispitivača [engl. Investigator's Global Assessment-IGA] ≤ 2 , tj. bolest je potpuno nestala, gotovo potpuno nestala ili je blaga) tijekom najviše 6 tjedana. Nakon toga, bolesnici su ušli u dvostruko slijepo razdoblje kontrole bolesti (DCP; engl. Disease Control Period) u trajanju do 12 mjeseci. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus mast (0,1% u odraslih; 0,03% u djece) ili podlogu, jedanput na dan dvaput tjedno, ponedjeljkom i četvrtkom. Ako je nastupila egzacerbacija bolesti, bolesnici su bili

liječeni u otvorenom ispitivanju takrolimus mašču dvaput na dan tijekom najviše 6 tjedana sve dok se rezultat na ljestvici opće procjene ispitivača nije vratio na ≤ 2 .

Primarni ishod u oba ispitivanja bio je broj egzacerbacija bolesti koje su zahtijevale “znatnu terapijsku intervenciju” tijekom DCP, a bile su definirane kao egzacerbacije s rezultatom na IGA ljestvici od 3 do 5 (tj. umjerena, teška ili jako teška bolest) prvog dana rasplamsavanja bolesti i koju je bilo potrebno liječiti dulje od 7 dana. Oba su ispitivanja pokazala značajnu korist kod liječenja takrolimus mašču dvaput tjedno s obzirom na primarne i ključne sekundarne ishode tijekom razdoblja od 12 mjeseci u objedinjenoj populaciji bolesnika s blagim do teškim atopijskim dermatitisom. Ove su razlike ostale statistički značajne i u podanalizi objedinjene populacije bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (Tablica 4). U ovim ispitivanjima nisu zabilježene nuspojave koje nisu prethodno bile zabilježene.

Tablica 4 Djelotvornost (podpopulacija s umjerenom do teškom bolešću)

	Odrasli, ≥ 16 godina		Djeca, 2-15 godina	
	Takrolimus 0,1% Dvaput tjedno (N = 80)	Podloga Dvaput tjedno (N = 73)	Takrolimus 0,03% Dvaput tjedno (N = 78)	Podloga Dvaput tjedno (N = 75)
Medijan broja EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju prilagođeno na rizično razdoblje (% bolesnika bez EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Medijan vremena do prve EB koja je zahtijevala znatnu intervenciju	142 dana	15 dana	217 dana	36 dana
Medijan broja EB prilagođen za rizično razdoblje (% bolesnika bez ijednog razdoblja EB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Medijan vremena do prve EB	123 dana	14 dana	146 dana	17 dana
Prosječna (SD) stopa dana liječenja EB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EB: egzacerbacija bolesti

P < 0,001 u korist masti s 0,1% takrolimusa (odrasli) i 0,03% takrolimusa (djeca) za primarne i ključne sekundarne ishode

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje na usporednim skupinama u trajanju od sedam mjeseci u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 11 godina) s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. U jednoj se skupini bolesnicima primjenjivao Protopic 0,03% mast (n = 121) dvaput na dan tijekom 3 tjedna, a nakon toga jedanput na dan do nestanka lezija. U usporednoj skupini bolesnicima se primjenjivala mast s 1% hidrokortizon acetata (HA) za glavu i vrat i mast s 0,1% hidrokortizon butirata za trup i udove (n = 111) dvaput na dan tijekom 2 tjedna te nakon toga HA dvaput na dan na sva zahvaćena područja. Tijekom ovog razdoblja, u svih je bolesnika i kontrolnih ispitanika (n = 44) provedena primarna imunizacija i ponovna primjena protein-konjugiranog cjepiva protiv bakterije *Nisserria meningitidis* seroskupine C.

Primarni ishod u ovom ispitivanju bila je stopa odgovora na cijepljenje, definirana kao stopa bolesnika s titrom baktericidnih protutijela u serumu (SBA) ≥ 8 prilikom posjeta u 5. tjednu. Analiza stope odgovora u 5. tjednu pokazala je sličnost u obje terapijske skupine (hidrokortizon 98,3%, takrolimus mast 95,4%; 7-11 godina: 100% u obje skupine). Rezultati u kontrolnoj skupini bili su slični.

Primarni odgovor na cijepljenje nije bio promijenjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinički su podaci pokazali da su koncentracije takrolimusa u sistemskoj cirkulaciji nakon topikalne primjene niske i prolazne, kad su mjerljive.

Apsorpcija

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika pokazuju da nema ili gotovo nema sistemske izloženosti takrolimusu nakon jednokratne ili ponovljene topikalne primjene takrolimus masti.

Većina bolesnika s atopijskim dermatitisom (odrasli i djeca) liječenih jednokratnom ili ponovljenom primjenom takrolimus masti (0,03-0,1%), i dojenčad u dobi od 5 mjeseci liječena takrolimus mašću (0,03%), imali su koncentracije u krvi < 1,0 ng/ml. Kad su opažene koncentracije u krvi iznad 1,0 ng/ml, pokazalo se da su prolazne. Sistemska izloženost povećava se s povećanjem područja liječenja. Međutim, količina i brzina apsorpcije topikalnog takrolimusa smanjuju se kako koža cijeli. I u odraslih i u djece u kojih je liječeno u prosjeku 50% površine tijela, sistemska izloženost (tj. AUC) takrolimusu iz Protopica približno je 30 puta manja od one opažene kod peroralnih immunosupresivnih doza u bolesnika s presađenim bubregom ili jetrom. Najniža koncentracija takrolimusa u krvi pri kojoj se mogu opaziti sistemski učinci nije poznata.

Nema dokaza sistemskog nakupljanja takrolimusa u bolesnika (odraslih i djece) liječenih tijekom duljeg razdoblja (do jedne godine) takrolimus mašću.

Distribucija

Budući da je sistemska izloženost takrolimusu iz masti niska, smatra se da visoka stopa vezanja takrolimusa za proteine plazme (> 98,8%) nije klinički značajan.

Nakon topikalne primjene takrolimus masti, takrolimus selektivno prodire u kožu i minimalno ulazi u sistemsku cirkulaciju.

Metabolizam

Metabolizam takrolimusa u ljudskoj koži nije bio mjerljiv. Sistemski dostupan takrolimus opsežno se metabolizira u jetri putem CYP3A4.

Eliminacija

Pokazalo se da takrolimus ima malu brzinu klirensa kad se primjenjuje intravenski. Prosječni ukupni tjelesni klirens iznosi približno 2,25 l/h. Jetreni klirens sistemski dostupnog takrolimusa može biti smanjen u ispitanika s teškim oštećenjem jetre ili u ispitanika koji se istovremeno liječe lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4.

Nakon ponovne topikalne primjene masti, procijenjeno je da prosječan poluvijek takrolimusa iznosi 75 sati u odraslih i 65 sati u djece.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika takrolimusa nakon topikalne primjene slična onoj zabilježenoj u odraslih, uz minimalnu sistemsku izloženost i bez dokazanog nakupljanja (vidjeti gore).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponavljanih doza i lokalna podnošljivost

Ponavljana topikalna primjena takrolimus masti ili podloge masti u štakora, kunića i patuljastih svinja bila je povezana s blagim kožnim promjenama kao što su eritem, edem i papule.

Dugotrajno topikalno liječenje štakora takrolimusom dovelo je do sistemske toksičnosti uključujući promjene na bubrezima, gušterači, očima i živčanom sustavu. Te su promjene bile uzrokovane visokom sistemskom izloženosti glodavaca koja je bila posljedica visoke transdermalne apsorpcije takrolimusa. Nešto manji dobitak na tjelesnoj težini u ženki bila je jedina sistemska promjena opažena u patuljastih svinja pri visokim koncentracijama takrolimusa u masti (3%).

Pokazalo se da su kunići osobito osjetljivi na intravensku primjenu takrolimusa, s obzirom na to da su opaženi reverzibilni kardioksični učinci.

Mutagenost

In vitro i *in vivo* testovi nisu pokazali da je takrolimus genotoksičan.

Kancerogenost

Ispitivanja sustavne kancerogenosti u miševa (18 mjeseci) i štakora (24 mjeseca) nisu otkrila kancerogeni potencijal takrolimusa.

U ispitivanju kožne kancerogenosti u trajanju od 24 mjeseca provedenom u miševa pomoću 0,1%-tne masti nisu opaženi kožni tumori. U istom ispitivanju otkrivena je povećana incidencija limfoma povezana s visokom sistemskom izloženošću.

U ispitivanju fotokancerogenosti, albino miševi bez dlake bili su kronično izloženi takrolimus masti i UV zračenju. U životinja liječenih takrolimus mašću pokazalo se da je vrijeme do pojave kožnih tumora (karcinom skvamoznih stanica) statistički značajno kraće i da je povećan broj tumora. Nije jasno je li učinak takrolimusa posljedica sistemske imunosupresije ili lokalnog učinka. Rizik za ljude ne može se potpuno isključiti jer nije poznato postoji li mogućnost lokalne imunosupresije kod dugotrajne primjene takrolimus masti.

Reproduktivna toksičnost

Embrio-fetalna toksičnost opažena je u štakora i kunića, ali samo pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost u ženki. Kod visokih supkutanih doza takrolimusa u mužjaka štakora bila je zabilježena smanjena funkcija spermija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

bijeli vazelin
tekući parafin
propilenkarbonat
bijeli pčelinji vosak
tvrđi parafin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Laminirana tuba iznutra obložena polietilenom niske gustoće i opremljena bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Veličine pakiranja: 10 g, 30 g i 60 g. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.2002.
Datum posljednje obnove: 20.11.2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD/MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,1% mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g Protopic 0,01% masti sadrži 1,0 mg takrolimusa u obliku takrolimus hidrata (0,1%).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast

Bijela do blago žućkasta mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Protopic 0,01% mast indicirana je u odraslih, adolescenata (u dobi od 16 ili više godina).

Liječenje rasplamsane bolesti

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih koji ne podnose ili nemaju prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su topikalni kortikosteroidi.

Terapija održavanja

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa zbog sprječavanja rasplamsavanja i produljenja razdoblja bez rasplamsavanja u bolesnika s visokom učestalošću egzacerbacije bolesti (tj. nastaje 4 ili više puta godišnje) koji su imali početni odgovor (lezije potpuno nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Protopicom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Protopic je dostupan u dvije jačine, Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast.

Doziranje

Liječenje rasplamsane bolesti

Protopic se može uporabiti za kratkotrajno i za intermitentno dugotrajno liječenje. Liječenje se ne smije kontinuirano provoditi bez prekida.

Liječenje Protopicom treba započeti kod pojave prvih znakova i simptoma. Protopicom je potrebno liječiti svako zahvaćeno područje kože sve dok lezije potpuno ili gotovo ne nestanu ili blago ne zahvaćaju kožu. Nakon toga se bolesnici smatraju pogodnima za terapiju održavanja (vidjeti niže). Kod prvih znakova povratka (rasplamsavanja) simptoma bolesti potrebno je ponovno uvesti liječenje.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje je potrebno započeti Protopicom 0,1% dvaput na dan i nastaviti sve do nestanka lezija. Ako se simptomi vrate, potrebno je ponovno započeti liječenje Protopicom 0,1% dvaput na dan. Potrebno

je pokušati smanjiti učestalost primjene ili primjenjivati manju jačinu Protopic 0,03% masti, ako kliničko stanje to dopusti.

Općenito se poboljšanje vidi u roku od tjedan dana od početka liječenja. Ako se nakon dva tjedna liječenja ne vide znakovi poboljšanja, potrebno je razmotriti daljnje mogućnosti liječenja.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba. Međutim, dostupno kliničko iskustvo u ove populacije bolesnika nije pokazalo da je potrebna prilagodba doziranja.

Pedijatrijska populacija

U djece u dobi od 2 do 16 godina potrebno je primjenjivati samo Protopic 0,03% mast. Protopic mast ne smije se primjenjivati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Terapija održavanja

Bolesnici koji odgovore na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana (lezije nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) pogodni su za terapiju održavanja.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Odrasli bolesnici (u dobi od 16 ili više godina) trebaju primjenjivati Protopic 0,1% mast. Protopic mast treba nanositi jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom kako bi se spriječilo napredovanje do rasplamsavanja bolesti. Između nanošenja potrebna je stanka od 2 do 3 dana bez liječenja Protopicom.

Nakon 12 mjeseci liječenja, liječnik treba provjeriti stanje bolesnika i donijeti odluku o tome hoće li se nastaviti terapija održavanja s obzirom na to da nema podataka o sigurnosti liječenja u trajanju duljem od 12 mjeseci.

Ako se ponovno pojave znakovi rasplamsavanja bolesti, potrebno je ponovno uvesti liječenje dvaput na dan (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti, gore).

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti, gore).

Pedijatrijska populacija

U djece u dobi od 2 do 16 godina smije se primjenjivati samo Protopic 0,03% mast. Protopic mast ne smije se primjenjivati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Način primjene

Protopic mast potrebno je nanijeti u tankom sloju na zahvaćena ili obično zahvaćena područja kože. Protopic mast može se primijeniti na bilo koji dio tijela, uključujući lice, vrat i područja pregiba, osim na sluznice. Protopic mast ne smije se nanijeti ispod okluzivnog povića zato što takav način primjene nije ispitan u bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, makrolide općenito ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom primjene Protopic masti potrebno je smanjiti izlaganje kože suncu, a uporaba ultraljubičastog (UV) svjetla u solarijima i terapija UVB ili UVA zrakama u kombinaciji s psoralenima (PUVA) mora se izbjegavati (vidjeti dio 5.3). Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima odgovarajuće metode za zaštitu od sunca, na primjer, da što manje vremena provode na suncu, koriste pripravke za zaštitu od

sunca i pokrivaju kožu odgovarajućom odjećom. Protopic mast ne smije se nanositi na lezije koje se smatraju potencijalno zloćudnima ili prekancerozama.

Liječnik treba pregledati razvoj bilo koje nove promjene koja nastane u liječenom području, a razlikuje se od prethodnog ekcema.

Primjena takrolimus masti ne preporučuje se u bolesnika s oštećenom kožnom barijerom, kao što je Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza, generalizirana eritroderma i kožni oblik bolesti presatka protiv primaoca (engl. Graft Versus Host Disease). Ova kožna stanja mogu povećati sistemsku apsorpciju takrolimusa. Peroralna primjena takrolimusa ne preporučuje se ni za liječenje ovih kožnih stanja. Nakon stavljanja lijeka u promet kod ovih su stanja zabilježeni slučajevi povišene razine takrolimusa u krvi.

Potreban je oprez ako se Protopic primjenjuje tijekom duljeg razdoblja u bolesnika u kojih je zahvaćena velika površina kože, osobito u djece (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja Protopicom potrebno je stalno pregledavati bolesnike, osobito pedijatrijske bolesnike, s obzirom na njihov odgovor na liječenje i potrebu kontinuiranog liječenja. Nakon 12 mjeseci, ti pregledi trebaju uključiti obustavu liječenja Protopicom u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Nije poznato kolika je mogućnost lokalne imunosupresije (koja bi mogla rezultirati infekcijama ili zloćudnim bolestima kože) kod dugotrajne primjene (tj. tijekom godina) (vidjeti dio 5.1).

Protopic sadrži djelatnu tvar takrolimus, inhibitor kalcineurina. U bolesnika s presađenim organom, produljena sistemska izloženost jakoj imunosupresiji nakon sistemske primjene inhibitora kalcineurina povezano je s povećanim rizikom od razvoja limfoma i zloćudnih bolesti kože. U bolesnika koji primjenjuju takrolimus mast zabilježeni su slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući kožne (npr. kožni T-stanični limfomi) i druge vrste limfoma te karcinome kože (vidjeti dio 4.8). Protopic se ne smije primjenjivati u bolesnika s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom ili u bolesnika na terapiji koja uzrokuje imunosupresiju.

U bolesnika s atopijskim dermatitisom koji se liječe Protopicom nisu opažene značajne sistemske razine takrolimusa.

Limfadenopatija nije bila često (0,8%) zabilježena u kliničkim ispitivanjima. Većina tih slučajeva bila je povezana s infekcijama (kože, dišnog sustava, zuba) i riješila se odgovarajućom antibiotskom terapijom. Bolesnici s presađenim organom koji su primali imunosupresivne režime (npr. sistemski takrolimus) imaju povećan rizik od razvoja limfoma. Stoga je bolesnike koji primaju Protopic i koji razvijaju limfadenopatiju potrebno pratiti kako bi se osiguralo da se limfadenopatija povukla. Limfadenopatiju prisutnu na početku terapije treba ispitati i držati pod nadzorom. U slučaju trajne limfadenopatije, potrebno je ispitati njezin uzrok. U odsutnosti jasnog uzroka limfadenopatije ili u prisutnosti akutne infektivne mononukleoze, potrebno je razmotriti prekid liječenja Protopicom.

Djelotvornost i sigurnost Protopic masti u liječenju klinički inficiranog atopijskog dermatitisa nije procijenjena. Prije početka liječenja Protopic mašću, potrebno je izliječiti kliničke infekcije na liječenim područjima. Bolesnici s atopijskim dermatitisom skloni su površinskim infekcijama kože. Liječenje Protopicom može biti povezano s povećanim rizikom od folikulitisa i infekcija herpes virusom (herpes simpleks dermatitis [herpetički ekcem], herpes simpleks [groznica], Kaposijeva varičeliformna erupcija) (vidjeti dio 4.8). U prisutnosti ovih infekcija, potrebno je procijeniti ravnotežu rizika i koristi povezanih s primjenom Protopica.

Emolijensi se ne smiju nanositi na isto područje na koje je primijenjena Protopic mast 2 sata nakon nanošenja. Nije procijenjena istovremena primjena drugih topikalnih preparata. Ne postoji iskustvo s istovremenom primjenom sistemskih kortikosteroida ili imunosupresivnih lijekova.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima i sluznicama. Ako se mast slučajno nanese na ova područja, treba je temeljito obrisati i/ili isprati vodom.

U bolesnika nije ispitana primjena Protopic masti ispod okluzivnih povoja. Okluzivni povoji se ne preporučuju.

Kao i nakon nanošenja bilo kojeg topikalnog lijeka, bolesnici trebaju oprati ruke nakon primjene, osim ako ruke nisu liječeno područje.

Takrolimus se opsežno metabolizira u jetri pa, iako su koncentracije u krvi nakon topikalne terapije niske, mast je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija topikalnih lijekova i takrolimus masti.

Takrolimus se ne metabolizira u ljudskoj koži, što pokazuje da ne postoji mogućnost nastanka perkutanih interakcija koje bi mogle utjecati na metabolizam takrolimusa.

Sistemska dostupnost takrolimus metabolizira se putem jetrenog citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izloženost nakon topikalne primjene takrolimus masti je niska (<1,0 ng/ml) i na nju najvjerojatnije neće utjecati istovremena primjena tvari za koje se zna da inhibiraju CYP3A4. Međutim, mogućnost interakcija ne može se isključiti pa je potreban oprez kod istovremene sistemske primjene poznatih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina, itrakonazola, ketokonazola i diltiazema) u bolesnika s proširenom i/ili eritrodermatoznom bolešću.

Pedijatrijska populacija

U djece 2-11 godina starosti ispitana je interakcija s protein konjugiranim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis* seroskupine C. Nije opažen utjecaj na neposredni odgovor na cijepljenje, na stvaranje imunološkog pamćenja ili humoralne ili stanične imunosti (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni takrolimus masti u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Protopic mast ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako za time postoji jasna potreba.

Dojenje

Podaci u ljudi pokazuju da se takrolimus nakon sistemske primjene izlučuje u majčino mlijeko. Iako su klinički podaci pokazali da je sistemska izloženost nakon primjene takrolimusa niska, ne preporučuje se dojenje tijekom liječenja Protopicom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mast Protopic nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim je ispitivanjima približno 50% bolesnika imalo neku vrstu nuspojave u obliku nadraženosti kože na mjestu primjene. Žarenje i svrbež bili su vrlo česti, obično blage do umjerene težine i uglavnom su se povlačili u roku od jednog tjedna od početka liječenja. Eritem je bila česta nuspojava nadraženosti kože. Osjećaj topline, bola, parestezije i osipa na mjestu primjene također su

bili često zabilježeni. Nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola) bilo je često.

Bolesnici mogu imati povećan rizik od folikulitisa, akni i infekcija herpes virusom.

Nuspojave za koje se čini da su povezane s liječenjem navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje česte ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$, $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		lokalne infekcije kože bez obzira na konkretni uzrok uključujući, između ostaloga: herpetični ekcem, folikulitis, herpes simpleks, infekcija herpes virusom, Kaposijeva varičeliformna erupcija*		oftalmološke herpes infekcije*
Poremećaji metabolizma i prehrane		nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkoholnog pića)		
Poremećaji živčanog sustava		parestezije i disestezije (hiperestezija, žarenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	akne*	rozacea* lentigo*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	žarenje na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	toplina na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, nadraženost na mjestu primjene, parestezija na mjestu primjene, osip na mjestu primjene		edem na mjestu primjene*
Pretrage				povećana razina lijeka* (vidjeti dio 4.4)

* Nuspojava je bila zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja u promet

U bolesnika koji su primjenjivali takrolimus mast zabilježene su zloćudne bolesti, uključujući kožne (npr. kožni T stanični limfomi) i druge vrste limfoma i karcinome kože (vidjeti dio 4.4).

Terapija održavanja

U ispitivanju terapije održavanja (liječenje dvaput tjedno) u odraslih i djece s umjerenim i teškim atopijskim dermatitisom, zabilježeno je da se sljedeće nuspojave pojavljuju češće nego u kontrolnoj skupini: impetigo na mjestu primjene (7,7% u djece) i infekcije na mjestu primjene (6,4% u djece i 6,3% u odraslih).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziiranje nakon topikalne primjene nije vjerojatno.

Ako se proguta, prikladno je uvesti opće potporne mjere. Te mjere mogu uključivati praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja. Zbog prirode masne podloge, ne preporučuje se izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi dermatologici, ATK oznaka: D11AH01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Mehanizam djelovanja takrolimusa u atopijskom dermatitisu nije potpuno objašnjen. Primijećeno je sljedeće, ali nije poznato koji je klinički značaj tih opažanja u atopijskom dermatitisu.

Vežanjem za poseban citoplazmatski imunofilin (FKBP12) takrolimus inhibira puteve prijenosa signala u T stanicama koji ovise o kalciju i tako sprječava transkripciju i sintezu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i drugih citokina poput GM-CSF, TNF- α i IFN- γ .

In vitro, u Langerhansovim stanicama izoliranim iz normalne ljudske kože, takrolimus je smanjio stimulacijsko djelovanje na T stanice. Također se pokazalo da takrolimus inhibira oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita, bazofila i eozinofila u koži.

U životinja je takrolimus mast potisnula upalne reakcije u modelima eksperimentalnog i spontanog dermatitisa koji nalikuju atopijskom dermatitisu u ljudi. Takrolimus mast nije smanjio debljinu kože niti prouzročio atrofiju kože u životinja.

U bolesnika s atopijskim dermatitisom poboljšanje kožnih lezija tijekom liječenja takrolimus mašću bilo je povezano sa smanjenim izražavanjem Fc receptora na Langerhansovim stanicama i smanjenjem njihovog hiperstimulacijskog djelovanja na T stanice. Takrolimus mast ne utječe na sintezu kolagena u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost Protopica bila je procijenjena u više od 18 500 bolesnika liječenih takrolimus mašću u kliničkim ispitivanjima, u fazama I do III. Tu su prikazani podaci iz šest velikih ispitivanja.

U šestomjesečnom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, mast s 0,1% takrolimusa primjenjivana je dvaput na dan odraslima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom i uspoređena s režimom na temelju topikalnih kortikosteroida (0,1% hidrokortizon butiratom za trup i ekstremitete, 1% hidrokortizon acetatom za lice i vrat). Primarni ishod bila je stopa odgovora nakon 3 mjeseca definirana kao udio bolesnika s najmanje 60% poboljšanja na modificiranom indeksu površine i težine ekcema (mEASI; engl. modified Eczema Area and Severity Index) do 3. mjeseca u odnosu na početno stanje. Stopa odgovora u skupini koja je primala 0,1% takrolimusa (71,6%) bila je značajno viša od onog u skupini koja je primala liječenje na temelju topikalnih kortikosteroida

(50,8%; $p < 0,001$; Tablica 1). Stope odgovora u 6. mjesecu bile su usporedive s rezultatima u 3. mjesecu.

Tablica 1 Djelotvornost u 3. mjesecu

	Režim topikalnih kortikosteroida§ (N = 485)	Takrolimus 0,1% (N = 487)
Stopa odgovora s $\geq 60\%$ poboljšanja na mEASI (primarni ishod)§§	50,8%	71,6%
Poboljšanje $\geq 90\%$ prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	28,5%	47,7%

§ Režim topikalnim kortikosteroidima = 0,1% hidrokortizon butirat za trup i ekstremitete, 1% hidrokortizon acetat za lice i vrat

§§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija i priroda većine nuspojava bile su slične u obje terapijske skupine. Žarenje kože, herpes simpleks, nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine i osjetljivost kože nakon uzimanja alkohola), trnci u koži, hiperestezija, akne i gljivični dermatitis javljali su se češće u skupini liječenoj takrolimusom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jedne skupine tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U drugom ispitivanju, djeca od 2 do 15 godina starosti s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom liječena su dvaput na dan tijekom tri tjedna mašću s 0,03% takrolimusa, mašću s 0,1% takrolimusa ili mašću s 1% hidrokortizon acetata. Primarni ishod bila je površina ispod krivulje (AUC) mEASI-a kao stopa početnih vrijednosti uprosječen za razdoblje liječenja. Rezultati ovog multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja pokazali su da je takrolimus mast, kako od 0,03% tako i od 0,1%, značajno djelotvornija ($p < 0,001$ za obje jačine) nego mast s 1% hidrokortizon acetata (Tablica 2).

Tablica 2 Djelotvornost u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1% (N = 185)	Takrolimus 0,03% (N = 189)	Takrolimus 0,1% (N = 186)
Medijan mEASI-ja kao stopa početnog prosječnog AUC-a (primarni ishod)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poboljšanje za $\geq 90\%$ prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	15,7%	38,5%	48,4%

§ niže vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija lokalnog žarenja na koži bila je veća u skupinama liječenima takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Svrbež se smanjio tijekom vremena u skupini liječenoj takrolimusom, ali ne i u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj terapijskoj skupini tijekom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja.

Svrha trećeg multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja bila je procjena djelotvornosti i sigurnosti masti s 0,03% takrolimusa koja se nanosila jedanput ili dvaput na dan u odnosu na primjenu masti s 1% hidrokortizon acetata dvaput na dan u djece s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Liječenje je trajalo do tri tjedna.

Tablica 3 Djelotvornost u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1% Dvaput na dan (N = 207)	Takrolimus 0,03% jedanput na dan (N = 207)	Takrolimus 0,03% dvaput na dan (N = 210)
Medijan mEASI stopa smanjenja (primarni ishod)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poboljšanje za ≥ 90% prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	13,6%	27,8%	36,7%

§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Primarni ishod bio je definiran kao stopa smanjenja mEASI od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja. Pokazalo se da je poboljšanje statistički značajno bolje uz primjenu masti s 0,03% takrolimusa jedanput na dan i dvaput na dan u usporedbi s mašću s hidrokortizon acetatom dvaput na dan ($p < 0,001$ za obje primjene). Liječenje dvaput na dan mašću s 0,03% takrolimusa bilo je djelotvornije nego primjena jedanput na dan (Tablica 3). Incidencija lokalnog žarenja kože bila je veća u skupini liječenoj takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima niti u jednoj skupini tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U četvrtom je ispitivanju približno 800 bolesnika (starosti ≥ 2 godine) intermitentno ili kontinuirano primalo mast s 0,1% takrolimusa u otvorenom, dugotrajnom ispitivanju sigurnosti u trajanju do četiri godine, s time da je 300 bolesnika primalo liječenje najmanje tri godine, a 79 bolesnika najmanje 42 mjeseca. Na temelju promjene EASI rezultata u odnosu na početnu vrijednost i površinu tijela, bolesnici su bez obzira na dob imali poboljšanje atopijskog dermatitisa u svim daljnjim vremenskim točkama. Osim toga, nije bilo dokaza gubitka djelotvornosti tijekom trajanja kliničkog ispitivanja. Ukupna incidencija nuspojava postupno se smanjivala s trajanjem ispitivanja u svih bolesnika neovisno o njihovoj dobi. Tri najčešće zabilježene nuspojave bile su simptomi nalik gripi (prehlada, obična prehlada, influenza, infekcija gornjih dišnih puteva, itd.), svrbež i žarenje kože. U ovom dugotrajnom ispitivanju nisu bile opažene nuspojave prethodno nezabilježene kod kraće primjene i/ili u prethodnim ispitivanjima.

Djelotvornost i sigurnost takrolimus masti u terapiji održavanja kod blagog do teškog atopijskog dermatitisa bila je procijenjena u 524 bolesnika u fazi III dva multicentrična, randomizirana klinička ispitivanja sličnog ustroja, jednog u odraslih bolesnika (≥ 16 godina) i jednog u pedijatrijskih bolesnika (2-15 godina). U oba su ispitivanja bolesnici s aktivnom bolešću ušli u razdoblje otvorenog ispitivanja tijekom kojeg su liječili kožu zahvaćenu lezijama takrolimus mašću dvaput na dan sve dok poboljšanje nije postiglo unaprijed definirani rezultat (Opća procjena ispitivača [engl. Investigator's Global Assessment-IGA] ≤ 2 , tj. bolest je potpuno nestala, gotovo potpuno nestala ili je blaga) tijekom najviše 6 tjedana. Nakon toga, bolesnici su ušli u dvostruko slijepo razdoblje kontrole bolesti (DCP; engl. Disease Control Period) u trajanju do 12 mjeseci. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus mast (0,1% u odraslih; 0,03% u djece) ili podlogu, jedanput na dan dvaput tjedno, ponedjeljkom i četvrtkom. Ako je nastupilo razdoblje pogoršanja bolesti, bolesnici su bili liječeni u otvorenom ispitivanju takrolimus mašću dvaput na dan tijekom najviše 6 tjedana sve dok se rezultat na ljestvici opće procjene ispitivača nije vratio na ≤ 2 .

Primarni ishod u oba ispitivanja bio je broj egzacerbacija bolesti koje su zahtijevale "znatnu terapijsku intervenciju" tijekom DCP, a bile su definirane kao egzacerbacije s rezultatom na IGA ljestvici od 3 do 5 (tj. umjerena, teška ili jako teška bolest) prvog dana rasplamsavanja bolesti i koju je bilo potrebno liječiti dulje od 7 dana. Oba su ispitivanja pokazala značajnu korist kod liječenja takrolimus mašću dvaput tjedno s obzirom na primarne i ključne sekundarne ishode tijekom razdoblja od 12 mjeseci u objedinjenoj populaciji bolesnika s blagim do teškim atopijskim dermatitisom. Ove su razlike ostale statistički značajne i u podanalizi objedinjene populacije bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (Tablica 4). U ovim ispitivanjima nisu zabilježene nuspojave koje nisu prethodno bile zabilježene.

Tablica 4 Djelotvornost (podpopulacija s umjerenom do teškom bolešću)

	Odrasli, ≥ 16 godina		Djeca, 2-15 godina	
	Takrolimus 0,1% Dvaput tjedno (N = 80)	Podloga Dvaput tjedno (N = 73)	Takrolimus 0,03% Dvaput tjedno (N = 78)	Podloga Dvaput tjedno (N = 75)
Medijan broja EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju prilagođeno na rizično razdoblje (% bolesnika bez EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Medijan vremena do prve EB koja je zahtijevala znatnu intervenciju	142 dana	15 dana	217 dana	36 dana
Medijan broja EB prilagođen za rizično razdoblje (% bolesnika bez ijednog razdoblja EB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Medijan vremena do prve EB	123 dana	14 dana	146 dana	17 dana
Prosječna (SD) stopa dana liječenja EB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EB: egzacerbacija bolesti

P < 0,001 u korist masti s 0,1% takrolimusa (odrasli) i 0,03% takrolimusa (djeca) za primarne i ključne sekundarne ishode

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje na usporednim skupinama u trajanju od sedam mjeseci u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 11 godina) s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. U jednoj se skupini bolesnicima primjenjivao Protopic 0,03% mast (n = 121) dvaput na dan tijekom 3 tjedna, a nakon toga jedanput na dan do nestanka lezija. U usporednoj skupini bolesnicima se primjenjivala mast s 1% hidrokortizon acetata (HA) za glavu i vrat i mast s 0,1% hidrokortizon butirata za trup i udove (n = 111) dvaput na dan tijekom 2 tjedna te nakon toga HA dvaput na dan na sva zahvaćena područja. Tijekom ovog razdoblja, u svih je bolesnika i kontrolnih ispitanika (n = 44) provedena primarna imunizacija i ponovna primjena protein konjugiranog cjepiva protiv bakterije *Nisserria meningitidis* seroskupine C.

Primarni ishod u ovom ispitivanju bila je stopa odgovora na cijepljenje, definirana kao stopa bolesnika s titrom baktericidnih protutijela u serumu (SBA) ≥ 8 prilikom posjeta u 5. tjednu. Analiza stope odgovora u 5. tjednu pokazala je sličnost u obje terapijske skupine (hidrokortizon 98,3%, takrolimus mast 95,4%; 7-11 godina: 100% u obje skupine). Rezultati u kontrolnoj skupini bili su slični.

Primarni odgovor na cijepljenje nije bio promijenjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinički su podaci pokazali da su koncentracije takrolimusa u sistemskej cirkulaciji nakon topikalne primjene niske i prolazne, kad su mjerljive.

Apsorpcija

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika pokazuju da nema ili gotovo nema sistemske izloženosti takrolimusu nakon jednokratne ili ponovljene topikalne primjene takrolimus masti.

Većina bolesnika s atopijskim dermatitisom (odrasli i djeca) liječenih jednokratnom ili ponovljenom primjenom takrolimus masti (0,03-0,1%), i dojenčad u dobi od 5 mjeseci liječena takrolimus mašću (0,03%), imali su koncentracije u krvi < 1,0 ng/ml. Kad su opažene koncentracije u krvi iznad

1,0 ng/ml, pokazalo se da su prolazne. Sistemska izloženost povećava se s povećanjem područja liječenja. Međutim, količina i brzina apsorpcije topikalnog takrolimusa smanjuju se kako koža cijeli. I u odraslih i u djece u kojih je liječeno u prosjeku 50% površine tijela, sistemska izloženost (tj. AUC) takrolimusu iz Protopica približno je 30 puta manja od one opažene kod peroralnih immunosupresivnih doza u bolesnika s presađenim bubregom ili jetrom. Najniža koncentracija takrolimusa u krvi pri kojoj se mogu opaziti sistemski učinci nije poznata.

Nema dokaza sistemskog nakupljanja takrolimusa u bolesnika (odraslih i djece) liječenih tijekom duljeg razdoblja (do jedne godine) takrolimus mašću.

Distribucija

Budući da je sistemska izloženost takrolimusu iz masti niska, smatra se da visoka stopa vezanja takrolimusa za proteine plazme (> 98,8%) nije klinički značajan.

Nakon topikalne primjene takrolimus masti, takrolimus selektivno prodire u kožu i minimalno ulazi u sistemsku cirkulaciju.

Metabolizam

Metabolizam takrolimusa u ljudskoj koži nije bio mjerljiv. Sistemski dostupan takrolimus opsežno se metabolizira u jetri putem CYP3A4.

Eliminacija

Pokazalo se da takrolimus ima malu brzinu klirensa kad se primjenjuje intravenski. Prosječni ukupni tjelesni klirens iznosi približno 2,25 l/h. Jetreni klirens sistemski dostupnog takrolimusa može biti smanjen u ispitanika s teškim oštećenjem jetre ili u ispitanika koji se istovremeno liječe lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4.

Nakon ponovne topikalne primjene masti, procijenjeno je da prosječan poluvijek takrolimusa iznosi 75 sati u odraslih i 65 sati u djece.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika takrolimusa nakon topikalne primjene slična onoj zabilježenoj u odraslih, uz minimalnu sistemsku izloženost i bez dokazanog nakupljanja (vidjeti gore).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponavljanih doza i lokalna podnošljivost

Ponavljana topikalna primjena takrolimus masti ili podloge masti u štakora, kunića i patuljastih svinja bila je povezana s blagim kožnim promjenama kao što su eritem, edem i papule.

Dugotrajno topikalno liječenje štakora takrolimusom dovelo je do sistemske toksičnosti uključujući promjene na bubrezima, gušterači, očima i živčanom sustavu. Te su promjene bile uzrokovane visokom sistemskom izloženošću glodavaca koja je bila posljedica visoke transdermalne apsorpcije takrolimusa. Nešto manji dobitak na tjelesnoj težini u ženki bila je jedina sistemska promjena opažena u patuljastih svinja pri visokim koncentracijama takrolimusa u masti (3%).

Pokazalo se da su kunići osobito osjetljivi na intravensku primjenu takrolimusa, s obzirom na to da su opaženi reverzibilni kardiotoksični učinci.

Mutagenost

In vitro i *in vivo* testovi nisu pokazali da je takrolimus genotoksičan.

Kancerogenost

Ispitivanja sustavne kancerogenosti u miševa (18 mjeseci) i štakora (24 mjeseca) nisu otkrila kancerogeni potencijal takrolimusa.

U ispitivanju kožne kancerogenosti u trajanju od 24 mjeseca provedenom u miševa pomoću 0,1%-tne masti nisu opaženi kožni tumori. U istom ispitivanju otkrivena je povećana incidencija limfoma povezana s visokom sistemskom izloženošću.

U ispitivanju fotokancerogenosti, albino miševi bez dlake bili su kronično izloženi takrolimus masti i UV zračenju. U životinja liječenih takrolimus mašću pokazalo se da je vrijeme do pojave kožnih tumora (karcinom skvamoznih stanica) statistički značajno kraće i da je povećan broj tumora. Nije

jasno je li učinak takrolimusa posljedica sistemske imunosupresije ili lokalnog učinka. Rizik za ljude ne može se potpuno isključiti jer nije poznato postoji li mogućnost lokalne imunosupresije kod dugotrajne primjene takrolimus masti.

Reproduktivna toksičnost

Embrio-fetalna toksičnost opažena je u štakora i kunića, ali samo pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost u ženki. Kod visokih supkutanih doza takrolimusa u mužjaka štakora bila je zabilježena smanjena funkcija spermija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

bijeli vazelin
tekući parafin
propilenkarbonat
bijeli pčelinji vosak
tvrdi parafin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Laminirana tuba iznutra obložena polietilenom niske gustoće i opremljena bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Veličine pakiranja: 10 g, 30 g i 60 g. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/201/003

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.2002.
Datum obnove odobrenja: 20.11.2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD/MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,03% mast
takrolimus hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 g masti sadrži: 0,3 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak, tvrdi parafin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

mast

10 g
30 g
60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Protopic 0,03%

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

PROTOPIC 0,03% MAST (10 g TUBA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Protopic 0,03% mast
takrolimus hidrat
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

10 g

6. DRUGO

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

EU/1/02/201/005

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,03% mast
takrolimus hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 g masti sadrži: 0,3 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak, tvrdi parafin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

mast

30 g

60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,1% mast
takrolimus hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 g masti sadrži: 1,0 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak, tvrdi parafin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

mast

10 g
30 g
60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Protopic 0,1%

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

PROTOPIC 0,1% MAST (10 g TUBA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Protopic 0,1% mast
takrolimus hidrat
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 g

6. DRUGO

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

EU/1/02/201/006

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Protopic 0,1% mast
takrolimus hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 g masti sadrži: 1,0 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata),

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak, tvrdi parafin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

mast

30 g

60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Protopic 0,03% mast takrolimus hidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Protopic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Protopic
3. Kako primjenjivati Protopic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Protopic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Protopic i za što se koristi

Djelatna tvar Protopica, takrolimus hidrat, je imunomodulirajuće sredstvo.

Protopic 0,03% mast se primjenjuje za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa (ekcema) u odraslih koji nemaju prikladan odgovor ili ne podnose konvencionalne terapije kao što su topikalni kortikosteroidi, i u djece (starosti 2 ili više godina) koja nisu imala prikladan odgovor na konvencionalne terapije kao što su topikalni kortikosteroidi.

Kad se umjereni do teški atopijski dermatitis jednom potpuno povuče ili gotovo potpuno povuče nakon najviše 6 tjedana liječenja rasplamsane bolesti te ako Vam se bolest često rasplamsa (tj. 4 ili više puta godišnje), primjenom Protopic 0,03% masti dvaput tjedno može biti moguće spriječiti povratak rasplamsane bolesti ili produljiti vrijeme u kojem nemate rasplamsanu bolest.

U atopijskom dermatitisu, pretjerana reakcija imunološkog sustava kože uzrokuje upalu kože (svrbež, crvenilo, suhoću). Protopic mijenja poremećeni imunološki odgovor i ublažava upalu kože i svrbež.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Protopic

Nemojte primjenjivati Protopic

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na takrolimus ili bilo koji drugi sastojak lijeka Protopic ili na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako:

- imate **zatajenje jetre**.
- imate bilo kakvu **zloćudnu bolest kože** (tumore) ili imate **oslabljen imunološki sustav** (imunokompromitirani) zbog bilo kojeg uzroka.
- imate **nasljednu bolest kožne barijere** kao što je Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza (opsežno ljuštenje kože zbog zadebljanja vanjskog sloja kože) ili ako bolujete od **generalizirane eritroderme** (upalno crvenilo i ljuštenje cijele kože).

- imate kožni oblik bolesti presatka protiv primatelja (imunološka reakcija kože koja je česta komplikacija u bolesnika kojima je presađena koštana srž).
 - imate **otečene limfne čvorove** na početku liječenja. Ako Vam limfni čvorovi postanu otečeni tijekom liječenja Protopicom, potražite savjet liječnika.
 - imate **inficirane lezije**. Nemojte nanositi mast na inficirane lezije.
 - primijetite **promjenu izgleda kože**, molimo obavijestite o tome svog liječnika.
- Sigurnost primjene Protopica tijekom dugog razdoblja nije poznata. Vrlo mali broj ljudi koji su primjenjivali Protopic mast imalo je zloćudne bolesti (na primjer, kože ili limfnog tkiva). Međutim, nije pokazana povezanost s liječenjem Protopic mašću.
 - Izbjegavajte dugotrajno izlaganje kože suncu ili umjetnom sunčevom svjetlu kao u solarijima. Ako ćete boraviti na otvorenom prostoru nakon primjene Protopica, primijenite pripravak za zaštitu od sunca i nosite široku, udobnu odjeću koja štiti kožu od sunca. Osim toga, potražite savjet liječnika o drugim prikladnim načinima zaštite od sunca. Ako Vam je propisana svjetlosna terapija, obavijestite svog liječnika da primjenjujete Protopic jer se ne preporučuje primjenjivati Protopic i svjetlosnu terapiju u isto vrijeme.
 - Ako Vam liječnik kaže da primjenjujete Protopic dvaput tjedno kako Vam se atopijski dermatitis ne bi rasplamsao, liječnik Vas mora pregledati najmanje svakih 12 mjeseci, čak i ako je bolest pod kontrolom. U djece, terapiju održavanja treba privremeno prekinuti nakon 12 mjeseci da bi se procijenilo je li potrebno nastaviti s liječenjem.

Djeca

- Protopic mast **nije odobrena za djecu mlađu od 2 godine**. Stoga se ne smije primjenjivati u toj dobnoj skupini. Potražite savjet liječnika.
- Učinak liječenja Protopicom na razvoj imunološkog sustava u djece, osobito male, nije ustanovljen.

Drugi lijekovi, kozmetički proizvodi i Protopic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Možete primjenjivati vlažne kreme i losione tijekom liječenja Protopicom, ali ovi se proizvodi ne smiju nanositi dva sata nakon nanošenja Protopica.

Primjena Protopica istovremeno s drugim preparatima za kožu ili peroralnim kortikosteroidima (npr. kortizonom) ili lijekovima koji utječu na imunološki sustav nije ispitana.

Protopic s alkoholom

Za vrijeme primjene Protopica konzumiranje alkohola može prouzročiti navale crvenila ili vrućine na koži ili licu.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Protopic ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

3. Kako primjenjivati Protopic

Uvijek primijenite Protopic točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ukoliko niste sigurni.

- Nanesite Protopic u tankom sloju na zahvaćena područja kože.
- Protopic se može primijeniti na većinu dijelova tijela, uključujući lice i vrat te pregibe lakta i koljena.

- Izbjegavajte primjenu masti u nos, usta ili oči. Ako mast dospije u ta područja, temeljito je obrišite i/ili isperite vodom.
- Nemojte prekrivati kožu koju liječite povojima ili zavojima.
- Nakon nanošenja Protopica operite ruke, osim ako ne liječite i ruke.
- Nakon kupke ili tuširanja, pazite da Vam je koža potpuno suha prije nanošenja Protopica.

Djeca (u dobi od 2 godine i starija)

Nanesite Protopic 0,03% mast dvaput na dan tijekom najviše tri tjedna, jedanput ujutro i jedanput navečer. Nakon toga mast treba nanositi jedanput na dan na svako zahvaćeno područje kože dok ekcem ne nestane.

Odrasli (u dobi od 16 ili više godina)

Dostupne su dvije jačine Protopica (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast) za odrasle bolesnike (u dobi od 16 ili više godina). Liječnik će odlučiti koja je jačina za Vas najbolja.

Obično liječenje započinje Protopic 0,1% mašču dvaput na dan, jedanput ujutro i jedanput navečer, dok ekcem ne nestane. Ovisno o odgovoru ekcema, liječnik će odlučiti može li se smanjiti učestalost nanošenja ili može li se nanositi manja jačina, Protopic 0,03% mast.

Liječite svako zahvaćeno područje kože sve dok ekcem ne nestane. Poboljšanje se obično vidi u roku od tjedan dana. Ako ne vidite poboljšanje nakon dva tjedna, posjetite liječnika zbog drugih mogućih načina liječenja.

Liječnik Vam može reći da primjenjujete Protopic mast dvaput tjedno nakon što Vam se atopijski dermatitis potpuno ili gotovo potpuno povuče (Protopic 0,03% za djecu i Protopic 0,1% za odrasle). Protopic mast treba primijeniti jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja na tijelu koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom. Između primjena treba biti stanka od 2–3 dana bez liječenja Protopicom.

Ako se simptomi ponovno pojave, trebate primjenjivati Protopic dvaput na dan kako je opisano gore i dogovoriti posjet liječniku da provjeri kako napreduje liječenje.

Ako slučajno progutate mast

Ako slučajno progutate mast, čim prije potražite savjet liječnika ili ljekarnika. Nemojte pokušati izazvati povraćanje.

Ako zaboravite primijeniti Protopic

Ako zaboravite primijeniti mast prema rasporedu, primijenite ju čim se sjetite i potom nastavite kao i prije.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Protopic može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 korisnika):

- osjećaj žarenja i svrbež

Ovi su simptomi obično blagi do umjereni i općenito nestaju u roku od tjedan dana primjene Protopica.

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 korisnika):

- crvenilo
- osjećaj topline

- bol
- pojačana osjetljivost kože (osobito na toplinu i hladnoću)
- trnci u koži
- osip
- lokalna kožna infekcija bez obzira na specifični uzrok uključujući, između ostaloga: upalu ili infekciju folikula dlake, groznicu na usnama, generaliziranu infekciju herpes simpleksom
- crvenilo lica praćeno osjećajem vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola također je česta

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 korisnika):

- akne

Nakon liječenja primjenom dvaput tjedno zabilježene su infekcije na mjestu primjene u djece i odraslih. U djece je zabilježen impetigo, površinska bakterijska kožna infekcija koja obično izaziva stvaranje mjehurića ili ranica na koži.

Rozacea (crvenilo lica), dermatitis sličan rozacei, lentigo (prisutnost ravnih smeđih pjegica na koži), edemi na mjestu primjene i infekcija oka uzrokovana herpesom zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja u promet, vrlo mali broj osoba koje su primjenjivale Protopic mast imao je zloćudnu bolest (na primjer, limfom, uključujući kožni limfom i druge tumore kože). Međutim, dostupni dokazi do sada ne potvrđuju niti ne opovrgavaju njihovu povezanost s liječenjem Protopic mašću.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Protopic

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Protopic se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na tubi i kutiji nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Protopic sadrži

- Djelatna tvar je takrolimus hidrat.
Jedan gram Protopic 0,03% masti sadrži 0,3 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata).
- Ostali sastojci su bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak i tvrdi parafin.

Kako Protopic izgleda i sadržaj pakiranja

Protopic je bijela do blago žućkasta mast. Isporučuje se u tubama koje sadrže 10, 30 ili 60 grama masti. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Protopic je dostupan u dvije jačine (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danska.

Proizvođač: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA COS LTD
Tel: +356 2144 1870

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 SA
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

Remedia d.o.o.
Tel: +385 1 3778 770

România

LEO Pharma A/S România
Tel: +40 213121963

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 1 490 8924

Slovenija

PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

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: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 1844 347333

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Protopic 0,1% mast takrolimus hidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Protopic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Protopic
3. Kako primjenjivati Protopic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Protopic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Protopic i za što se koristi

Djelatna tvar Protopica, takrolimus hidrat, je imunomodulirajuće sredstvo.

Protopic 0,1% mast se primjenjuje za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa (ekcema) u odraslih koji nemaju prikladan odgovor ili ne podnose konvencionalne terapije kao što su topikalni kortikosteroidi.

Kad se umjereni do teški atopijski dermatitis jednom potpuno povuče ili gotovo potpuno povuče nakon najviše 6 tjedana liječenja rasplamsane bolesti te ako Vam se bolest često rasplamsa (tj. 4 ili više puta godišnje), primjenom Protopic 0,1% masti dvaput tjedno može biti moguće spriječiti povratak rasplamsane bolesti ili produljiti vrijeme u kojem nemate rasplamsanu bolest.

U atopijskom dermatitisu, pretjerana reakcija imunološkog sustava kože uzrokuje upalu kože (svrbež, crvenilo, suhoću). Protopic mijenja poremećeni imunološki odgovor i ublažava upalu kože i svrbež.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Protopic

Nemojte primjenjivati Protopic

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na takrolimus ili bilo koji drugi sastojak lijeka Protopic ili na makrolidne antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako:

- imate **zatajenje jetre**.
- imate bilo kakvu **zloćudnu bolest kože** (tumore) ili imate **oslabljen imunološki sustav** (imunokompromitirani) zbog bilo kojeg uzroka.
- imate **nasljednu bolest kožne barijere** kao što je Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza (opsežno ljuštenje kože zbog zadebljanja vanjskog sloja kože) ili ako bolujete od **generalizirane eritroderme** (upalno crvenilo i ljuštenje cijele kože).

- imate kožni oblik bolesti presatka protiv primatelja (imunološka reakcija kože koja je česta komplikacija u bolesnika kojima je presađena koštana srž).
 - imate **otečene limfne čvorove** na početku liječenja. Ako Vam limfni čvorovi postanu otečeni tijekom liječenja Protopicom, potražite savjet liječnika.
 - imate **inficirane lezije**. Nemojte nanositi mast na inficirane lezije.
 - primijetite **promjenu izgleda kože**, molimo obavijestite o tome svog liječnika.
- Sigurnost primjene Protopica tijekom dugog razdoblja nije poznata. Vrlo mali broj ljudi koji su primjenjivali Protopic mast imalo je zloćudne bolesti (na primjer, kože ili limfnog tkiva). Međutim, nije pokazana povezanost s liječenjem Protopic mašću.
 - Izbjegavajte dugotrajno izlaganje kože suncu ili umjetnom sunčevom svjetlu kao u solarijima. Ako ćete boraviti na otvorenom prostoru nakon primjene Protopica, primijenite pripravak za zaštitu od sunca i nosite široku, udobnu odjeću koja štiti kožu od sunca. Osim toga, potražite savjet liječnika o drugim prikladnim načinima zaštite od sunca. Ako Vam je propisana svjetlosna terapija, obavijestite svog liječnika da primjenjujete Protopic jer se ne preporučuje primjenjivati Protopic i svjetlosnu terapiju u isto vrijeme.
 - Ako Vam liječnik kaže da primjenjujete Protopic dvaput tjedno kako Vam se atopijski dermatitis ne bi raspalsao, liječnik Vas mora pregledati najmanje svakih 12 mjeseci, čak i ako je bolest pod kontrolom. U djece, terapiju održavanja treba privremeno prekinuti nakon 12 mjeseci da bi se procijenilo je li potrebno nastaviti s liječenjem.

Djeca

- Protopic 0,1% mast **nije odobrena za djecu mlađu od 16 godina**. Stoga se ne smije primjenjivati u toj dobnoj skupini. Potražite savjet liječnika.
- Učinak liječenja Protopicom na razvoj imunološkog sustava u djece, osobito male, nije ustanovljen.

Drugi lijekovi, kozmetički proizvodi i Protopic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Možete primjenjivati vlažne kreme i losione tijekom liječenja Protopicom, ali ovi se proizvodi ne smiju nanositi dva sata nakon nanošenja Protopica.

Primjena Protopica istovremeno s drugim preparatima za kožu ili peroralnim kortikosteroidima (npr. kortizonom) ili lijekovima koji utječu na imunološki sustav nije ispitana.

Protopic s alkoholom

Za vrijeme primjene Protopica konzumiranje alkohola može prouzročiti navale crvenila ili vrućine na koži ili licu.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Protopic ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

3. Kako primjenjivati Protopic

Uvijek primijenite Protopic točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ukoliko niste sigurni.

- Nanesite Protopic u tankom sloju na zahvaćena područja kože.
- Protopic se može primijeniti na većinu dijelova tijela, uključujući lice i vrat te pregibe lakta i koljena.

- Izbjegavajte primjenu masti u nos, usta ili oči. Ako mast dospije u ta područja, temeljito je obrišite i/ili isperite vodom.
- Nemojte prekrivati kožu koju liječite povojima ili zavojima.
- Nakon nanošenja Protopica operite ruke, osim ako ne liječite i ruke.
- Nakon kupke ili tuširanja, pazite da Vam je koža potpuno suha prije nanošenja Protopica.

Odrasli (u dobi od 16 ili više godina)

Dostupne su dvije jačine Protopica (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast) za odrasle bolesnike (u dobi od 16 ili više godina). Liječnik će odlučiti koja je jačina za Vas najbolja.

Obično liječenje započinje Protopic 0,1% mašću dvaput na dan, jedanput ujutro i jedanput navečer, dok ekcem ne nestane. Ovisno o odgovoru ekcema, liječnik će odlučiti može li se smanjiti učestalost nanošenja ili može li se nanositi manja jačina, Protopic 0,03% mast.

Liječite svako zahvaćeno područje kože sve dok ekcem ne nestane. Poboljšanje se obično vidi u roku od tjedan dana. Ako ne vidite poboljšanje nakon dva tjedna, posjetite liječnika zbog drugih mogućih načina liječenja.

Liječnik Vam može reći da primjenjujete Protopic 0,1% mast dvaput tjedno nakon što Vam se atopijski dermatitis potpuno ili gotovo potpuno povuče. Protopic 0,1% mast treba primijeniti jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja na tijelu koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom. Između primjena treba biti stanika od 2–3 dana bez liječenja Protopicom.

Ako se simptomi ponovno pojave, trebate primjenjivati Protopic dvaput na dan kako je opisano gore i dogovoriti posjet liječniku da provjeri kako napreduje liječenje.

Ako slučajno progutate mast

Ako slučajno progutate mast, čim prije potražite savjet liječnika ili ljekarnika. Nemojte pokušati izazvati povraćanje.

Ako zaboravite primijeniti Protopic

Ako zaboravite primijeniti mast prema rasporedu, primijenite ju čim se sjetite i potom nastavite kao i prije.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, lijek Protopic može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 korisnika):

- osjećaj žarenja i svrbež

Ovi su simptomi obično blagi do umjereni i općenito nestaju u roku od tjedan dana primjene Protopica.

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 korisnika):

- crvenilo
- osjećaj topline
- bol
- pojačana osjetljivost kože (osobito na toplinu i hladnoću)
- trnci u koži

- osip
- lokalna kožna infekcija bez obzira na specifični uzrok uključujući, između ostaloga: upalu ili infekciju folikula dlake, groznicu na usnama, generaliziranu infekciju herpes simpleksom
- crvenilo lica praćeno osjećajem vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola također je česta

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 korisnika):

- akne

Nakon liječenja primjenom dvaput tjedno zabilježene su infekcije na mjestu primjene u odraslih.

Rozacea (crvenilo lica), dermatitis sličan rozacei, lentigo (prisutnost ravnih smeđih pjegica na koži), edemi na mjestu primjene i infekcija oka uzrokovana herpesom zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja u promet, vrlo mali broj osoba koje su primjenjivale Protopic mast imao je zloćudnu bolest (na primjer, limfom, uključujući kožni limfom i druge tumore kože). Međutim, dostupni dokazi do sada ne potvrđuju niti ne opovrgavaju njihovu povezanost s liječenjem Protopic mašću.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Protopic

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Protopic se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na tubi i kutiji nakon “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Protopic sadrži

- Djelatna tvar je takrolimus hidrat.
Jedan gram Protopic 0,1% masti sadrži 1,0 mg takrolimusa (u obliku takrolimus hidrata).
- Ostali sastojci su bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak i tvrdi parafin.

Kako Protopic izgleda i sadržaj pakiranja

Protopic je bijela do blago žućkasta mast. Isporučuje se u tubama koje sadrže 10, 30 ili 60 grama masti. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Protopic je dostupan u dvije jačine (Protopic 0,03% i Protopic 0,1% mast).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danska.

Proizvođač: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka.

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

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 SA
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

Remedia d.o.o.
Tel:+385 1 3778 770

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA COS LTD
Tel: +356 2144 1870

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 România
Tel: +40 213121963

Slovenija

PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

United Kingdom

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 1844 347333

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>