

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,03% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Protopic 0,03% unguento contiene 0,3 mg di tacrolimus come tacrolimus monoidrato (0,03%).

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

Unguento bianco tendente leggermente al giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali. Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini (dai 2 anni di età in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Protopic deve essere prescritto da medici con esperienza nel trattamento della dermatite atopica.

Applicare un sottile strato di Protopic unguento sulle zone affette della cute. Protopic unguento può essere applicato su tutte le parti del corpo, compresi il viso, il collo e le zone soggette a flessione, ad eccezione delle membrane mucose. Non è consigliabile l'applicazione di Protopic unguento con bendaggi occlusivi (vedere 4.4).

Trattare con Protopic ogni area affetta della cute, fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento. Generalmente, si osservano miglioramenti entro la prima settimana dall'inizio del trattamento. Se non si dovessero riscontrare miglioramenti visibili dopo due settimane, si devono prendere in considerazione altri tipi di trattamento. Protopic può essere usato per un trattamento a breve termine e per un trattamento a lungo termine intermittente.

Uso nei bambini (dai 2 anni di età in poi)

Il trattamento deve iniziare due volte al giorno per tre settimane. Successivamente la frequenza delle applicazioni deve essere ridotta ad una volta al giorno fino alla scomparsa della lesione (vedere 4.4).

Uso negli adulti (dai 16 anni di età in poi)

Protopic è disponibile in due dosaggi, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento. Il trattamento deve iniziare con Protopic 0,1% due volte al giorno e deve continuare fino alla scomparsa della lesione. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo permettono, deve essere fatto un tentativo di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopic 0,03%.

Uso negli anziani (oltre i 65 anni)

Non sono stati condotti studi specifici sull'anziano. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile per questa fascia di pazienti non ha indicato la necessità di modificare il dosaggio.

Poiché gli studi clinici di efficacia prevedevano una repentina interruzione del trattamento, non sono disponibili informazioni se la graduale riduzione del dosaggio riduca l'incidenza di recidive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai macrolidi in generale, a tacrolimus, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'effetto del trattamento con Protopic unguento nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito e questo deve essere considerato quando viene prescritto a questa fascia d'età (vedere 4.1).

L'uso di Protopic unguento non è stato valutato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Durante l'uso di Protopic unguento, si consiglia di ridurre l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e di evitare l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium, la terapia con UVB o UVA in combinazione con psoraleni (PUVA) (vedere 5.3). Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopic unguento. L'utilizzo contemporaneo di altri preparati per uso topico non è stato studiato. Non ci sono esperienze sull'uso concomitante di steroidi sistemici o di agenti immunosoppressivi.

Protopic unguento non è stato valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento di dermatiti atopiche infette. Prima di iniziare il trattamento con Protopic unguento, le zone infette devono essere trattate. Pazienti con dermatite atopica sono predisposti a infezioni superficiali della cute. Il trattamento con Protopic può essere associato con un aumento del rischio di infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi). In presenza di queste infezioni, deve essere valutato il rapporto tra rischio e beneficio associato con l'uso di Protopic.

Oltre i 4 anni di trattamento è sconosciuto il potenziale di immunosoppressione locale (risultante in infezioni o tumori cutanei) (vedere 5.1).

Le linfadenopatie riportate negli studi clinici erano poco comuni (0,8%). La maggior parte di questi casi erano correlati ad infezioni (cute, tratto respiratorio, denti) e si erano risolti con un'appropriata terapia antibiotica. Pazienti trapiantati trattati con una terapia immunosoppressiva (ad esempio tacrolimus sistemico) presentano maggior rischio di sviluppo di linfomi; quindi pazienti che ricevono Protopic e che sviluppano linfadenopatie devono essere controllati per assicurare che le linfadenopatie si risolvano. In casi di linfadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopic.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e con membrane mucose. Se dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona con cura e/oppure sciacquarla con acqua.

Non è stato studiato l'uso di Protopic unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. È sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, si consiglia al paziente di lavarsi le mani dopo l'applicazione, se non si intende trattare le mani stesse.

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato nel fegato e sebbene le concentrazioni ematiche a seguito di terapia topica siano basse, l'unguento deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica (vedere 5.2).

L'uso di Protopic unguento, in pazienti con difetti genetici della barriera epidermica come la sindrome di Netherton non è consigliato a causa di un potenziale aumento permanente dell'assorbimento sistemico di tacrolimus. La sicurezza di Protopic unguento non è stata stabilita in pazienti con eritroderma generalizzato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione di farmaci per uso topico con tacrolimus unguento.

Tacrolimus non viene metabolizzato nella cute umana; ciò indica che non sussistono interazioni percutanee potenziali, che potrebbero interessare il metabolismo dello stesso tacrolimus.

Tacrolimus, quando disponibile per via sistemica, viene metabolizzato dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4). L'esposizione sistemica a seguito dell'applicazione topica dell'unguento di tacrolimus è bassa (< 1,0 ng/ml) ed è improbabile che sia influenzata dall'uso concomitante di sostanze note per essere inibitori di CYP3A4. Tuttavia, la possibilità di interazioni non può essere esclusa e la concomitante somministrazione sistemica di noti inibitori del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, itraconazolo, chetoconazolo e diltiazem) nei pazienti con patologia diffusa e/o malattia eritrodermica deve essere fatta con cautela.

Una potenziale interazione tra vaccinazioni e l'applicazione di Protopic unguento non è stata studiata. A causa del potenziale rischio di fallimento della vaccinazione, quest'ultima deve essere somministrata prima di iniziare il trattamento, o durante un intervallo libero dal trattamento di 14 giorni tra l'ultima applicazione di Protopic e la vaccinazione. In caso di vaccini vivi attenuati, questo periodo deve essere esteso a 28 giorni o deve essere considerato l'uso di vaccini alternativi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di tacrolimus unguento durante la gravidanza non è stato studiato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione sistemica (vedere 5.3).

Protopic unguento non deve essere usato durante la gravidanza.

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, il tacrolimus viene escreto nel latte materno. Anche se dati clinici hanno evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione dell'unguento di tacrolimus è minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo del trattamento con Protopic unguento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Protopic unguento viene applicato topicamente ed è improbabile un suo effetto sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 50% dei pazienti ha riscontrato, quale reazione avversa, un qualche tipo di irritazione cutanea nella zona dell'applicazione. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni, solitamente di gravità da lieve a moderata e con tendenza a risolversi una settimana dall'inizio del trattamento. Un'altra comune reazione avversa di irritazione cutanea è l'eritema. Sono stati anche comunemente osservati, nella zona dell'applicazione, sensazione di calore, dolore, parestesia e esantema. Comune è

l'intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazioni della cute dopo il consumo di bevande alcoliche).

Il rischio di follicoliti, acne e infezioni virali da herpes potrebbe essere maggiore.

Reazioni avverse con sospetta relazione al trattamento sono elencate di seguito e suddivise come classificazione d'organo. Le frequenze sono definite come molto comune (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10) e non comune (> 1/1,000, < 1/100).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: Bruciore al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione
Comune: Calore al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, dolore al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione, parestesia al sito di applicazione, esantema al sito di applicazione

Infezioni e infestazioni

Comune: Infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi)

Cute e annessi

Comune: Follicolite, prurito
Non comune: Acne

Disordini del Sistema nervoso

Comune: Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)

Disordini del Metabolismo e della nutrizione

Comune: Intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nell'applicazione topica è improbabile.

In caso di ingestione, possono essere richieste misure di supporto generiche, fra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico. A causa della natura del veicolo dell'unguento, si sconsigliano l'induzione del vomito e la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri dermatologici, codice ATC: D11AX14

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di tacrolimus nella dermatite atopica non è completamente conosciuto. Mentre sono stati osservati i seguenti meccanismi d'azione, il loro significato clinico nella dermatite atopica non è conosciuto.

Attraverso il suo legame con una immunofilina citoplasmatica specifica (FKBP12), tacrolimus inibisce le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, prevenendo così la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine quali GM-CSF, TNF- α e IFN- γ .

In vitro, nelle cellule del Langerhans isolate dalla cute umana sana, tacrolimus riduce l'attività stimolante verso le cellule T. Tacrolimus ha dimostrato di inibire il rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti cutanei, basofili ed eosinofili.

Negli animali, l'unguento di tacrolimus ha soppresso le reazioni infiammatorie in modelli di dermatite sperimentale e spontanea, simili alla dermatite atopica umana. Tacrolimus unguento non ha ridotto lo spessore cutaneo e non ha causato atrofia cutanea negli animali.

Nei pazienti con dermatite atopica, il miglioramento delle lesioni della cute durante il trattamento con Protopic unguento è associato ad una ridotta espressione dei recettori Fc sulle cellule del Langerhans e ad una riduzione della loro attività iperstimolatoria verso le cellule T. Tacrolimus unguento non ha nessun effetto sulla sintesi del collagene nell'uomo.

Risultati di studi clinici nei pazienti

L'efficacia e la sicurezza di Protopic sono state valutate in più di 13.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei quattro studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento è stato applicato due volte al giorno ad adulti con dermatite atopica da moderata a grave ed è stato confrontato con un trattamento basato su un corticosteroide topico (idrocortisone butirrato 0,1% su tronco e arti, idrocortisone acetato 1% su viso e collo). L'obiettivo primario era il grado di risposta dopo tre mesi, definito come la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento di almeno il 60% nel mEASI (Indice modificato di severità e area dell'eczema) al terzo mese rispetto al basale. Il grado di risposta nel gruppo trattato con tacrolimus 0,1% (71,6%) è stato significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con corticosteroide topico (50,8%; $p < 0,001$; Tabella 1). Il grado di risposta dopo 6 mesi è risultato confrontabile ai risultati ottenuti dopo 3 mesi.

Tabella 1 Efficacia a 3 mesi

| | Trattamento con corticosteroide topico§ (N=485) | Tacrolimus 0,1% (N=487) |
|--|---|-------------------------|
| Grado di risposta pari a un miglioramento $\geq 60\%$ nel mEASI (obiettivo primario)§§ | 50,8% | 71,6% |
| Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico | 28,5% | 47,7% |

§ trattamento con corticosteroide topico = idrocortisone butirrato 0,1% sul tronco e sulle estremità, idrocortisone acetato 1% sul viso e sul collo

§§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. Bruciore della cute, herpes simplex, intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche), sensazione di formicolio, iperestesia, acne e dermatiti fungine si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con tacrolimus. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in entrambi i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

Nel secondo studio, bambini di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica da moderata a grave sono stati trattati, due volte al giorno per tre settimane, con tacrolimus unguento 0,03%, tacrolimus unguento 0,1% o idrocortisone acetato unguento 1%. L'obiettivo primario, nel corso dello studio, era il valore medio dell'AUC (area sotto la curva) come percentuale del punteggio mEASI rispetto alla valutazione basale. I risultati di questo studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato hanno dimostrato che tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, è significativamente più efficace ($p < 0,001$ per entrambi) di idrocortisone acetato unguento 1% (Tabella 2).

Tabella 2 Efficacia alla terza settimana

| | Idrocortisone acetato 1% (N=185) | Tacrolimus 0,03% (N=189) | Tacrolimus 0,1% (N=186) |
|---|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Mediana del mEASI come percentuale dell'AUC media al basale (obiettivo primario)§ | 64,0% | 44,8% | 39,8% |
| Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico | 15,7% | 38,5% | 48,4% |

§ valori più bassi = maggiore miglioramento

L'incidenza del bruciore cutaneo locale è stata più alta nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo in trattamento con idrocortisone. Il prurito è diminuito nel tempo nei gruppi con tacrolimus ma non nel gruppo con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

L'obiettivo del terzo studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato era la valutazione dell'efficacia e sicurezza di tacrolimus unguento 0,03% applicato una o due volte al giorno in confronto all'applicazione due volte al giorno di idrocortisone acetato unguento 1% in bambini con dermatite atopica da moderata a grave. La durata del trattamento era superiore a tre settimane.

Tabella 3 Efficacia alla terza settimana

| | Idrocortisone acetato 1% Due volte al giorno (N=207) | Tacrolimus 0,03% Una volta al giorno (N=207) | Tacrolimus 0,03% Due volte al giorno (N=210) |
|---|--|--|--|
| Mediana dell'mEASI come diminuzione percentuale (obiettivo primario)§ | 47,2% | 70,0% | 78,7% |
| Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico | 13,6% | 27,8% | 36,7% |

§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'obiettivo primario era definito come il decremento percentuale del mEASI dal basale alla fine del trattamento. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato con tacrolimus unguento 0,03% una o due volte al giorno rispetto a idrocortisone acetato unguento due volte al giorno ($p < 0,001$ per entrambi). Il trattamento con tacrolimus unguento 0,03% due volte al giorno è risultato più efficace dell'applicazione una volta al giorno (Tabella 3). L'incidenza di bruciore cutaneo locale è stata superiore nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo trattato con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

Nel quarto studio, in aperto, di lunga durata per la valutazione della sicurezza .approssimativamente 800 pazienti (età ≥ 2 anni) hanno ricevuto tacrolimus unguento per periodi fino a quattro anni, in modo intermittente o continuato, con 300 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno tre anni e 79 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 42 mesi. In base alla variazione rispetto al basale del punteggio EASI e dell'area corporea affetta, i pazienti, indipendentemente dall'età, hanno mostrato un miglioramento della loro dermatite atopica a tutte le rilevazioni temporali successive. Inoltre, non si è evidenziata perdita di efficacia per tutta la durata dello studio clinico. L'incidenza globale degli eventi avversi ha mostrato tendenza a decrescere al progredire dello studio per tutti i pazienti indipendentemente dall'età. I tre più comuni eventi avversi riportati sono stati sintomi simil-influenzali (sindrome da raffreddamento, raffreddore, influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori, ecc.), prurito e bruciore cutaneo. In questo studio di lunga durata non sono stati osservati eventi avversi non riportati in studi di breve durata e/o osservati negli studi precedenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di tacrolimus nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica sono minime e, quando misurabili, transitorie.

Assorbimento

Dati provenienti da volontari sani, indicano che l'esposizione sistemica a tacrolimus, conseguente all'applicazione topica singola o ripetuta di tacrolimus unguento, è scarsa o nulla.

La maggior parte dei pazienti (adulti e bambini) trattati per dermatite atopica con una o più applicazioni di unguento di tacrolimus (0,03 - 0,3%) presentavano concentrazioni ematiche < 1,0 ng/ml. I casi in cui la concentrazione ematica era superiore a 1,0 ng/ml erano di natura transitoria. L'esposizione sistemica aumenta con l'aumentare delle aree trattate. Tuttavia, sia la quantità che la velocità di assorbimento topico di tacrolimus decrescono con la riparazione della cute. Sia negli adulti che nei bambini con una media del 50% di superficie corporea trattata, l'esposizione sistemica (cioè AUC) di tacrolimus da Protopic è approssimativamente 30 volte minore di quella vista con un dosaggio orale immunosoppressivo in pazienti trapiantati di fegato o di rene. La più bassa concentrazione ematica di tacrolimus con la quale l'effetto sistemico può essere osservato è sconosciuta.

Non c'è stata evidenza di accumulo sistemico di tacrolimus in pazienti (adulti e bambini) trattati per lunghi periodi (fino ad un anno) con tacrolimus unguento.

Distribuzione

A causa della bassa esposizione sistemica di tacrolimus unguento, l'elevato legame di tacrolimus (> 98,8%) con le proteine del plasma non è considerato clinicamente rilevante.

A seguito di applicazioni topiche di tacrolimus unguento, tacrolimus è selettivamente rilasciato sulla cute con una minima diffusione nella circolazione sistemica.

Metabolismo

Non è stato rilevato il metabolismo di tacrolimus da parte della cute umana. Tacrolimus disponibile per via sistemica è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

Eliminazione

Nella somministrazione endovenosa, tacrolimus è risultato un farmaco a lenta velocità di eliminazione. La clearance corporea media è circa 2,25 l/h. L'eliminazione epatica di tacrolimus disponibile per via sistemica può essere ridotto nei soggetti con grave insufficienza epatica, o nei soggetti che sono trattati concomitantemente con farmaci che sono potenti inibitori di CYP3A4.

A seguito di ripetute applicazioni locali dell'unguento l'emivita media di tacrolimus è stata stimata essere di 75 ore negli adulti e 65 ore nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità dopo trattamenti ripetuti e tollerabilità locale

L'applicazione topica ripetuta di tacrolimus unguento, oppure del suo veicolo, nei ratti, conigli e porcellini nani è risultata essere associata a lievi variazioni della cute, quali eritema, edema e papule. Nei ratti il trattamento topico di lunga durata con tacrolimus ha portato ad uno stato di tossicità sistemica, che ha comportato alterazioni a carico di reni, pancreas, occhi e sistema nervoso. Le variazioni sono dovute all'elevata esposizione dei roditori, risultante dall'elevato assorbimento transdermico di tacrolimus. L'unica variazione di natura sistemica osservata nei porcellini nani, per elevate concentrazioni di unguento (3%), è stata un aumento del peso corporeo leggermente inferiore nelle femmine.

I conigli si sono dimostrati particolarmente sensibili alla somministrazione di tacrolimus per via endovenosa, in quanto hanno manifestato effetti cardiotossici reversibili.

Mutagenicità

I test *in vitro* ed *in vivo* non hanno indicato un potenziale di genotossicità di tacrolimus.

Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità nei topi (18 mesi) e nei ratti (24 mesi) non hanno evidenziato l'esistenza di potenziali carcinogenici di tacrolimus.

Nello studio di carcinogenicità dermica, della durata di 24 mesi, eseguito sui topi con l'applicazione di unguento allo 0,1%, non si sono manifestati tumori della cute. Nel corso dello stesso studio, è stata osservata un'accreciuta incidenza del linfoma, associata ad una elevata esposizione sistemica.

Nell'ambito di uno studio sulla fotocarcinogenicità, topi albini glabri sono stati trattati cronicamente con tacrolimus unguento e radiazioni UV. Gli animali trattati con tacrolimus unguento avevano mostrato una riduzione statisticamente significativa nel tempo di sviluppo di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose) e nell'incremento del numero di tumori. Non è chiaro se l'effetto di tacrolimus sia dovuto ad un'immunosoppressione sistemica od a un effetto locale. L'importanza di questa evidenza nell'uomo è sconosciuta.

Tossicità della riproduzione

Tossicità embrionica/fetale è stata osservata nei ratti e nei conigli, ma soltanto a dosi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle madri. Ridotta funzionalità spermatica era stata rilevata nei ratti maschi ad alte dosi orali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaselina bianca
Paraffina liquida
Carbonato di propilene
Cera d'api bianca
Paraffina solida

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo laminato con rivestimento interno di polietilene a bassa densità, chiuso con tappo a vite in polipropilene bianco.

Confezioni da 10 g, 30 g e 60 g. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28.02.2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,1% unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Protopic 0,1% unguento contiene 1,0 mg di tacrolimus come tacrolimus monoidrato (0,1%).

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

Unguento bianco tendente leggermente al giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Protopic deve essere prescritto da medici con esperienza nel trattamento della dermatite atopica.

Applicare un sottile strato di Protopic unguento sulle zone affette della cute. Protopic unguento può essere applicato su tutte le parti del corpo, compresi il viso, il collo e le zone soggette a flessione, ad eccezione delle membrane mucose. Non è consigliabile l'applicazione di Protopic unguento con bendaggi occlusivi (vedere 4.4).

Trattare con Protopic ogni area affetta della cute, fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento. Generalmente, si osservano miglioramenti entro la prima settimana dall'inizio del trattamento. Se non si dovessero riscontrare miglioramenti visibili dopo due settimane, si devono prendere in considerazione altri tipi di trattamento. Protopic può essere usato per un trattamento a breve termine e per un trattamento a lungo termine intermittente.

Uso negli adulti (dai 16 anni di età in poi)

Protopic è disponibile in due dosaggi, Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento. Il trattamento deve iniziare con Protopic 0,1% due volte al giorno e deve continuare fino alla scomparsa della lesione. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo permettono, deve essere fatto un tentativo di ridurre la frequenza delle applicazioni o di utilizzare il dosaggio inferiore, Protopic 0,03%.

Uso negli anziani (oltre i 65 anni)

Non sono stati condotti studi specifici sull'anziano. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile per questa fascia di pazienti non ha indicato la necessità di modificare il dosaggio.

Poiché gli studi clinici di efficacia prevedevano una repentina interruzione del trattamento, non sono disponibili informazioni se la graduale riduzione del dosaggio riduca l'incidenza di recidive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai macrolidi in generale, a tacrolimus, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'uso di Protopic unguento non è stato valutato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Durante l'uso di Protopic unguento, si consiglia di ridurre l'eccessiva esposizione della cute alla luce del sole e di evitare l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium, la terapia con UVB o UVA in combinazione con psoraleni (PUVA) (vedere 5.3). Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato.

Non possono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Protopic unguento. L'utilizzo contemporaneo di altri preparati per uso topico non è stato studiato. Non ci sono esperienze sull'uso concomitante di steroidi sistemici o di agenti immunosoppressivi.

Protopic unguento non è stato valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento di dermatiti atopiche infette. Prima di iniziare il trattamento con Protopic unguento, le zone infette devono essere trattate. Pazienti con dermatite atopica sono predisposti a infezioni superficiali della cute. Il trattamento con Protopic può essere associato con un aumento del rischio di infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi). In presenza di queste infezioni, deve essere valutato il rapporto tra rischio e beneficio associato con l'uso di Protopic.

Oltre i 4 anni di trattamento è sconosciuto il potenziale di immunosoppressione locale (risultante in infezioni o tumori cutanei) (vedere 5.1).

Le linfadenopatie riportate negli studi clinici erano poco comuni (0,8%). La maggior parte di questi casi erano correlati ad infezioni (cute, tratto respiratorio, denti) e si erano risolti con un'appropriata terapia antibiotica. Pazienti trapiantati trattati con una terapia immunosoppressiva (ad esempio tacrolimus sistemico) presentano maggior rischio di sviluppo di linfomi; quindi pazienti che ricevono Protopic e che sviluppano linfadenopatie devono essere controllati per assicurare che le linfadenopatie si risolvano. In casi di linfadenopatie persistenti ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia delle linfadenopatie o in presenza di mononucleosi infettiva acuta si deve considerare l'interruzione del trattamento con Protopic.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e con membrane mucose. Se dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona con cura e/oppure sciacquarla con acqua.

Non è stato studiato l'uso di Protopic unguento in pazienti con bendaggi occlusivi. È sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, si consiglia al paziente di lavarsi le mani dopo l'applicazione, se non si intende trattare le mani stesse.

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato nel fegato e sebbene le concentrazioni ematiche a seguito di terapia topica siano basse, l'unguento deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica (vedere 5.2).

L'uso di Protopic unguento, in pazienti con difetti genetici della barriera epidermica come la sindrome di Netherton non è consigliato a causa di un potenziale aumento permanente dell'assorbimento sistemico di tacrolimus. La sicurezza di Protopic unguento non è stata stabilita in pazienti con eritroderma generalizzato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione di farmaci per uso topico con tacrolimus unguento.

Tacrolimus non viene metabolizzato nella cute umana; ciò indica che non sussistono interazioni percutanee potenziali, che potrebbero interessare il metabolismo dello stesso tacrolimus.

Tacrolimus, quando disponibile per via sistemica, viene metabolizzato dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4). L'esposizione sistemica a seguito dell'applicazione topica dell'unguento di tacrolimus è bassa (< 1,0 ng/ml) ed è improbabile che sia influenzata dall'uso concomitante di sostanze note per essere inibitori di CYP3A4. Tuttavia, la possibilità di interazioni non può essere esclusa e la concomitante somministrazione sistemica di noti inibitori del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, itraconazolo, chetoconazolo e diltiazem) nei pazienti con patologia diffusa e/o malattia eritrodermica deve essere fatta con cautela.

Una potenziale interazione tra vaccinazioni e l'applicazione di Protopic unguento non è stata studiata. A causa del potenziale rischio di fallimento della vaccinazione, quest'ultima deve essere somministrata prima di iniziare il trattamento, o durante un intervallo libero dal trattamento di 14 giorni tra l'ultima applicazione di Protopic e la vaccinazione. In caso di vaccini vivi attenuati, questo periodo deve essere esteso a 28 giorni o deve essere considerato l'uso di vaccini alternativi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di tacrolimus unguento durante la gravidanza non è stato studiato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione sistemica (vedere 5.3).

Protopic unguento non deve essere usato durante la gravidanza.

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, il tacrolimus viene escreto nel latte materno. Anche se dati clinici hanno evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione dell'unguento di tacrolimus è minima, non si consiglia l'allattamento nel periodo del trattamento con Protopic unguento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Protopic unguento viene applicato topicamente ed è improbabile un suo effetto sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 50% dei pazienti ha riscontrato, quale reazione avversa, un qualche tipo di irritazione cutanea nella zona dell'applicazione. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni, solitamente di gravità da lieve a moderata e con tendenza a risolversi una settimana dall'inizio del trattamento. Un'altra comune reazione avversa di irritazione cutanea è l'eritema. Sono stati anche comunemente osservati, nella zona dell'applicazione, sensazione di calore, dolore, parestesia e esantema. Comune è l'intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazioni della cute dopo il consumo di bevande alcoliche).

Il rischio di follicoliti, acne e infezioni virali da herpes potrebbe essere maggiore.

Reazioni avverse con sospetta relazione al trattamento sono elencate di seguito e suddivise come classificazione d'organo. Le frequenze sono definite come molto comune (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10) e non comune (> 1/1,000, < 1/100).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: Bruciore al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione

Comune: Calore al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, dolore al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione, parestesia al sito di applicazione, esantema al sito di applicazione

Infezioni e infestazioni

Comune: Infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi)

Cute e annessi

Comune: Follicolite, prurito

Non comune: Acne

Disordini del Sistema nervoso

Comune: Parestesia e disestesia (iperestesia, sensazione di bruciore)

Disordini del Metabolismo e della nutrizione

Comune: Intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio nell'applicazione topica è improbabile.

In caso di ingestione, possono essere richieste misure di supporto generiche, fra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico. A causa della natura del veicolo dell'unguento, si sconsigliano l'induzione del vomito e la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri dermatologici, codice ATC: D11AX14

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di tacrolimus nella dermatite atopica non è completamente conosciuto. Mentre sono stati osservati i seguenti meccanismi d'azione, il loro significato clinico nella dermatite atopica non è conosciuto.

Attraverso il suo legame con una immunofilina citoplasmatica specifica (FKBP12), tacrolimus inibisce le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, prevenendo così la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine quali GM-CSF, TNF- α e IFN- γ .

In vitro, nelle cellule del Langerhans isolate dalla cute umana sana, tacrolimus riduce l'attività stimolante verso le cellule T. Tacrolimus ha dimostrato di inibire il rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti cutanei, basofili ed eosinofili.

Negli animali, l'unguento di tacrolimus ha soppresso le reazioni infiammatorie in modelli di dermatite sperimentale e spontanea, simili alla dermatite atopica umana. Tacrolimus unguento non ha ridotto lo spessore cutaneo e non ha causato atrofia cutanea negli animali.

Nei pazienti con dermatite atopica, il miglioramento delle lesioni della cute durante il trattamento con Protopic unguento è associato ad una ridotta espressione dei recettori Fc sulle cellule del Langerhans e ad una riduzione della loro attività iperstimolatoria verso le cellule T. Tacrolimus unguento non ha nessun effetto sulla sintesi del collagene nell'uomo.

Risultati di studi clinici nei pazienti

L'efficacia e la sicurezza di Protopic sono state valutate in più di 13.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento in studi clinici di Fase da I a III. Vengono presentati di seguito i dati dei quattro studi clinici principali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento è stato applicato due volte al giorno ad adulti con dermatite atopica da moderata a grave ed è stato confrontato con un trattamento basato su un corticosteroide topico (idrocortisone butirrato 0,1% su tronco e arti, idrocortisone acetato 1% su viso e collo). L'obiettivo primario era il grado di risposta dopo tre mesi, definito come la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento di almeno il 60% nel mEASI (Indice modificato di severità e area dell'eczema) al terzo mese rispetto al basale. Il grado di risposta nel gruppo trattato con tacrolimus 0,1% (71,6%) è stato significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con corticosteroide topico (50,8%; $p < 0,001$; Tabella 1). Il grado di risposta dopo 6 mesi è risultato confrontabile ai risultati ottenuti dopo 3 mesi.

Tabella 1 Efficacia a 3 mesi

| | Trattamento con corticosteroide topico§ (N=485) | Tacrolimus 0,1% (N=487) |
|--|---|-------------------------|
| Grado di risposta pari a un miglioramento $\geq 60\%$ nel mEASI (obiettivo primario)§§ | 50,8% | 71,6% |
| Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico | 28,5% | 47,7% |

§ trattamento con corticosteroide topico = idrocortisone butirrato 0,1% sul tronco e sulle estremità, idrocortisone acetato 1% sul viso e sul collo

§§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. Bruciore della cute, herpes simplex, intolleranza all'alcool (vampate facciali o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche), sensazione di formicolio, iperestesia, acne e dermatiti fungine si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con tacrolimus. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in entrambi i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

Nel secondo studio, bambini di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica da moderata a grave sono stati trattati, due volte al giorno per tre settimane, con tacrolimus unguento 0,03%, tacrolimus unguento 0,1% o idrocortisone acetato unguento 1%. L'obiettivo primario, nel corso dello studio, era il valore medio dell'AUC (area sotto la curva) come percentuale del punteggio mEASI rispetto alla valutazione basale. I risultati di questo studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato hanno dimostrato che tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, è significativamente più efficace ($p < 0,001$ per entrambi) di idrocortisone acetato unguento 1% (Tabella 2).

Tabella 2 Efficacia alla terza settimana

| | Idrocortisone acetato 1% (N=185) | Tacrolimus 0,03% (N=189) | Tacrolimus 0,1% (N=186) |
|---|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Mediana del mEASI come percentuale dell'AUC media al basale (obiettivo primario)§ | 64,0% | 44,8% | 39,8% |
| Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico | 15,7% | 38,5% | 48,4% |

§ valori più bassi = maggiore miglioramento

L'incidenza del bruciore cutaneo locale è stata più alta nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo in trattamento con idrocortisone. Il prurito è diminuito nel tempo nei gruppi con tacrolimus ma non nel gruppo con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

L'obiettivo del terzo studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato era la valutazione dell'efficacia e sicurezza di tacrolimus unguento 0,03% applicato una o due volte al giorno in confronto all'applicazione due volte al giorno di idrocortisone acetato unguento 1% in bambini con dermatite atopica da moderata a grave. La durata del trattamento era superiore a tre settimane.

Tabella 3 Efficacia alla terza settimana

| | Idrocortisone acetato 1% Due volte al giorno (N=207) | Tacrolimus 0,03% Una volta al giorno (N=207) | Tacrolimus 0,03% Due volte al giorno (N=210) |
|---|--|--|--|
| Mediana dell'mEASI come diminuzione percentuale (obiettivo primario)§ | 47,2% | 70,0% | 78,7% |
| Miglioramento ≥ 90% nella valutazione globale del medico | 13,6% | 27,8% | 36,7% |

§ valori più alti= maggiore miglioramento

L'obiettivo primario era definito come il decremento percentuale del mEASI dal basale alla fine del trattamento. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato con tacrolimus unguento 0,03% una o due volte al giorno rispetto a idrocortisone acetato unguento due volte al giorno ($p < 0,001$ per entrambi). Il trattamento con tacrolimus unguento 0,03% due volte al giorno è risultato più efficace dell'applicazione una volta al giorno (Tabella 3). L'incidenza di bruciore cutaneo locale è stata superiore nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo trattato con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei segni vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

Nel quarto studio, in aperto, di lunga durata per la valutazione della sicurezza, approssimativamente 800 pazienti (età ≥ 2 anni) hanno ricevuto tacrolimus unguento per periodi fino a quattro anni, in modo intermittente o continuato, con 300 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno tre anni e 79 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 42 mesi. In base alla variazione rispetto al basale del punteggio EASI e dell'area corporea affetta, i pazienti, indipendentemente dall'età, hanno mostrato un miglioramento della loro dermatite atopica a tutte le rilevazioni temporali successive. Inoltre, non si è evidenziata perdita di efficacia per tutta la durata dello studio clinico. L'incidenza globale degli eventi avversi ha mostrato tendenza a decrescere al progredire dello studio per tutti i pazienti indipendentemente dall'età. I tre più comuni eventi avversi riportati sono stati sintomi simil-influenzali (sindrome da raffreddamento, raffreddore, influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori, ecc.), prurito e bruciore cutaneo. In questo studio di lunga durata non sono stati osservati eventi avversi non riportati in studi di breve durata e/o osservati negli studi precedenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di tacrolimus nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica sono minime e, quando misurabili, transitorie.

Assorbimento

Dati provenienti da volontari sani, indicano che l'esposizione sistemica a tacrolimus, conseguente all'applicazione topica singola o ripetuta di tacrolimus unguento, è scarsa o nulla. La maggior parte dei pazienti (adulti e bambini) trattati per dermatite atopica con una o più applicazioni di unguento di tacrolimus (0,03 - 0,3%) presentavano concentrazioni ematiche $< 1,0$ ng/ml. I casi in cui la concentrazione ematica era superiore a 1,0 ng/ml erano di natura transitoria. L'esposizione sistemica aumenta con l'aumentare delle aree trattate. Tuttavia, sia la quantità che la velocità di assorbimento topico di tacrolimus decrescono con la riparazione della cute. Sia negli adulti che nei bambini con una media del 50% di superficie corporea trattata, l'esposizione sistemica (cioè AUC) di tacrolimus da Protopic è approssimativamente 30 volte minore di quella vista con un dosaggio orale immunosoppressivo in pazienti trapiantati di fegato o di rene. La più bassa

concentrazione ematica di tacrolimus con la quale l'effetto sistemico può essere osservato è sconosciuta.

Non c'è stata evidenza di accumulo sistemico di tacrolimus in pazienti (adulti e bambini) trattati per lunghi periodi (fino ad un anno) con tacrolimus unguento.

Distribuzione

A causa della bassa esposizione sistemica di tacrolimus unguento, l'elevato legame di tacrolimus (> 98,8%) con le proteine del plasma non è considerato clinicamente rilevante.

A seguito di applicazioni topiche di tacrolimus unguento, tacrolimus è selettivamente rilasciato sulla cute con una minima diffusione nella circolazione sistemica.

Metabolismo

Non è stato rilevato il metabolismo di tacrolimus da parte della cute umana. Tacrolimus disponibile per via sistemica è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

Eliminazione

Nella somministrazione endovenosa, tacrolimus è risultato un farmaco a lenta velocità di eliminazione. La clearance corporea media è circa 2,25 l/h. L'eliminazione epatica di tacrolimus disponibile per via sistemica può essere ridotto nei soggetti con grave insufficienza epatica, o nei soggetti che sono trattati concomitantemente con farmaci che sono potenti inibitori di CYP3A4.

A seguito di ripetute applicazioni locali dell'unguento l'emivita media di tacrolimus è stata stimata essere di 75 ore negli adulti e 65 ore nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità dopo trattamenti ripetuti e tollerabilità locale

L'applicazione topica ripetuta di tacrolimus unguento, oppure del suo veicolo, nei ratti, conigli e porcellini nani è risultata essere associata a lievi variazioni della cute, quali eritema, edema e papule. Nei ratti il trattamento topico di lunga durata con tacrolimus ha portato ad uno stato di tossicità sistemica, che ha comportato alterazioni a carico di reni, pancreas, occhi e sistema nervoso. Le variazioni sono dovute all'elevata esposizione dei roditori, risultante dall'elevato assorbimento transdermico di tacrolimus. L'unica variazione di natura sistemica osservata nei porcellini nani, per elevate concentrazioni di unguento (3%), è stata un aumento del peso corporeo leggermente inferiore nelle femmine.

I conigli si sono dimostrati particolarmente sensibili alla somministrazione di tacrolimus per via endovenosa, in quanto hanno manifestato effetti cardiotossici reversibili.

Mutagenicità

I test *in vitro* ed *in vivo* non hanno indicato un potenziale di genotossicità di tacrolimus.

Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità nei topi (18 mesi) e nei ratti (24 mesi) non hanno evidenziato l'esistenza di potenziali carcinogenici di tacrolimus.

Nello studio di carcinogenicità dermica, della durata di 24 mesi, eseguito sui topi con l'applicazione di unguento allo 0,1%, non si sono manifestati tumori della cute. Nel corso dello stesso studio, è stata osservata un'accresciuta incidenza del linfoma, associata ad una elevata esposizione sistemica.

Nell'ambito di uno studio sulla fotocarcinogenicità, topi albini glabri sono stati trattati cronicamente con tacrolimus unguento e radiazioni UV. Gli animali trattati con tacrolimus unguento avevano mostrato una riduzione statisticamente significativa nel tempo di sviluppo di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose) e nell'incremento del numero di tumori. Non è chiaro se l'effetto di tacrolimus sia dovuto ad un'immunosoppressione sistemica od a un effetto locale. L'importanza di questa evidenza nell'uomo è sconosciuta.

Tossicità della riproduzione

Tossicità embrio/fetale è stata osservata nei ratti e nei conigli, ma soltanto a dosi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle madri. Ridotta funzionalità spermatica era stata rilevata nei ratti maschi ad alte dosi orali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Vaselina bianca
Paraffina liquida
Carbonato di propilene
Cera d'api bianca
Paraffina solida

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo laminato con rivestimento interno di polietilene a bassa densità, chiuso con tappo a vite in polipropilene bianco.

Confezioni da 10 g, 30 g e 60 g. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28.02.2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Fujisawa Ireland Ltd.,
Killorglin,
Co. Kerry,
Irlanda

B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4.2).

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 0,3 mg di tacrolimus (come monoidrato),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (TUBO DA 10 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopic 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato

Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

**8. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

9. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/201/005

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,03% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,03% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 0,3 mg di tacrolimus (come monoidrato),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

30 g

60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (ASTUCCIO DA 10 g, 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 1,0 mg di tacrolimus (come monoidrato),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

10 g
30 g
60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (TUBO DA 10 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Protopic 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato

Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

**8. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

9. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/201/006

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

PROTOPIC 0,1% UNGUENTO (TUBO DA 30 g, 60 g)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Protopic 0,1% Unguento
Tacrolimus monoidrato

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

1 g di unguento contiene: 1,0 mg di tacrolimus (come monoidrato),

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca, paraffina solida.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento

30 g

60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germania

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Protopic e a che cosa serve
2. Prima di usare Protopic
3. Come usare Protopic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopic
6. Altre informazioni

Protopic 0,03% unguento Tacrolimus monoidrato

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopic 0,03% unguento contiene 0,3 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).
- Gli eccipienti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca e paraffina solida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fujisawa GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

Produttore: Fujisawa Ireland Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

1. CHE COS'È PROTOPIC E A CHE COSA SERVE

Protopic è un unguento bianco, tendente leggermente al giallo. E' disponibile in tubi da 10, 30 o 60 grammi di unguento. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Protopic è disponibile in due dosaggi (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento). Il principio attivo, tacrolimus, è un agente immunomodulante.

Protopic 0,03% unguento è indicato per il trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave (eczema) negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali e nei bambini (dai 2 anni in poi) che non hanno risposto adeguatamente alle terapie convenzionali. Nella dermatite atopica si ha un'iperreazione del sistema immunitario della pelle che provoca infiammazione cutanea (prurito, rossore, secchezza). Protopic modifica la risposta immunitaria anomala e allevia l'infiammazione cutanea e il prurito.

2. PRIMA DI USARE PROTOPIC

Non usi Protopic:

- In caso di ipersensibilità (allergia) a tacrolimus o ad uno degli eccipienti dell'unguento o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Faccia attenzione soprattutto:

- Se il paziente è di età inferiore ai 2 anni. L'uso di Protopic non è stato studiato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

- L'effetto del trattamento con Protopic nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini, specialmente dei giovani, non è stato stabilito.
- Se ha lesioni infette. Non applicare l'unguento su lesioni infette.
- Se ha insufficienza epatica. Si rivolga al medico prima di usare Protopic.
- Se ha patologie congenite della pelle come la sindrome di Netherton o se soffre di eritroderma generalizzato (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle). Si rivolga al medico prima di usare Protopic.
- Se i suoi linfonodi diventano gonfi durante il trattamento con Protopic, consulti il suo medico.
- Prima di una vaccinazione informi il medico che sta usando Protopic. Le vaccinazioni non devono essere fatte durante il trattamento e per un certo periodo dopo il trattamento con Protopic. Nel caso di vaccinazioni con virus vivi attenuati (ovvero contro il morbillo, la parotite, la rosolia o contro la poliomielite per somministrazione orale) il periodo di attesa è di 28 giorni, nel caso di vaccini inattivi (ovvero contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'influenza) l'intervallo è di 14 giorni.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio, lettini abbronzanti. Se si trova all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopic, usi un filtro di protezione e indossi un indumento adatto e comodo che protegga la pelle dal sole. Inoltre, chieda al medico un consiglio per altri appropriati metodi di protezione solare. Se le è stata prescritta la elioterapia, informi il medico che sta usando Protopic e che non sono consigliati l'uso di Protopic e la terapia solare nello stesso tempo.
- Eviti il contatto con gli occhi o con le mucose (nel naso o nella bocca).

Uso di Protopic con cibi e bevande:

Durante l'uso di Protopic, l'assunzione di bevande alcoliche può causare vampate sul viso o sulla pelle e sensazioni di calore.

Gravidanza:

Non usi Protopic in gravidanza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Allattamento:

Non usi Protopic durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Assunzione o uso di altri medicinali e cosmetici:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

Può usare creme e lozioni idratanti durante il trattamento con Protopic, tuttavia si potranno applicare sulla stessa area trattata solo due ore prima o due ore dopo l'applicazione di Protopic.

Non è stato studiato l'uso contemporaneo di Protopic con altri preparati da usare sulla pelle o con l'assunzione di corticosteroidi orali (ad esempio cortisone) o di medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Informi il medico che sta usando Protopic prima di sottoporsi a vaccinazione (vedere Sezione "Faccia attenzione soprattutto").

3. COME USARE PROTOPIC

Applichi sempre Protopic seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro, deve consultare il medico o il farmacista. Se ha l'impressione che l'effetto dell'unguento sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Applichi uno strato sottile di Protopic sulle zone affette della pelle.

Protopic può essere applicato sulla maggior parte della superficie corporea, compreso il viso, il collo e le zone soggette a flessione dei gomiti e delle ginocchia.

Eviti l'uso dell'unguento nel naso, nella bocca o negli occhi. Se l'unguento dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona completamente e/o sciacquarla con acqua.

Non copra la zona affetta della pelle con bendaggi o fasciature.

Si lavi le mani dopo l'applicazione di Protopic, se le mani non sono l'obiettivo del trattamento.

Prima di applicare Protopic dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Bambini (dai 2 anni in poi)

Applicare Protopic due volte al giorno per tre settimane, una volta la mattina e una volta la sera. Successivamente l'unguento deve essere usato una volta al giorno su ciascuna area della pelle affetta fino alla guarigione dell'eczema.

Adulti (oltre 16 anni)

Sono disponibili due dosaggi di Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento) per i pazienti adulti. Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei. Generalmente, il trattamento inizia con Protopic 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finché l'eczema è scomparso. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. In base alla risposta dell'eczema, il medico deciderà se la frequenza delle applicazioni potrà essere ridotta o se può essere utilizzato il dosaggio inferiore (Protopic 0,03%).

Tratti le zone della pelle affette fino alla guarigione dell'eczema. Generalmente si osservano miglioramenti entro una settimana. Consulti il medico su altri tipi di trattamento, qualora non riscontrasse miglioramenti visibili dopo due settimane. Il trattamento con Protopic potrebbe essere ripetuto alla ricomparsa della sintomatologia.

Se accidentalmente ingerisce l'unguento:

Se accidentalmente ingerisce l'unguento, consulti il medico o il farmacista il più presto possibile. Non tenti di indurre il vomito.

Se si dimentica di usare Protopic:

Se si dimentica di applicare l'unguento al tempo previsto, lo applichi non appena si ricorda, quindi continui come prescritto.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come per tutti i medicinali, Protopic può avere effetti indesiderati.

Circa la metà dei pazienti che usano Protopic ha riscontrato un qualche tipo d'irritazione cutanea dove ha applicato l'unguento. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni (> 10%). Solitamente questi sintomi sono di gravità da lieve a moderata e si risolvono entro una settimana dall'inizio dell'applicazione di Protopic. Altri comuni (> 1%) effetti indesiderati sono rossore, sensazione di calore, dolore, aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo), prurito della pelle, esantema, follicolite (follicoli piliferi infiammati o infetti) e infezioni virali da herpes (ovvero herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex). È comune anche la comparsa di vampate facciali o l'irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche. L'acne è un effetto indesiderato non comune.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROTOPIC

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sul tubo e sull'astuccio.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Fujisawa Belgian Branch
Branch of Fujisawa Holland BV
Sint Maartenstraat 12A
B-3000 Leuven
Tél/Tel: +32 (0)16 205704

Luxembourg/Luxemburg

Fujisawa Belgian Branch
Branch of Fujisawa Holland BV
Sint Maartenstraat 12A
B-3000 Leuven
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)16 205704

Česká republika

Fujisawa GmbH, organizační složka Česká
Republika
Střelnická 230
390 01 Tábor
Tel: +420 381 255565

Magyarország

Fujisawa GmbH Magyarországi Kereskedelmi
Képvisellete
Boráros tér 3, 6.em.
H-1095 Budapest
Tel.: +36 (06)1 4554040

Danmark

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Sverige
Tlf: +46 (0)31 7416160

Malta

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

Deutschland

Fujisawa Deutschland GmbH
Berg-am-Laim-Str. 129
D-81673 München
Tel: +49 (0)89 454401

Nederland

Fujisawa Holland BV
De Molen 24
NL-3994 DB Houten
Tel: +31 (0)30 6346000

Eesti

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Saksamaa
Tel: +49 (0)89 454406

Norge

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Sverige
Tlf: +46 (0)31 7416160

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Οδός Τατοΐου
GR-146 71 NEA ΕΡΥΘΡΑΙΑ
Τηλ: +30 210 8009111

España

Fujisawa S.A.
Edificio Gorbea IV
Av. Bruselas, 20 – 1^a planta
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Tel: +34 (0)91 4902810

France

Fujisawa Sarl
13, avenue Gabriel
F-78170 La Celle Saint-Cloud
Tél: +33 (0)1 30084200

Ireland

Fujisawa Pharma
Branch of Fujisawa GmbH
Unit 25, The Courtyard
Kilcarbery Business Park
Clondalkin
IRL-Dublin 22
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Ísfarm
Lyngháls 13
IS-110 Reykjavík
Tel: +354 540 8080

Italia

Fujisawa Srl
Corso di Porta Romana, 68
I-20122 Milano
Tel: +39 02 582081

Κύπρος

Medilink Pharmaceuticals Ltd.
Αρμενίας 30, Στρόβολος
CY-2003 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 319282

Österreich

Fujisawa Ges.m.b.H.
Linzerstr. 221-227
A-1140 Wien
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Fujisawa GmbH Sp. z.o.o.
Przedstawicielstwo w Polsce
Ul. Księcia Trojdena 4, pok. 104
PL-02 109 Warszawa
Tel.: +48 (0)22 6685137

Portugal

Fujisawa S.A.
Edificio Gorbea IV
Av. Bruselas, 20 – 1^a planta
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Espanha
Tel: +34 (0)91 4902810

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Wolfova 1
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 2003060

Slovenská republika

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Nemecko
Tel: +49 (0)89 454406

Suomi/Finland

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 (0)31 7416160

Sverige

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Tel: +46 (0)31 7416160

Latvija

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Vācija
Tel: +49 (0)89 454406

United Kingdom

Fujisawa Ltd.
62 London Road
Staines
Middlesex, TW18 4HB - UK
Tel: +44 (0)800 5874424

Lietuva

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Vokietija
Tel: +49 (0)89 454406

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Protopic e a che cosa serve
2. Prima di usare Protopic
3. Come usare Protopic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Protopic
6. Altre informazioni

Protopic 0,1% unguento

Tacrolimus monoidrato

- Il principio attivo è tacrolimus monoidrato.
Un grammo di Protopic 0,1% unguento contiene 1,0 mg di tacrolimus (come tacrolimus monoidrato).
- Gli eccipienti sono vaselina bianca, paraffina liquida, carbonato di propilene, cera d'api bianca e paraffina solida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fujisawa GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

Produttore: Fujisawa Ireland Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

1. CHE COS'È PROTOPIC E A CHE COSA SERVE

Protopic è un unguento bianco, tendente leggermente al giallo. E' disponibile in tubi da 10, 30 o 60 grammi di unguento. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Protopic è disponibile in due dosaggi (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento). Il principio attivo, tacrolimus, è un agente immunomodulante.

Protopic 0,1% unguento è indicato per il trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave (eczema) negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali. Nella dermatite atopica si ha un'iperreazione del sistema immunitario della pelle che provoca infiammazione cutanea (prurito, rossore, secchezza). Protopic modifica la risposta immunitaria anomala e allevia l'infiammazione cutanea e il prurito.

2. PRIMA DI USARE PROTOPIC

Non usi Protopic:

- In caso di ipersensibilità (allergia) a tacrolimus o ad uno degli eccipienti dell'unguento o agli antibiotici macrolidi (ovvero azitromicina, claritromicina, eritromicina).

Faccia attenzione soprattutto:

- Se il paziente è di età inferiore ai 2 anni. L'uso di Protopic non è stato studiato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.
- Se ha lesioni infette. Non applicare l'unguento su lesioni infette.

- Se ha insufficienza epatica. Si rivolga al medico prima di usare Protopic.
- Se ha patologie congenite della pelle come la sindrome di Netherton o se soffre di eritroderma generalizzato (arrossamento da infiammazione e desquamazione di tutta la pelle). Si rivolga al medico prima di usare Protopic.
- Se i suoi linfonodi diventano gonfi durante il trattamento con Protopic, consulti il suo medico.
- Prima di una vaccinazione informi il medico che sta usando Protopic. Le vaccinazioni non devono essere fatte durante il trattamento e per un certo periodo dopo il trattamento con Protopic. Nel caso di vaccinazioni con virus vivi attenuati (ovvero contro il morbillo, la parotite, la rosolia o contro la poliomielite per somministrazione orale) il periodo di attesa è di 28 giorni, nel caso di vaccini inattivi (ovvero contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'influenza) l'intervallo è di 14 giorni.
- Eviti l'esposizione della pelle per lunghi periodi alla luce del sole o alla luce artificiale come ad esempio, lettini abbronzanti. Se si trova all'aria aperta dopo l'applicazione di Protopic, usi un filtro di protezione e indossi un indumento adatto e comodo che protegga la pelle dal sole. Inoltre, chieda al medico un consiglio per altri appropriati metodi di protezione solare. Se le è stata prescritta la elioterapia, informi il medico che sta usando Protopic e che non sono consigliati l'uso di Protopic e la terapia solare nello stesso tempo.
- Eviti il contatto con gli occhi o con le mucose (nel naso o nella bocca).

Uso di Protopic con cibi e bevande:

Durante l'uso di Protopic, l'assunzione di bevande alcoliche può causare vampate sul viso o sulla pelle e sensazioni di calore.

Gravidanza:

Non usi Protopic in gravidanza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Allattamento:

Non usi Protopic durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Assunzione o uso di altri medicinali e cosmetici:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

Può usare creme e lozioni idratanti durante il trattamento con Protopic, tuttavia si potranno applicare sulla stessa area trattata solo due ore prima o due ore dopo l'applicazione di Protopic.

Non è stato studiato l'uso contemporaneo di Protopic con altri preparati da usare sulla pelle o con l'assunzione di corticosteroidi orali (ad esempio cortisone) o di medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Informi il medico che sta usando Protopic prima di sottoporsi a vaccinazione (vedere Sezione "Faccia attenzione soprattutto").

3. COME USARE PROTOPIC

Applichi sempre Protopic seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro, deve consultare il medico o il farmacista. Se ha l'impressione che l'effetto dell'unguento sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Applichi uno strato sottile di Protopic sulle zone affette della pelle.

Protopic può essere applicato sulla maggior parte della superficie corporea, compreso il viso, il collo e le zone soggette a flessione dei gomiti e delle ginocchia.

Eviti l'uso dell'unguento nel naso, nella bocca o negli occhi. Se l'unguento dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, occorrerà ripulire la zona completamente e/o sciacquarla con acqua.

Non copra la zona affetta della pelle con bendaggi o fasciature.

Si lavi le mani dopo l'applicazione di Protopic, se le mani non sono l'obiettivo del trattamento.

Prima di applicare Protopic dopo un bagno od una doccia, deve essere sicuro che la pelle sia completamente asciutta.

Sono disponibili due dosaggi di Protopic (Protopic 0,03% e Protopic 0,1% unguento) per i pazienti adulti (oltre 16 anni). Il medico deciderà quale dosaggio sarà più indicato per lei. Generalmente, il trattamento inizia con Protopic 0,1% due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera, finchè l'eczema è scomparso. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Protopic 0,1% due volte al giorno. In base alla risposta dell'eczema, il medico deciderà se la frequenza delle applicazioni potrà essere ridotta o se può essere utilizzato il dosaggio inferiore (Protopic 0,03%).

Tratti le zone della pelle affette fino alla guarigione dell'eczema. Generalmente si osservano miglioramenti entro una settimana. Consulti il medico su altri tipi di trattamento, qualora non riscontrasse miglioramenti visibili dopo due settimane. Il trattamento con Protopic potrebbe essere ripetuto alla ricomparsa della sintomatologia.

Se accidentalmente ingerisce l'unguento:

Se accidentalmente ingerisce l'unguento, consulti il medico o il farmacista il più presto possibile. Non tenti di indurre il vomito.

Se si dimentica di usare Protopic:

Se si dimentica di applicare l'unguento al tempo previsto, lo applichi non appena si ricorda, quindi continui come prescritto.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come per tutti i medicinali, Protopic può avere effetti indesiderati.

Circa la metà dei pazienti che usano Protopic ha riscontrato un qualche tipo d'irritazione cutanea dove ha applicato l'unguento. Sensazioni di bruciore e prurito sono molto comuni (> 10%). Solitamente questi sintomi sono di gravità da lieve a moderata e si risolvono entro una settimana dall'inizio dell'applicazione di Protopic. Altri comuni (> 1%) effetti indesiderati sono rossore, sensazione di calore, dolore, aumentata sensibilità cutanea (specialmente al caldo e al freddo), prurito della pelle, esantema, follicolite (follicoli piliferi infiammati o infetti) e infezioni virali da herpes (ovvero herpes labiale, infezioni generalizzate da herpes simplex). È comune anche la comparsa di vampate facciali o l'irritazione della pelle dopo il consumo di bevande alcoliche. L'acne è un effetto indesiderato non comune.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROTOPIC

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sul tubo e sull'astuccio.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Fujisawa Belgian Branch
Branch of Fujisawa Holland BV
Sint Maartenstraat 12A
B-3000 Leuven
Tél/Tel: +32 (0)16 205704

Luxembourg/Luxemburg

Fujisawa Belgian Branch
Branch of Fujisawa Holland BV
Sint Maartenstraat 12A
B-3000 Leuven
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)16 205704

Česká republika

Fujisawa GmbH, organizační složka Česká
Republika
Střelnická 230
390 01 Tábor
Tel: +420 381 255565

Magyarország

Fujisawa GmbH Magyarországi Kereskedelmi
Képviselete
Boráros tér 3, 6.em.
H-1095 Budapest
Tel.: +36 (06)1 4554040

Danmark

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Sverige
Tlf: +46 (0)31 7416160

Malta

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

Deutschland

Fujisawa Deutschland GmbH
Berg-am-Laim-Str. 129
D-81673 München
Tel: +49 (0)89 454401

Nederland

Fujisawa Holland BV
De Molen 24
NL-3994 DB Houten
Tel: +31 (0)30 6346000

Eesti

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Saksamaa
Tel: +49 (0)89 454406

Norge

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Sverige
Tlf: +46 (0)31 7416160

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Οδός Τατοΐου
GR-146 71 NEA EPYΘΡΑΙΑ
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

Fujisawa Ges.m.b.H.
Linzerstr. 221-227
A-1140 Wien
Tel: +43 (0)1 8772668

España

Fujisawa S.A.
Edificio Gorbea IV
Av. Bruselas, 20 – 1ª planta
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Tel: +34 (0)91 4902810

Polska

Fujisawa GmbH Sp. z.o.o.
Przedstawicielstwo w Polsce
Ul. Księcia Trojdena 4, pok. 104
PL-02 109 Warszawa
Tel.: +48 (0)22 6685137

France

Fujisawa Sarl
13, avenue Gabriel
F-78170 La Celle Saint-Cloud
Tél: +33 (0)1 30084200

Ireland

Fujisawa Pharma
Branch of Fujisawa GmbH
Unit 25, The Courtyard
Kilcarbery Business Park
Clondalkin
IRL-Dublin 22
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Ísfarm
Lyngháls 13
IS-110 Reykjavík
Tel: +354 540 8080

Italia

Fujisawa Srl
Corso di Porta Romana, 68
I-20122 Milano
Tel: +39 02 582081

Κύπρος

Medilink Pharmaceuticals Ltd.
Αρμενίας 30, Στρόβολος
CY-2003 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 319282

Latvija

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Vācija
Tel: +49 (0)89 454406

Lietuva

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Vokietija
Tel: +49 (0)89 454406

Portugal

Fujisawa S.A.
Edificio Gorbea IV
Av. Bruselas, 20 – 1ª planta
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Espanha
Tel: +34 (0)91 4902810

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Wolfova 1
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 2003060

Slovenská republika

Fujisawa GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Nemecko
Tel: +49 (0)89 454406

Suomi/Finland

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 (0)31 7416160

Sverige

Fujisawa Scandinavia AB
Haraldsgatan 5
S-413 14 Göteborg
Tel: +46 (0)31 7416160

United Kingdom

Fujisawa Ltd.
62 London Road
Staines
Middlesex, TW18 4HB - UK
Tel: +44 (0)800 5874424

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}