

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopic 0,03% mast

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### Léčba vzplanutí

*Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

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

*Děti (2 roky a starší)*

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

#### Udržovací léčba

Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací (tj. 4 x ročně nebo více), kteří reagovali nejpozději do 6 týdnů na léčbu takrolimem v masti 2 x denně (léze vymizí zcela, téměř nebo přetrvávají pouze v mírné podobě).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

#### Dávkování

#### Léčba vzplanutí

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

Léčba přípravkem Protopic by měla být zahájena při prvním výskytu příznaků. Každá postižená oblast může se léčit přípravkem Protopic, dokud léze nevyjmizí zcela, téměř, nebo nepřetrvává pouze v mírné podobě. Poté se u pacientů považuje za vhodné přejít na udržovací léčbu (viz níže). Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků choroby by měla být léčba znovu zahájena.

### *Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

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

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

### *Starší lidé*

Nebyly provedeny žádné speciální studie se staršími lidmi. Klinická zkušenost s podáváním přípravku této skupině pacientů nicméně neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávky.

### *Pediatrická populace*

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

V průběhu prvních tří týdnů by měl být Protopic aplikován dvakrát denně. Poté by měla být mast nanášena jednou denně až do vymizení léze (viz bod 4.4).

Podávání přípravku Protopic mast dětem do 2 let se nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

### Udržovací léčba

Pro udržovací léčbu jsou vhodní pacienti, kteří na podávání takrolimu v masti 2 x denně reagují nejpozději do 6 týdnů (léze vymizí zcela, téměř nebo přetrvávají pouze v mírné podobě).

### *Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

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

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

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

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

### *Starší lidé*

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

### *Pediatrická populace*

Děti (2 roky a starší) by měly užívat pouze Protopic 0,03% mast.

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

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

Podávání přípravku Protopic dětem do 2 let se nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vystavení kůže slunečnímu světlu by mělo být sníženo na minimum. Během aplikace masti Protopic by se pacienti měli vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) (viz bod 5.3). Lékaři by měli seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako je například minimalizace času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a chránění kůže vhodným oblečením. Mast Protopic by neměla být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní.

Jakoukoli nově vzniklou změnu stávajícího obrazu ekzému v léčené oblasti by měl zkontrolovat lékař.

Používání takrolimové masti se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichtyóza, generalizovaná erythrodermie nebo kožní projevy reakce štetu proti hostiteli. Tyto kožní choroby mohou zvyšovat systémovou absorpci takrolimu. Perorální užívání takrolimu se k léčbě těchto kožních chorob rovněž nedoporučuje. Během postmarketingového sledování byly u těchto stavů hlášeny případy zvýšené hladiny takrolimu v krvi.

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

Potenciál pro lokální imunosupresi, která by mohla mít za následek infekce anebo kožní malignity, není při dlouhodobé léčbě (tj. trvajících roky) znám (viz bod 5.1). Protopic obsahuje jako léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá celková expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních (tj. kožní lymfom z T-buněk) a jiných typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). Protopic by neměl být podáván pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

U pacientů s atopickou dermatitis léčených přípravkem Protopic nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu.

Při klinických zkouškách byla ve výjimečných případech (0,8%) pozorována lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby), a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Pacienti po transplantaci, kteří jsou léčeni imunosupresivou (např. takrolimus systémově), mají zvýšené riziko vzniku lymfomu; proto by pacienti, kteří jsou léčeni mastí Protopic a u nichž dojde k lymfadenopatii, měli být sledováni, abychom se ujistili, že lymfadenopatie vymizela. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie by měla být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopic.

Vliv léčby mastí Protopic na vyvíjející se imunitní systém dětí mladších 2 let ještě nebyl zjištěn (viz bod 4.1).

Účinnost a bezpečnost mastí Protopic při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyla hodnocena. Před zahájením léčby přípravkem Protopic mast by však měla být klinická infekce na místech předpokládaného ošetření vyléčena. Pacienti s atopickou dermatidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Léčba mastí Protopic může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku folikulitidy a herpetické virové infekce (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce) (viz bod 4.8). Pokud pacient trpí takovouto infekcí, je třeba zvážit rizika a prospěšnost léčby přípravkem Protopic.

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

Mast se nesmí dostat do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a opláchnout vodou.

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

Jako po užívání každého léku k místní aplikaci by si pacienti po aplikaci měli umýt ruce, pokud ovšem postižené oblasti nejsou přímo na nich.

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie sledující lokální lékové interakce nebyly s mastí obsahující takrolimus provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Není tedy žádná možnost perkutánních interakcí, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po místní aplikaci mastí obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (méně než 1,0 ng/ml), a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakce nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současné systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, itraconazol, ketokonazol a diltiazem) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým anebo s erythrodermickým onemocněním.

##### *Pediatrická populace*

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Fertilita

O fertilitě nejsou k dispozici žádné údaje.

##### Těhotenství

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

Přípravek Protopic mast by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

#### Kojení

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání takrolimu se tento vylučoval do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémové hladiny takrolimu po aplikaci masti jsou v organizmu nízké, kojení v průběhu léčby mastí Protopic se nedoporučuje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích -přibližně 50% pacientů vykazuje určitý druh nežádoucího podráždění kůže v místě aplikace léku. Pocity pálení, pruritus a erytém byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu prvního týdne léčby. Zvýšená citlivost kůže a pocity mravenčení patřily rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Nesnášenlivost alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla běžná.

U pacientů může být zvýšené riziko vzniku folikulitidy, akné a herpetické virové infekce.

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Nejsou známy (nelze určit z dostupných údajů)
Infekce a infestace		Lokální infekce kůže bez ohledu na specifickou etiologii, mimo jiné: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, herpetická virová infekce, Kaposiho varicelliformní erupce*		Herpetická infekce oka*
Poruchy metabolismu a výživy		Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění pokožky po požití alkoholických nápojů)		
Poruchy nervového systému		Parestézie a dysestézie (zvýšená citlivost, pocit pálení)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus	Akné*	Rosacea (růžovka)* Lentigo*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení, svědění v místě aplikace	Pocit tepla v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, parestézie v místě aplikace, vyrážka v místě		Edém v místě aplikace*

		aplikace		
Vyšetření				Zvýšená hladina přípravku* (viz bod 4.4)

\* Nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování

#### Post-marketingové zkušenosti

U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních (tj. kožní lymfom z T-buněk) a jiných druhů lymfomů, a rakoviny kůže (viz bod 4.4).

#### Udržovací léčba

Ve studii hodnotící udržovací léčbu (podávání 2 x týdně) u dospělých a dětí se středně závažnou až těžkou atopickou dermatitidou byly s frekvencí větší než v kontrolní skupině zaznamenány tyto nežádoucí účinky: impetigo v místě aplikace (7,7% u dětí) a infekce v místě aplikace (6,4% u dětí a 6,3% u dospělých).

#### *Pediatrická populace*

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je podobná jako četnost, typ a závažnost hlášené u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### **4.9 Předávkování**

Předávkování jako důsledek lokální aplikace je nepravděpodobné. Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpurná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a kontrolu klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná dermatologika, ATC kód: D11AH01

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

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

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

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce vzniklé při experimentální a spontánní dermatitidě, které se podobají atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus mast nesnižovala u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

U pacientů s atopickou dermatitidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby mastí obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich

hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí mast obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

V 6 měsíční multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studii byla podávána 0,1% mast s takrolinem dvakrát denně dospělým s mírnou až silnou atopickou dermatitidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla odpověď 3 měsíců definována jako skupina pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Rychlost odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% mastí s takrolimem (71,6%) byla signifikantně vyšší než ta u skupiny, které byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabulka 1). Odpověď po šesti měsících byla srovnatelná s tříměsíčními výsledky.

Tabulka 1 Účinnost ve 3. měsíci

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

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

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení pokožky, herpes simplex, intolerance na alkohol (zrudnutí obličeje, nebo citlivost pokožky po požití alkoholu), pálení pokožky, hyperastézie, akné a fungální dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních znaků u léčených skupin.

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

Tabulka 2 Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Median mEASI jako procentuální vyjádření výchozí střední hodnoty AUC (primární cílový parametr)§	64,0%	44,8%	39,8%

Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	15,7%	38,5%	48,4%
------------------------------------------------------	-------	-------	-------

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené hydrokortizonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené mastí s takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

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

Tabulka 3 Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% dvakrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% jedenkrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% dvakrát denně (N=210)
Median mEASI procentuální snížení (primární cílový parametr)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení u EASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně ( $p < 0,001$  pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla efektivnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené mastí s hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Ve čtvrté klinické studii, bylo přibližně 800 pacientů (věku  $\geq 2$  let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn od základny EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla působil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových úsecích. Během klinické studie nebyla evidence ztráty účinku. Celkový výskyt nežádoucích příhod se snižoval v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jsou hlášeny tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody s chřipkovými příznaky (nachlazení, rýma, chřipka s infekcí horních cest dýchacích apod.), pruritus a pálením pokožky. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

Účinnost a bezpečnost masti s takrolimem v udržovací léčbě mírné až závažné atopické dermatitidy byla hodnocena u 524 pacientů ve dvou multicentrických klinických studiích fáze III s podobným designem. Jedna studie probíhala u dospělých pacientů ( $\geq 16$  let) a druhá u pediatrických pacientů (2 – 15 let). V obou studiích vstoupili pacienti s aktivní formou choroby do otevřené fáze hodnocení v délce maximálně 6 týdnů, během které byla postižená místa léčena mastí s takrolimem dvakrát denně, dokud pacienti nedosáhli zlepšení podle předdefinované škály (IGA [Investigator's Global Assessment] skóre  $\leq 2$ , tj. vymizení úplné, vymizení téměř úplné nebo mírná forma). Potom pacienti

pokračovali dvojitě zaslepenou fází v délce až 12 měsíců, během které byla choroba kontrolována (disease control period – DCP). Pacienti byly randomizováni a dostávali buď mast s takrolimem (0,1% dospělí; 0,03% děti) nebo vehikulum jedenkrát denně dvakrát v týdnu v pondělí a ve čtvrtek. Pokud se objevila exacerbace choroby, pacienti byli opět léčeni v otevřené fázi mastí s takrolimem dvakrát denně po dobu maximálně 6 týdnů, dokud se IGA skóre nevrátilo na  $\leq 2$ .

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

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

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

DE (disease exacerbation): exacerbace onemocnění

$p < 0,001$  ve prospěch takrolimu masti 0,1% (dospělí) a 0,03% (děti) pro primární a hlavní sekundární cílové parametry

Byla provedena sedmiměsíční, dvojitě zaslepená, paralelní, randomizovaná studie na pediatrických pacientech (2-11 let) se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou. V jednom rameni byl pacientům aplikován přípravek Protopic 0,03% mast (n=121) nejprve dvakrát denně po dobu 3 týdnů a pak jedenkrát denně až do vymizení léze. Ve srovnávacím rameni byl pacientům aplikován 1% hydrokortizon acetát mast (HA) na hlavu a krk a 0,1% hydrokortizon butyrát mast na trup

a končetiny (n=111) nejprve dvakrát denně po dobu 2 týdnů a pak HA dvakrát denně na všechny postižené oblasti. V průběhu tohoto období byla u všech pacientů a kontrolních subjektů (n=44) provedena primární imunizace a přeočkování konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis*, sérotyp C.

Primárním cílovým parametrem této studie byla míra odpovědi na vakcinaci, definovaná jako procentuální podíl pacientů s titrem sérových baktericidních protilátek (SBA)  $\geq 8$  při návštěvě v týdnu 5. Analýza míry odpovědi v týdnu 5 vykazala ekvivalenci mezi léčenými skupinami (hydrokortizon 98,3%, takrolimus mast 95,4%; ve věku 7-11 let: 100% v obou ramenech). Výsledky v kontrolní skupině byly obdobné.

Primární odpověď na vakcinaci nebyla ovlivněna.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpce

Výsledky zjištěné u zdravých jedinců po jednorázové i opakované místní aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná.

Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03 - 0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace nižší než 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly pouze přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i množství takrolimu v organismu. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokálního vstřebávání se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž byla mastí s takrolimem ošetřována průměrně polovina povrchu těla, byla systémová expozice takrolimu (t.j. AUC) z masti Protopic přibližně 30 x nižší, než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze ještě zjistit systémové účinky není známa.

U pacientů léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla zjištěna kumulace takrolimu v organismu.

### Distribuce

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

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže, jeho difúze do krevního oběhu je minimální.

### Metabolismus

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

### Eliminace

Pokud byl takrolimus podán intravenózně, měl nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u osob se závažným zhoršením jaterní funkce, popřípadě tehdy, když pacient současně dostává léky, které jsou význačnými inhibitory CYP3A4.

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

### *Pediatrická populace*

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Toxicita opakované aplikace a lokální tolerance

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

#### Mutagenita

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

#### Kancerogenita

Systémové studie kancerogenity u myší (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily kancerogenní potenciál takrolimu.

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

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši chronicky potírány mastí obsahující takrolimus a ozařovány ultrafialovým světlem. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby vývoje kožních nádorů (skvamocelulárních karcinomů) a zvýšení počtu těchto nádorů. Není jasné, zda toto působení takrolimu je následkem systémové imunoprese, anebo lokálního vlivu. Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunopresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

#### Reprodukční toxicita

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína  
Tekutý parafin  
Propylen-karbonát  
Bílý vosk  
Tvrký parafin

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{DD/MM/RRRR}

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protopic 0,1% mast

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### Léčba vzplanutí

*Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

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

#### Udržovací léčba

Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací (tj. 4 x ročně nebo více), kteří reagovali nejpozději do 6 týdnů na léčbu takrolimem v masti 2 x denně (léze vymizí zcela, téměř nebo přetrvávají pouze v mírné podobě).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

#### Dávkování

#### Léčba vzplanutí

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

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

*Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

Léčba by měla být zahájena nanášením masti Protopic 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se symptomy opět objeví, měla by se léčba mastí Protopic 0,1% dvakrát

denně začít znovu. Pokud to klinický stav dovolí, je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít slabší koncentraci Protopic 0,03% mast.

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

#### *Starší lidé*

Nebyly provedeny žádné speciální studie se staršími lidmi. Klinická zkušenost s podáváním přípravku této skupině pacientů nicméně neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávky.

#### *Pediatrická populace*

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

Podávání přípravku Protopic mast dětem do 2 let se nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

#### Udržovací léčba

Pro udržovací léčbu jsou vhodní pacienti, kteří na podávání takrolimu v masti 2 x denně reagují nejpozději do 6 týdnů (léze vymizí zcela, téměř nebo přetrvávají pouze v mírné podobě).

#### *Dospělí a dospívající (16 let a starší)*

Dospělí pacienti (16 let a starší) by měli užívat Protopic 0,1% mast.

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

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

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

#### *Starší lidé*

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

#### *Pediatrická populace*

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

Podávání přípravku Protopic dětem do 2 let se nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

#### Způsob podání

Protopic mast je třeba nanášet v tenké vrstvě na postižené nebo obvykle postižené oblasti kůže.

Protopic mast může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Mast Protopic by neměla být aplikována v okluzi, protože tato metoda podání nebyla na pacientech studována (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vystavení kůže slunečnímu světlu by mělo být sníženo na minimum. Během aplikace masti Protopic by se pacienti měli vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) (viz bod 5.3). Lékaři by měli seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako je například minimalizace času

stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a chránění kůže vhodným oblečením. Mast Protopic by neměla být aplikována na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní.

Jakoukoli nově vzniklou změnu stávajícího obrazu ekzému v léčené oblasti by měl zkontrolovat lékař.

Používání takrolimové masti se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichtyóza, generalizovaná erythrodermie nebo kožní projevy reakce štěpu proti hostiteli. Tyto kožní choroby mohou zvyšovat systémovou absorpci takrolimu. Perorální užívání takrolimu se k léčbě těchto kožních chorob rovněž nedoporučuje. Během postmarketingového sledování byly u těchto stavů hlášeny případy zvýšené hladiny takrolimu v krvi.

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

Potenciál pro lokální imunosupresi, která by mohla mít za následek infekce anebo kožní malignity, není při dlouhodobé léčbě (tj. trvajících roky) znám (viz bod 5.1). Protopic obsahuje jako léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá celková expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních (tj. kožní lymfom z T-buněk) a jiných typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). Protopic by neměl být podáván pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

U pacientů s atopickou dermatitis léčených přípravkem Protopic nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu.

Při klinických zkouškách byla ve výjimečných případech (0,8%) pozorována lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby), a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Pacienti po transplantaci, kteří jsou léčeni imunosupresivou (např. takrolimus systémově), mají zvýšené riziko vzniku lymfomu; proto by pacienti, kteří jsou léčeni mastí Protopic a u nichž dojde k lymfadenopatii, měli být sledováni, abychom se ujistili, že lymfadenopatie vymizela. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie by měla být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Protopic.

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

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

Mast se nesmí dostat do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a opláchnout vodou.

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

Jako po užívání každého léku k místní aplikaci by si pacienti po aplikaci měli umýt ruce, pokud ovšem postižené oblasti nejsou přímo na nich.

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie sledující lokální lékové interakce nebyly s mastí obsahující takrolimus provedeny.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Není tedy žádná možnost perkutánních interakcí, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po místní aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká (méně než 1,0 ng/ml), a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakce nemůže být vyloučena, a proto by mělo být současné systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, itraconazol, ketokonazol a diltiazem) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým anebo s erytdermickým onemocněním.

##### *Pediatrická populace*

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Fertilita

O fertilitě nejsou k dispozici žádné údaje.

##### Těhotenství

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

Přípravek Protopic mast by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání takrolimu se tento vylučoval do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémové hladiny takrolimu po aplikaci masti jsou v organizmu nízké, kojení v průběhu léčby mastí Protopic se nedoporučuje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích -přibližně 50% pacientů vykazuje určitý druh nežádoucího podráždění kůže v místě aplikace léku. Pocity pálení, pruritus a erytém byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu prvního týdne léčby. Zvýšená citlivost kůže a pocity

mravenčení patřily rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Nesnášenlivost alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla běžná.

U pacientů může být zvýšené riziko vzniku folikulitidy, akné a herpetické virové infekce.

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

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nejsou známy (nelze určit z dostupných údajů)</b>
Infekce a infestace		Lokální infekce kůže bez ohledu na specifickou etiologii, mimo jiné: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, herpetická virová infekce, Kaposiho varicelliformní erupce*		Herpetická infekce oka*
Poruchy metabolismu a výživy		Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění pokožky po požití alkoholických nápojů)		
Poruchy nervového systému		Parestézie a dysestézie (zvýšená citlivost, pocit pálení)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus	Akné*	Rosacea (růžovka)* Lentigo *
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení, svědění v místě aplikace	Pocit tepla v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, parestézie v místě aplikace, vyrážka v místě aplikace		Edém v místě aplikace*
Vyšetření				Zvýšená hladina přípravku* (viz bod 4.4)

\* Nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování

#### Post-marketingové zkušenosti

U pacientů používajících takrolimus v masti byly hlášeny případy malignit, včetně kožních (tj. kožní lymfom z T-buněk) a jiných druhů lymfomů, a rakoviny kůže (viz bod 4.4).

#### Udržovací léčba

Ve studii hodnotící udržovací léčbu (podávání 2 x týdně) u dospělých a dětí se středně závažnou až těžkou atopickou dermatitidou byly s frekvencí větší než v kontrolní skupině zaznamenány tyto nežádoucí účinky: impetigo v místě aplikace (7,7% u dětí) a infekce v místě aplikace (6,4% u dětí a 6,3% u dospělých).

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### 4.9 Předávkování

Předávkování jako důsledek lokální aplikace je nepravděpodobné. Pokud je mast spolknuta, doporučují se obecná podpurná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a kontrolu klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná dermatologika, ATC kód: D11AH01

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

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

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

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce vzniklé při experimentální a spontánní dermatitidě, které se podobají atopické dermatitidě u člověka. Takrolimus mast nesnižovala u zvířat tloušťku kůže a nevyvolávala atrofii kůže.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

V 6 měsíční multicentrické dvojitě zaslepené randomizované studii byla podávána 0,1% mast s takrolinem dvakrát denně dospělým s mírnou až silnou atopickou dermatitidou a porovnána s topickým kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortizon butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortizon acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla odpověď 3 měsíců definována jako skupina pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Rychlost odpovědi u skupiny, která byla léčena 0,1% mastí s takrolimem (71,6%) byla signifikantně vyšší než ta u skupiny, které byla léčena topickými kortikosteroidy (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabulka 1). Odpověď po šesti měsících byla srovnatelná s tříměsíčními výsledky.

Tabulka 1 Účinnost ve 3. měsíci

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

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

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích příhod byl podobný u obou léčených skupin. Pálení pokožky, herpes simplex, intolerance na alkohol (zrudnutí obličeje, nebo citlivost pokožky po požití alkoholu), pálení pokožky, hyperastézie, akné a fungální dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních znaků u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti od 2 do 15 let s mírnou až silnou atopickou dermatidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů 0,03% mastí s takrolimem, 0,1% mastí s takrolimem nebo 1% mastí s hydrokortizon acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky multicentrické dvojité zaslepené randomizované studie ukázaly, že masti s 0,03% a 0,1% takrolimu jsou signifikantně účinnější ( $p < 0,001$  u obou koncentrací) než 1% mast s hydrokortizon acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2 Účinnost ve 3. týdnu

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

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené hydrokortizonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené mastí s takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Účelem třetí multicentrické dvojité zaslepené randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně u dětí s mírnou až silnou atopickou dermatidou. Délka léčby byla tři týdny.

Tabulka 3 Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortizon acetát 1% dvakrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% jedenkrát denně (N=207)	Mast s takrolimem 0,03% dvakrát denně (N=210)
Median mEASI procentuální snížení (primární cílový parametr)§	47,2%	70,0%	78,7%
Zlepšení ≥ 90% v globálním lékařském hodnocení	13,6%	27,8%	36,7%

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení u EASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo po podání 0,03% masti s takrolimem aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortizon acetátem dvakrát denně ( $p < 0,001$  pro obě masti). Léčba 0,03% masti s takrolimem dvakrát denně byla efektivnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt pálení pokožky byl vyšší u skupiny léčené mastí s takrolimem než u skupiny léčené mastí s hydrokortizonem. Během klinické studie nebyly žádné klinické relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních příznaků u obou léčených skupin.

Ve čtvrté klinické studii, bylo přibližně 800 pacientů (věku  $\geq 2$  let), kteří dostávali 0,1% mast s takrolimem střídavě nebo kontinuálně v otevřené, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn od základny EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla působil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových úsecích. Během klinické studie nebyla evidence ztráty účinku. Celkový výskyt nežádoucích příhod se snižoval v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jsou hlášeny tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí příhody s chřipkovými příznaky (nachlazení, rýma, chřipka s infekcí horních cest dýchacích apod.), pruritus a pálením pokožky. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

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

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

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

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

DE (disease exacerbation): exacerbace onemocnění

$p < 0,001$  ve prospěch takrolimu masti 0,1% (dospělí) a 0,03% (děti) pro primární a hlavní sekundární cílové parametry

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

Primárním cílovým parametrem této studie byla míra odpovědi na vakcinaci, definovaná jako procentuální podíl pacientů s titrem sérových baktericidních protilátek (SBA)  $\geq 8$  při návštěvě v týdnu 5. Analýza míry odpovědi v týdnu 5 vykazovala ekvivalenci mezi léčenými skupinami (hydrokortizon 98,3%, takrolimus mast 95,4%; ve věku 7-11 let: 100% v obou ramenech). Výsledky v kontrolní skupině byly obdobné.

Primární odpověď na vakcinaci nebyla ovlivněna.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpce

Výsledky zjištěné u zdravých jedinců po jednorázové i opakované místní aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná.

Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,03 - 0,1%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,03%) měla krevní koncentrace nižší než 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly pouze přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i množství takrolimu v organismu. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokálního vstřebávání se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž byla mastí s takrolimem ošetřována průměrně polovina povrchu těla, byla systémová expozice takrolimu (t.j. AUC) z masti Protopic přibližně 30 x nižší, než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze ještě zjistit systémové účinky není známa.

U pacientů léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla zjištěna kumulace takrolimu v organismu.

### Distribuce

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

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže, jeho difúze do krevního oběhu je minimální.

### Metabolismus

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

### Eliminace

Pokud byl takrolimus podán intravenózně, měl nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu by mohla být snížena u osob se závažným zhoršením jaterní funkce, popřípadě tehdy, když pacient současně dostává léky, které jsou význačnými inhibitory CYP3A4.

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

### *Pediatrická populace*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Toxicita opakované aplikace a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo masťového vehikula potkanům, králíkům a trpasličím prasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytémem, edémem a papulami. Dlouhodobé místní nanášení takrolimu vedlo u potkanů k systémové toxicitě včetně poruch ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic trpasličích prasat byl o něco nižší přírůstek na váze jedinou pozorovanou systémovou změnou při vysokých koncentracích mastí (3%). Ukázalo se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu. Pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

### Mutagenita

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

### Kancerogenita

Systémové studie kancerogenity u myší (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily kancerogenní potenciál takrolimu.

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

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši chronicky potírány mastí obsahující takrolimus a ozařovány ultrafialovým světlem. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby vývoje kožních nádorů (skvamocelulárních karcinomů) a zvýšení počtu těchto nádorů. Není jasné, zda toto působení takrolimu je následkem systémové imunosuprese, anebo lokálního vlivu. Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

### Reprodukční toxicita

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Bílá vazelína  
Tekutý parafin  
Propylen-karbonát  
Bílý vosk  
Tvrký parafin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikost balení: 10 g, 30 g a 60 g. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{DD/MM/RRRR}

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- ***Plán řízení rizik (RMP)***

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Protopic 0,03% Mast  
Tacrolimusum monohydricum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

bílá vazelína, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk, tvrdý parafín,.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Mast

10 g  
30 g  
60 g

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Protopic 0.03%

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PROTOPIC 0,03% MAST (10 g TUBY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Protopic 0,03% Mast  
Tacrolimusum monohydricum  
Kožní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 g

**6. JINÉ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

EU/1/02/201/005

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**PROTOPIC 0,03% MAST (30 g, 60 g TUBY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Protopic 0,03% Mast  
Tacrolimusum monohydricum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

bílá vazelína, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk, tvrdý parafín,.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Mast

30 g

60 g

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Protopic 0,1% Mast  
Tacrolimusum monohydricum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Mast

10 g  
30 g  
60 g

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Protopic 0.1%

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PROTOPIC 0,1% MAST (10 g TUBY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Protopic 0,1% Mast  
Tacrolimusum monohydricum  
Kožní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 g

**6. JINÉ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

EU/1/02/201/006

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**PROTOPIC 0,1% MAST (30 g, 60 g TUBY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Protopic 0,1% Mast  
Tacrolimusum monohydricum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

bílá vazelína, tvrdý parafín, tekutý parafín, propylenkarbonát, bílý vosk.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Mast

30 g

60 g

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### **Protopic 0,03% mast** Tacrolimusum monohydricum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je Protopic a k čemu se používá**

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

Protopic 0,03% mast se používá k léčbě středně závažných až těžkých atopických dermatitid (ekzémů) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikoidy, dostatečně nepomáhá, anebo kteří ji nesnášejí, a u dětí ve věku 2 let a starších, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální kortikoidy, dostatečně nepomohla.

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat**

##### **Nepoužívejte Protopic**

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku masti Protopic nebo na makrolidová antibiotika (např. azitromycin, klaritromycin anebo erytromycin).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku se poradte se svým lékařem, pokud:

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

- máte **dědičné onemocnění kožní bariéry** jako například Nethertonův syndrom, lamelární ichtyózu (rozsáhlé šupinatění kůže v důsledku ztlustění její svrchní vrstvy) anebo trpíte **erythrodermií postihující celou kůži** (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže).
  - trpíte kožními projevy reakce štetu proti hostiteli (imunitní kožní reakce, která je častou komplikací u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně).
  - máte **zduřelé mízní uzliny** při zahájení léčby. Pokud dojde ke zduření mízních uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopic, poraďte se se svým lékařem.
  - máte **infikovaná ložiska**. Nenanášejte mast na infikovaná ložiska.
  - pokud si všimnete jakékoli **změny ve vzhledu kůže**, informujte o tom, prosím, svého lékaře.
- Bezpečnost při dlouhodobém používání přípravku Protopic není známa. U velmi malého počtu pacientů, kteří používali Protopic mast se vyskytly malignity (zhoubné nádory) (např. kožní nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopic nicméně prokázána nebyla.
  - Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (solárium). Pokud jste po nanesení masti Protopic venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám může navrhnout další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsanu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopic, protože není vhodné používat tyto dvě léčby současně.
  - Pokud vám lékař doporučí používat Protopic dvakrát týdně k udržení atopické dermatitidy v klidovém stavu, měl by pak váš zdravotní stav kontrolovat nejméně jednou za 12 měsíců, a to i v případě, že onemocnění bude v klidu. U dětí by měla být udržovací léčba po 12 měsících přerušena, aby bylo možno posoudit, zda je v ní stále třeba pokračovat.

#### Děti:

- Protopic mast **není schválen pro podávání dětem mladším 2 let**. Neměl by se tedy v této věkové skupině používat. Poraďte se, prosím, se svým lékařem.
- Vliv léčby přípravkem Protopic na vyvíjející se imunitní systém dětí, zvláště mladších, nebyl dosud stanoven.

#### **Další léčivé přípravky, kosmetické přípravky a Protopic**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Současně s léčbou přípravkem Protopic lze používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopic.

Použití přípravku Protopic současně s jinými přípravky nanesenými na kůži anebo v průběhu užívání kortikosteroidů k vnitřnímu užití (např. kortizonu), popř. léků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

#### **Protopic s alkoholem**

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

#### **Těhotenství a kojení**

Nepoužívejte Protopic v průběhu těhotenství nebo období kojení.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **3. Jak se Protopic používá**

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

- Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopic v tenké vrstvě.

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

#### Děti (2 roky a starší)

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

#### Dospělí (16 let a starší)

Protopic mast se vyrábí ve dvou koncentracích (Protopic 0,03% a Protopic 0,1% mast) pro dospělé pacienty (16 let a starší). Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší.

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

Na každou postiženou oblast kůže nanášejte Protopic tak dlouho, až ekzém vymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě. V případě, že příznaky atopické dermatitidy zcela nebo téměř vymizí, může vám lékař doporučit užívání masti Protopic dvakrát týdně (Protopic 0,03% dětem a Protopic 0,1% dospělým). Protopic mast se pak nanáší jednou denně dvakrát v týdnu (např. v pondělí a ve čtvrtek) na okrsky kůže obvykle postižené atopickou dermatitidou. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly uběhnout 2 – 3 dny bez léčby přípravkem Protopic.

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

#### **Jestliže jste náhodně spolkli trochu masti**

V takovém případě se co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopic**

Jestliže jste nanesli Protopic v normální době, učiňte tak hned jakmile si to uvědomíte, a dál pokračujte obvyklým způsobem.

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

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- pocit pálení a svědění

Tyto symptomy jsou obvykle slabé až mírné a obvykle vymizí do jednoho týdne užívání přípravku Protopic.

Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 osob):

- zčervenání
- pocit horka

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

Méně časté (mohou se vyskytnout u méně než 1 ze 100 osob):

- akné

Po léčbě s podáváním 2 x týdně byly u dětí a dospělých hlášeny infekce v místě aplikace. U dětí bylo hlášeno impetigo (povrchové bakteriální infekce kůže), obvykle vedoucí ke vzniku puchýřů a vředů.

Během post-marketingového sledování byla hlášena rosacea (zčervenání tváře), rosacei podobný zánět kůže, pigmentové skvrny (výskyt plochých, hnědých skvrn na kůži), otok v místě aplikace a herpetické infekce oka.

Po dobu, kdy je Protopic mast dostupný na trhu, se u velmi malého počtu lidí vyskytly malignity (např. lymfomy, včetně kožních lymfomů, a jiné kožní nádory). Souvislost s léčbou mastí Protopic nicméně nebyla na základě dostupných informací ani potvrzena ani vyvrácena.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak Protopic uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Protopic nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Protopic obsahuje**

- Léčivou látkou je tacrolimus monohydricum. Jeden gram Protopic 0,03% masti obsahuje 0,3 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Pomocnými látkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylen-karbonát, bílý vosk a tvrdý parafin.

### **Jak Protopic vypadá a co obsahuje toto balení**

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

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V.,  
Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko.

**Výrobce:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irsko.

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

**België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Lietuva**

Astellas Pharma a/s  
Danija  
Tel. +45 43 430355

**България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: +359 2 862 53 72

**Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Malta**

Astellas Pharma Europe B.V.  
L-Olanda  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)89 454401

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Eesti**

Astellas Pharma Europe a/s  
Taani  
Tel: +45 43 430355

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 6676 4600

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 8772668

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: +34 91 4952700

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
Tel.: +48 225451 111

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tél: +38516700102

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Astellas Pharma a/s  
Dänija  
Tel: +45 43 430355

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 14011 400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: +44 (0) 203 379 8700

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

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

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Protopic 0,1% mast

Tacrolimusum monohydricum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je Protopic a k čemu se používá**

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

Protopic 0,1% mast se používá k léčbě středně závažných až těžkých atopických dermatitid (ekzémů) u těch dospělých, kterým obvyklá léčba, jako jsou lokální (místní) kortikoidy, nepomáhá, anebo kteří ji nesnášejí.

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Protopic používat**

##### **Nepoužívejte Protopic**

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku masti Protopic nebo na makrolidová antibiotika (např. azitromycin, klaritromycin anebo erytromycin).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku se poradte se svým lékařem, pokud:

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

- máte **dědičné onemocnění kožní bariéry** jako například Nethertonův syndrom, lamelární ichtyózu (rozsáhlé šupinatění kůže v důsledku ztlustění její svrchní vrstvy) anebo trpíte **erythrodermií postihující celou kůži** (zánětlivé zčervenání a šupinatění celé kůže).
  - trpíte kožními projevy reakce štetu proti hostiteli (imunitní kožní reakce, která je častou komplikací u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně).
  - máte **zduřelé mízní uzliny** při zahájení léčby. Pokud dojde ke zduření mízních uzlin v průběhu léčby přípravkem Protopic, poraďte se se svým lékařem.
  - máte **infikovaná ložiska**. Nenanášejte mast na infikovaná ložiska.
  - pokud si všimnete jakékoli **změny ve vzhledu kůže**, informujte o tom, prosím, svého lékaře.
- Bezpečnost při dlouhodobém používání přípravku Protopic není známa. U velmi malého počtu pacientů, kteří používali Protopic mast se vyskytly malignity (zhoubné nádory) (např. kožní nebo lymfomy). Souvislost s léčbou mastí Protopic nicméně prokázána nebyla.
  - Vyhněte se dlouhodobému vystavování kůže slunečnímu světlu, a to i umělému (solárium). Pokud jste po nanesení masti Protopic venku, chraňte se před sluncem a noste volný oděv, který zabraňuje přístupu slunečních paprsků. Váš lékař Vám může navrhnout další vhodné metody ochrany před slunečním zářením. Pokud máte předepsanu léčbu světlem, informujte svého lékaře, že používáte Protopic, protože není vhodné používat tyto dvě léčby současně.
  - Pokud vám lékař doporučí používat Protopic dvakrát týdně k udržení atopické dermatitidy v klidovém stavu, měl by pak váš zdravotní stav kontrolovat nejméně jednou za 12 měsíců, a to i v případě, že onemocnění bude v klidu. U dětí by měla být udržovací léčba po 12 měsících přerušena, aby bylo možno posoudit, zda je v ní stále třeba pokračovat.

#### **Děti:**

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

#### **Dalšíléčivé přípravky, kosmetické přípravky a Protopic**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Současně s léčbou přípravkem Protopic lze používat zvlhčující krémy a pleťové vody, tyto přípravky by však neměly být použity dříve, než dvě hodiny po nanesení přípravku Protopic.

Použití přípravku Protopic současně s jinými přípravky nanesenými na kůži anebo v průběhu užívání kortikosteroidů k vnitřnímu užití (např. kortizonu), popř. léků ovlivňujících imunitní systém nebylo studováno.

#### **Protopic s alkoholem**

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

#### **Těhotenství a kojení**

Nepoužívejte Protopic v průběhu těhotenství nebo období kojení.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **3. Jak se Protopic používá**

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

- Na postižené oblasti kůže nanášejte Protopic v tenké vrstvě.

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

#### Dospělí (16 let a starší)

Protopic mast se vyrábí ve dvou koncentracích (Protopic 0,03% a Protopic 0,1% mast) pro dospělé pacienty (16 let a starší). Váš lékař rozhodne, která z nich je pro Vás nejlepší.

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

Na každou postiženou oblast kůže nanášejte Protopic tak dlouho, až ekzém vymizí. Zlepšení lze obvykle pozorovat do jednoho týdne. Jestliže ke zlepšení nedojde do dvou týdnů, poraďte se se svým lékařem o jiné možné léčbě. V případě, že příznaky atopické dermatitidy zcela nebo téměř vymizí, může vám lékař doporučit užívání masti Protopic 0,1% dvakrát týdně. Protopic 0,1% mast se pak nanáší jednou denně dvakrát v týdnu (např. v pondělí a ve čtvrtek) na okrsy kůže obvykle postižené atopickou dermatitidou. Mezi jednotlivými aplikacemi by měly uběhnout 2 – 3 dny bez léčby přípravkem Protopic.

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

#### **Jestliže jste náhodně spolkli trochu masti**

V takovém případě se co nejdříve poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Nesnažte se vyvolat zvracení.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Protopic**

Jestliže jste nenanesli Protopic v normální době, učiňte tak hned jakmile si to uvědomíte, a dál pokračujte obvyklým způsobem.

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Velmi časté ( mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- pocit pálení a svědění

Tyto symptomy jsou obvykle slabé až mírné a obvykle vymizí do jednoho týdne užívání přípravku Protopic.

Časté ( mohou se vyskytnout u 1 z 10 osob):

- zčervenání
- pocit horka
- bolest
- zvýšená citlivost pokožky (zejména na horko a chlad)
- mravenčení v kůži
- vyrážka

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

Méně časté ( mohou se vyskytnout u méně než 1 ze 100 osob):

- akné

Po léčbě s podáváním 2 x týdně byly u dospělých hlášeny infekce v místě aplikace.

Během post-marketingového sledování byla hlášena rosacea (zčervenání tváře), rosacei podobný zánět kůže, pigmentové skvrny (výskyt plochých, hnědých skvrn na kůži), otok v místě aplikace a herpetické infekce oka.

Po dobu, kdy je Protopic mast dostupný na trhu, se u velmi malého počtu lidí vyskytly malignity (např. lymfomy, včetně kožních lymfomů, a jiné kožní nádory). Souvislost s léčbou mastí Protopic nicméně nebyla na základě dostupných informací ani potvrzena ani vyvrácena.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak Protopic uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Protopic nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Protopic obsahuje**

- Léčivou látkou je tacrolimus monohydricum. Jeden gram Protopic 0,1% masti obsahuje 1,0 mg takrolimu (jako takrolimus monohydrát).
- Pomocnými látkami jsou bílá vazelína, tekutý parafin, propylen-karbonát, bílý vosk a tvrdý parafin.

### **Jak Protopic vypadá a co obsahuje toto balení**

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

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko.

**Výrobce:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irsko.

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

**België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Lietuva**

Astellas Pharma a/s  
Danija  
Tel. +45 43 430355

**България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: +359 2 862 53 72

**Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Malta**

Astellas Pharma Europe B.V.  
L-Olanda  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)89 454401

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Eesti**

Astellas Pharma a/s  
Taani  
Tel: +45 43 430355

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 6676 4600

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 8772668

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: +34 91 4952700

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
Tel.: +48 225451 111

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tél: +38516700102

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 14011 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Astellas Pharma a/s  
Dänija  
Tel: +45 43 430355

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: +44 (0) 203 379 8700

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské gentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Příloha IV**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC, týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) takrolimu (topické podání), dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

V průběhu období, za které se předkládá tato zpráva, byla zveřejněna studie zkoumající dlouhodobou bezpečnost topických inhibitorů kalcineurinu při léčbě pacientů s atopickou blefarokonjunktivitidou. Ve studii byla hlášena infekce oka virem herpes simplex u osmnácti pacientů. Tato hlášení jsou nová, přidaná k případům již, uvedených v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci spolu se známým bezpečnostním profilem topického takrolimu. Na základě vyhodnocení informací z předcházejících signálů a s přihlédnutím ke známému bezpečnostnímu profilu takrolimu, je tato studie považována za další důkaz vztahu mezi herpetickou infekcí oka a topickou léčbou takrolimem, zvláště pokud se aplikuje v blízkosti očí. Vzhledem k výše uvedenému má být oční herpetická infekce zahrnuta jako nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“ v údajích o přípravku Protopic.

Proto, s ohledem na dostupná data týkající se přípravku Protopic, výbor PRAC považuje změnu v údajích o přípravku za opodstatněnou.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

## **Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se takrolimu (topické podání) zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího takrolimus (topické podání) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.