

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,03% маз

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g Protopic 0,03% маз съдържа 0,3 mg такролимус (tacrolimus) под формата на такролимус монохидрат (0,03%).

Помощни вещества с известно действие

Бутилхидрокситолуен (Е321) 15 микрограма/g маз

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до бледожълтеникава маз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Protopic 0,03% маз е показан при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Лечение на пристъпи

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при възрастни, които не се повлияват адекватно или не понасят конвенционалните терапии като локални кортикостероиди.

Деца (на 2 и повече години)

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при деца, които не се повлияват адекватно от конвенционалните терапии като локални кортикостероиди.

Поддържащо лечение

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит, за предотвратяване на пристъпи и удължаване на интервалите без пристъп, при пациенти с чести обостряния на заболяването (т.е. проявяващи се 4 или повече пъти годишно), които първоначално са се повлияли от максимум 6-седмично лечение с такролимус маз два пъти дневно (лезиите са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Protopic трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит.

Protopic се предлага в две концентрации, Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз.

Дозировка

Лечение на пристъпи

Protopic може да бъде използван за краткосрочно лечение или за дългосрочно лечение с прекъсвания. Лечението не трябва да бъде непрекъснато в дългосрочен план.

Лечението с Protopic трябва да започне при появата на първите признаци и симптоми. Всеки засегнат участък от кожата трябва да бъде лекуван с Protopic, докато лезиите бъдат изчистени, почти изчистени или слабо повлияни. След това пациентите се считат подходящи за поддържаща терапия (вж. по-долу). При първите признаци на повторна поява на симптомите на заболяването (пристъп) лечението трябва да се възобнови.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Лечението трябва да започне с Protopic 0,1% два пъти дневно и да продължи до изчистване на лезията. Ако симптомите рецидивират, трябва да се започне отново лечение с Protopic 0,1% два пъти дневно. Трябва да се направи опит за намаляване на честотата на приложение или да се използва по-ниската концентрация Protopic 0,03% маз, ако клиничните условия позволяват.

В повечето случаи подобрене се наблюдава до една седмица след началото на лечението. Ако няма признаци на подобрене две седмици след началото на лечението, трябва да се обмислят други възможности за лечение.

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст. Все пак съществуващите клинични данни при тази популация пациенти не показва необходимост от адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

При деца (на 2 и повече години) трябва да използва по-ниската концентрация Protopic 0,03% маз. Приложението трябва да започне два пъти дневно в продължение на най-много 3 седмици. След това честотата на приложение трябва да се намали на веднъж дневно до изчистване на лезията (вж. точка 4.4).

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години, докато не са налице допълнителни данни.

Поддържащо лечение

Пациенти, които се повлияват в рамките на 6-седмично лечение с такролимус маз, прилаган два пъти дневно (лезии са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни), са подходящи за поддържащо лечение.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Възрастните пациенти трябва да използват Protopic 0,1% маз.

За да се предотврати развитие на пристъпи, Protopic маз трябва да се прилага веднъж дневно, два пъти в седмицата (напр. в понеделник и четвъртък) върху участъците, които обикновено се засягат от atopичен дерматит. Между отделните приложения трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic.

След 12 месеца лечение, лекарят трябва да направи преглед на състоянието на пациента и да вземе решение дали да продължи поддържащата терапия при липса на данни за безопасност за поддържаща терапия над 12 месеца.

Ако признаците на пристъп се появят отново, необходимо е подновяване на лечението двукратно дневно (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Педиатрична популация

При деца (на 2 и повече години) трябва да използва по-ниската концентрация – Protopic 0,03% маз. За да се предотврати развитие на пристъпи, Protopic маз трябва да се прилага веднъж дневно, два пъти в седмицата (напр. в понеделник и четвъртък) върху участъците, които обикновено се засягат от атопичен дерматит. Между отделните приложения трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic.

Прегледът на състоянието на детето след 12 месеца лечение трябва да включва преустановяване на лечението, за да се оцени необходимостта от продължаване на тази схема и да направи оценка на хода на заболяването.

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години, докато не са налице допълнителни данни.

Начин на приложение

Protopic маз се нанася на тънък слой върху засегнатите или обикновено засяганите участъци от кожата. Може да се използва върху всяка част от тялото, включително лицето, шията и местата на сгъвки с изключение на лигавиците. Protopic маз не трябва да се прилага под оклузивна превръзка, тъй като този начин на приложение не е проучен при пациенти (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, макролиди като цяло или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на употребата на Protopic маз излагането на кожата на слънчева светлина трябва да се сведе до минимум, както и трябва да се избягва употребата на ултравиолетова (UV) светлина от солариум, терапия с UVB или UVA в комбинация с псоралени (PUVA) (вж. точка 5.3).

Лекарите трябва да съветват пациентите за подходящите методи за защита от слънцето, като свеждане времето на излагане на слънце до минимум, използване на слънцезащитен продукт и покриване на кожата с подходящо облекло. Protopic маз не трябва да се прилага на лезии, които се смятат за потенциално малигнени или премалигнени. Развитието на каквото и да е ново изменение в третираната зона, различно от предишната екзема, трябва да бъде прегледано от лекар.

Употребата на такролимус маз не се препоръчва при пациенти с дефекти на кожната бариера като синдром на Netherton, ламеларна ихтиоза, генерализирана еритродермия, гангренозна пиодермия или кожна реакция на присадката срещу приемника. Тези заболявания могат да увеличат системната абсорбция на такролимус. При тези заболявания са съобщени постмаркетингови случаи на повишено ниво на такролимус в кръвта. Protopic не трябва да се използва при пациенти с вродена или придобита имунна недостатъчност или при пациенти, които са на имunosупресивна терапия.

Трябва да се внимава, ако се прилага Protopic на пациенти с обширно кожно засягане за продължителен период от време, особено при деца (вж. точка 4.2). По време на лечение с Protopic пациентите, главно пациентите в детска възраст, трябва непрекъснато да се оценяват по отношение на отговора на лечението и продължаващата нужда от лечение. След 12-ия месец тази оценка трябва да включва временно спиране на лечението с Protopic при пациентите в детска възраст (вж. точка 4.2). Ефектът от лечението с Protopic маз върху развиващата се имунна система на деца под 2 години не е установен (вж. точка 4.1).

Protopic съдържа активното вещество такролимус, калциневринов инхибитор. При трансплантирани пациенти продължителното системно излагане на интензивна имunosупресия след системно приложение на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск от развитие на лимфоми и кожни злокачествени новообразувания. Не са намерени значими системни нива на такролимус при пациенти с atopичен дерматит, третирани с Protopic, и не е известна ролята на локалната имunosупресия.

Въз основа на резултатите от дългосрочните проучвания и опита не е потвърдена връзка между лечението с Protopic маз и развитието на злокачествени новообразувания, но не може да бъдат направени категорични заключения. Препоръчва се такролимус маз да се използва в най-ниската концентрация и с най-малката честота на приложение за възможно най-кратката необходима продължителност според оценката на клиничното състояние, извършена от лекаря (вж. точка 4.2).

В клиничните изпитвания се съобщава за нечести случаи (0,8%) на лимфаденопатия. Повечето от тези случаи са свързани с инфекции (на кожата, дихателни, на зъбите) и се разрешават чрез подходяща терапия с антибиотици. Лимфаденопатия, налична при започване на лечението, трябва да се изследва и държи под наблюдение. В случай на персистираща лимфаденопатия трябва да се установи етиологията ѝ. При отсъствие на ясна етиология на лимфаденопатията или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза трябва да се обсъди прекратяване терапията с Protopic. Пациентите, които развиват лимфаденопатия по време на лечението, трябва да се проследяват, за да се осигури овладяването на лимфаденопатията.

Пациентите с atopичен дерматит са предразположени към повърхностни кожни инфекции. Protopic маз не е оценяван по отношение на ефикасността и безопасността при лечение на клинично инфектиран atopичен дерматит. Преди да започне лечението с Protopic маз, клиничните инфекции на мястото на лечение трябва да са излекувани. Лечението с Protopic е свързано с увеличен риск от фоликулит и херпес-вирусни инфекции (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [фебрилен херпес], варицелиформен обрив на Капоши) (вж. точка 4.8). При наличието на тези инфекции съотношението риск/полза, свързано с употребата на Protopic, трябва да се прецени.

Не трябва да се прилагат емолиенти, преди да са минали 2 часа от нанасянето на Protopic маз. Едновременната употреба на други препарати за кожно приложение не е изпитвана. Няма опит с едновременна употреба на системни стероиди или имunosупресивни средства.

Трябва да се избягва контакт с очите и лигавиците. Ако случайно мазта попадне в тази област, трябва веднага да се изтрие и/или да се изплакне с вода.

Употребата на Protopic маз под оклузия не е изпитана при пациенти. Не се препоръчват оклузивни превръзки.

Както при всички лекарствени продукти за локално приложение, пациентите трябва да измиват ръцете си след нанасянето, ако не е необходимо лечение на ръцете.

Такролимус се метаболизира изключително в черния дроб и въпреки че кръвните му концентрации след локално приложение са ниски, мазта трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Предупреждения за помощните вещества

Protopic маз съдържа бутилхидрокситолуен (E321) като помощно вещество, който може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конвенционални проучвания за взаимодействията на средства за локално приложение и такролимус маз.

Такролимус не се метаболизира в човешката кожа, което показва, че няма възможност за перкутанти взаимодействия, които да засегнат метаболизма на такролимус.

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 3A4 (СУР3A4). Системното излагане при кожно приложение на такролимус маз е ниско ($<1,0$ ng/ml) и не е вероятно да се влияе от едновременната употреба на вещества, известни като инхибитори на СУР3A4. Все пак възможност за взаимодействия не може да се изключи и едновременното системно приложение на известни СУР3A4 инхибитори (напр. еритромицин, интраконазол, кетоконазол и дилтиазем) при пациенти с широко разпространено и/или еритродермално заболяване трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Проведено е проучване за взаимодействие с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа С при деца на възраст 2 – 11 години. Не е наблюдаван ефект върху непосредствения отговор към ваксината, генерирането на имунна памет или хуморалния, и клетъчно-медиерания имунитет (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на такролимус маз при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Protopic маз не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Данните от употреба при хора показват, че след системно приложение такролимус се екскретира в кърмата. Въпреки че клиничните данни показват, че системната експозиция при приложение на такролимус маз е ниска, кърменето по време на лечение с Protopic маз не се препоръчва.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Protopic маз не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните изпитвания около 50% от пациентите са получили нежелани реакции на кожно дразнене на мястото на приложение. Усещането за парене и пруритус са много често леки до умерени, с тенденция да отзвучат до една седмица след началото на лечението. Еритемата е честа нежелана реакция на кожно дразнене. Често се наблюдава и усещане за топлина, болка, парестезия и обрив на мястото на приложение. Честа е и непоносимостта към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка). Пациентите може да бъдат с увеличен риск от поява на фоликулит, акне и херпесни вирусни инфекции.

Нежеланите реакции във вероятна връзка с лечението са изброени по-долу по системо-органични класове. Честотата се дефинира като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100, <1/10	Нечести ≥1/1 000, <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Локална кожна инфекция, независимо от специфичната етиология, включително, но неограничаваща се до: екзема херпетикум, фоликулит, херпес симплекс, херпес-вирусна инфекция, варицелиформен обрив на Капоши*		Херпес-вирусна инфекция на очите*
Нарушения на метаболизма и храненето		Непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка)		
Нарушения на нервната система		Парестезии и дизестезии (хиперестезия, усещане за парене)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус	Акне*	Розацея* Лентиго*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Парене на мястото на приложение, пруритус на мястото на приложение	Топлина на мястото на приложение, еритема на мястото на приложение, болка на мястото на приложение, дразнене на мястото на приложение, парестезия на мястото на приложение, обрив на мястото на приложение		Едем на мястото на приложение*
Изследвания				Увеличено ниво на лекарствения продукт* (вж. точка 4.4)

*Нежеланата реакция е съобщена по време на постмаркетинговото наблюдение.

Поддържащо лечение

При проучване на поддържащото лечение (два пъти седмично) при възрастни и деца с умерен и тежък атопичен дерматит е наблюдавана по-честа, отколкото при контролната група, проява на

следните нежелани събития: импетиго на мястото на приложение (7,7% при деца) и инфекции на мястото на приложение (6,4% при деца и 6,3% при възрастни).

Педиатрична популация

Честота, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при децата са подобни на тези, съобщени при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозиране след приложение върху кожата не е вероятно.

Ако се погълне, може да се приложат общи поддържащи мерки. Те може да включват мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус. Поради естеството на разтворителя на лекарствената форма не се препоръчва предизвикване на повръщане или стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Механизмът на действие на такролимус при атопичния дерматит не е напълно изяснен. При провеждане на следните наблюдения клиничното им значение при атопичния дерматит не е известно.

Чрез свързване към специфичен цитоплазмен имунофилин (FKBP12) такролимус инхибира калций зависими пътища на сигнално преобразуване в Т клетките, с което предотвратява транскрипцията и синтеза на IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 и други цитокини като GM-CSF, TNF- α и IFN- γ .

In vitro, в Лангерхансови клетки, изолирани от нормална човешка кожа, такролимус понижава стимулиращата активност към Т-клетките. Показано е също, че такролимус инхибира освобождаването на възпалителните медиатори от кожни мастоцити, базофили и еозинофили.

При животни такролимус маз потиска възпалителните реакции в експериментални и спонтанни модели на дерматит, наподобяващи човешкия атопичен дерматит. Такролимус маз не намалява дебелината на кожата и не предизвиква кожна атрофия при животните.

При пациентите с атопичен дерматит подобреното на кожните лезии по време на лечението с такролимус маз е свързано с намалена Fc рецепторна експресия в Лангерхансовите клетки и понижение на тяхната хиперстимулираща активност по отношение на Т-клетките. Такролимус маз не влияе върху синтеза на колаген при хора.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Protopic са оценени при повече от 18 500 пациенти, лекувани с такролимус маз в клинични изпитвания от фаза I до фаза III. Тук са представени данните от шест големи изпитвания.

В шестмесечно многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано изпитване 0,1% такролимус маз се прилага два пъти дневно при възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит и се сравнява с режим на базата на кортикостероид за локално приложение (0,1% хидрокортизон бутират върху торса и крайниците, 1% хидрокортизон ацетат върху лицето и врата). Първичната крайна точка е степента на отговор на 3-ия месец, дефинирана като частта пациенти с най-малко 60% подобрене на mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) между началната точка и 3-ия месец. Степента на отговора при групата с 0,1% такролимус (71,6%) е значително по-висока от тази при групата с лечение на базата на локален кортикостероид (50,8%); $p < 0,001$, Таблица 1). Степента на отговорите на 6-ия месец е сравнима с 3-месечните резултати.

Таблица 1: Ефикасност на 3-ия месец

	Режим с локално приложение на кортикостероиди§ (N=485)	Такролимус 0,1% (N=487)
Степен на отговорите с $\geq 60\%$ подобрене на mEASI (първична крайна точка)§§	50,8%	71,6%
Подобрене $\geq 90\%$ по обща лекарска оценка	28,5%	47,7%

§ Кортикостероиди с локално приложение = 0,1% хидрокортизон бутират върху торса и крайниците, 1% хидрокортизон ацетат върху лицето и врата

§§ по-високи стойности = по-голямо подобрене

Честотата и природата на повечето нежелани реакции са подобни в двете групи. Парене на кожата, herpes simplex, непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето и кожна чувствителност след прием на алкохол), сърбеж на кожата, хиперстезия, акне и гъбичен дерматит се срещат по-често в групата с такролимус. Няма клинично значими промени в лабораторните стойности или жизнените показатели при двете групи по време на изпитването.

При второто изпитване при деца на възраст от 2 до 15 години с умерен до тежък атопичен дерматит се прилага два пъти дневно в продължение на три седмици 0,03% такролимус маз, 0,1% такролимус маз или 1% хидрокортизон ацетат маз. Първичната крайна точка е площта под кривата (AUC) на mEASI като процент от началната точка средно за периода на лечение. Резултатите от това многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано изпитване показват, че такролимус маз 0,03% и 0,1% е значително по-ефективен ($p < 0,001$ за двата), отколкото 1% хидрокортизон ацетат маз (Таблица 2).

Таблица 2: Ефикасност на 3-та седмица

	Хидрокортизон ацетат 1% (N=185)	Такролимус 0,03% (N=189)	Такролимус 0,1% (N=186)
Средна mEASI като процент от базовата линия чрез AUC (първична крайна точка)§	64,0%	44,8%	39,8%
Подобрене $\geq 90\%$ по обща лекарска оценка	15,7%	38,5%	48,4%

§ по-ниски стойности = по-голямо подобрене

Честотата на локалното кожно парене е по-висока при групите с такролимус отколкото при групата с хидрокортизон. Пруритус намалява с времето при групата с такролимус, но не и при групата с хидрокортизон. И при двете групи на лечение по време на клиничните изпитвания не се наблюдават клинично значими промени в лабораторните стойности или в жизнените показатели.

Целта на третото многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано изпитване е оценката на ефикасността и безопасността на 0,03% такролимус маз, приложена веднъж или два пъти дневно в сравнение с 1% хидрокортизон ацетат маз два пъти дневно при деца с умерен до тежък атопичен дерматит. Продължителността на лечението е до 3 седмици.

Таблица 3: Ефикасност на 3-та седмица

	Хидрокортизон ацетат 1% два пъти дневно (N=207)	Такролимус 0,03% веднъж дневно (N=207)	Такролимус 0,03% два пъти дневно (N=210)
Средно процентно намаление на mEASI (първична крайна точка)§	47,2%	70,0%	78,7%
Подобрене ≥ 90% по обща лекарска преценка.	13,6%	27,8%	36,7%

§ по-високи стойности = по-голямо подобрене

Първичната крайна точка е дефинирана като намаление на процента mEASI от началната точка до края на лечението. Статистически значимо по-голямо подобрене се наблюдава в групите с 0,03% такролимус маз, приложен веднъж и два пъти дневно в сравнение с хидрокортизон ацетат маз 2 пъти дневно ($p < 0,001$ за двата). Лечението 2 пъти дневно с 0,03% такролимус маз е по-ефективно от това веднъж дневно (Таблица 3). Честотата на локалното кожно парене е по-висока при групата с такролимус, отколкото при хидрокортизоновата група. Няма клинично релевантни промени в лабораторните стойности или в жизнените показатели при двете групи по време на изпитването.

В четвъртото изпитване около 800 пациенти (на възраст ≥ 2 години) се лекуват с 0,1% такролимус маз с прекъсване или непрекъснато в открито продължително изпитване за безопасност до 4 години, като 300 пациенти са лекувани поне 3 години и 79 пациенти са лекувани най-малко 42 месеца. Въз основа на промените от началната точка по EASI скор и засегнатите повърхности на тялото пациентите независимо от възрастта си имат подобрене на атопичния дерматит във всички последователни точки от времето. Освен това няма доказателство за загуба на ефикасността по време на клиничното изпитване. Като цяло, възникването на нежеланите реакции показва тенденция към намаляване с напредване на изпитването при всички пациенти независимо от възрастта. Трите най-чести нежелани реакции, за които се съобщава, са грипоподобни симптоми (простуда, инфлуенца, инфекция на горните дихателни пътища и др.), пруритус и парене на кожата. По време на това продължително изпитване не са наблюдавани нежелани реакции, за които да не е съобщавано в по-краткотрайните и/или предишни изпитвания.

Ефикасността и безопасността на такролимус маз при поддържаща терапия на лек до тежък атопичен дерматит са оценени при 524 пациенти при две подобни по дизайн многоцентрови изпитвания фаза III, едно при възрастни пациенти (≥ 16 години) и едно при педиатрични пациенти (2 – 15 години). И при двете проучвания пациентите с активно заболяване са включени в открит период на проучването (ОПП), през който лезиите са лекували с такролимус маз два пъти дневно, докато подобрието достигне предварително определен скор (Обща оценка на изследователя (*Investigator's Global Assessment*) [ООИ] ≤ 2 , т.е. пълно изчистване, почти пълно изчистване или леко заболяване), за максимум 6 седмици. След това пациентите са включени в двойно-сляп период на контрол на заболяването (ДПК) в продължение на максимум 12 месеца. Пациентите са рандомизирани в две групи, да получават или такролимус маз (0,1% за възрастни; 0,03% за деца) или плацебо веднъж дневно, два пъти в седмицата – в понеделник и четвъртък. При поява на обостряне на заболяването пациентите са лекувани открито с такролимус маз, два пъти дневно в продължение на максимум 6 седмици, докато ООИ скор отново стане ≤ 2 .

Първичната крайна точка и при двете проучвания е броят на обострянията на заболяването, изискващи „съществена терапевтична интервенция“ по време на (ДПК), определяни като обостряне с ООИ от 3 – 5 (т.е. умерено, тежко и много тежко заболяване) на първия ден от

появата на пристъпа и изискващи повече от седемдневно лечение. Двете проучвания показват значима полза от лечението с такролимус маз два пъти седмично по отношение на първичната и ключовите вторични крайни точки за период от 12 месеца при сборна популация пациенти с лек до тежък атопичен дерматит. При субанализ на сборна популация пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит тези разлики остават статистически значими (Таблица 4). При тези проучвания не са наблюдавани несъобщени до момента нежелани събития.

Таблица 4: Ефикасност (умерена до тежка субпопулация)

	Възрастни, ≥ 16 години		Деца, 2 – 15 години	
	Такролимус 0,1% два пъти седмично (N=80)	Плацебо два пъти седмично (N=73)	Такролимус 0,03% два пъти седмично (N=78)	Плацебо два пъти седмично (N=75)
Медиана на броят ОБ, изискващи съществена интервенция, отнесени към времето на риск (% пациенти без ОБ, изискващи съществена интервенция)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Медиана на времето до първото ОБ, изискващо съществена интервенция	142 дни	15 дни	217 дни	36 дни
Медиана на броят ОБ, отнесени към времето на риск (% пациенти без нито един период на ОБ)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Медиана на времето до първото ОБ	123 дни	14 дни	146 дни	17 дни
Среден процент (СО) на дните за лечение на ОБ	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ОБ: обостряне на болестта

$P < 0,001$ в полза на такролимус маз 0,1% (за възрастни) и 0,03% (за деца) за първичната и ключовите вторични крайни точки.

Проведено е седеммесечно, двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при педиатрични пациенти (2 – 11 години) с умерена до тежка форма на атопичен дерматит. В едното рамо пациентите получават Protopic 0,03% маз (N=121) два пъти дневно в продължение на 3 седмици и след това веднъж на ден до изчистване. В сравнителното рамо пациентите получават 1% хидрокортизон ацетат маз (НА) за глава и шия и 0,1% хидрокортизон бутират маз за тяло и крайници (N=111) два пъти дневно в продължение на 2 седмици и след това НА два пъти дневно за всички засегнати участъци. През този период всички пациенти и контроли (N=44) получават първична имунизация и реимунизация с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа C.

Първичната крайна точка на проучването е степента на отговор към ваксината, определен като процент от пациентите с титър на серумни бактерицидни антитела (SBA) ≥ 8 при визита на седмица 5. Анализът на степента на отговор на седмица 5 показва еквивалентност между терапевтичните групи (хидрокортизон 98,3%, такролимус маз 95,4%; 7 – 11 години: 100% и в двете рамена). Резултатите от контролната група са подобни. Първичният отговор към ваксината не е засегнат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Клиничните данни показват, че концентрациите на такролимус в системното кръвообращение след локално приложение са ниски и когато са измерими – преходни.

Абсорбция

Данните от здрави доброволци показват, че системната експозиция на такролимус е малка или няма такава след единично или повторно приложение върху кожата на такролимус маз. Таргетните най-ниски концентрации на перорален такролимус са 5 – 20 ng/ml за системна имunosupресия при пациенти, претърпели трансплантация. Повечето пациенти с atopичен дерматит (възрастни и деца), лекувани с единични или повторни апликации на такролимус маз (0,03 – 0,1%), и кърмачета над 5-месечна възраст, лекувани с такролимус маз (0,03%), са с концентрация в кръвта < 1,0 ng/ml. Когато са наблюдавани концентрации над 1,0 ng/ml, те са преходни. Системната експозиция се увеличава с увеличение на третираните повърхности. Степента и скоростта на локалната резорбция на такролимус намалява при оздравяване на кожата. При деца и възрастни със средно 50% третирана повърхност на тялото системната експозиция (т.е. AUC) на такролимус от Protopic маз е около 30 пъти по-ниска от тази, наблюдавана при перорални имunosupресивни дози при пациенти с трансплантация на бъбрек и черен дроб. Най-ниската кръвна концентрация на такролимус, при която се наблюдават системни ефекти, не е известна. Няма доказателства за системно кумулиране на такролимус при пациенти (възрастни и деца), лекувани продължително (до една година) с такролимус маз.

Разпределение

Тъй като при такролимус маз системната експозиция е ниска, високата степен на свързване на такролимус (> 98,8%) с плазмените протеини не се счита за клинично значима. След приложение върху кожата на такролимус маз, такролимус селективно навлиза в кожата с минимална дифузия в системната циркулация.

Биотрансформация

Метаболизъм на такролимус в човешката кожа не се установява. Системно наличният такролимус се метаболизира изключително в черния дроб чрез CYP3A4.

Елиминиране

Интравенозно приложението на такролимус е с ниска стойност на клирънс. Средният тотален телесен клирънс е около 2,25 l/h. Чернодробният клирънс на системно наличния такролимус може да се понижи при хора с тежка чернодробна недостатъчност или хора, третирани едновременно с лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4. След повторно локално приложение на тази маз средният полуживот на такролимус е 75 часа за възрастни и 65 часа за деца.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на такролимус след локално приложение е сходна с тази, съобщена при възрастни, с минимална системна експозиция и без данни за кумулиране (вж. по-горе).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане и локална поносимост

Многократното локално прилагане на такролимус маз или неговия вехикулум при плъхове, зайци и малки прасета е свързано с леки кожни промени като еритема, едема и папули. Продължителното локално прилагане на такролимус при плъхове води до системна токсичност, включваща промени в бъбреците, панкреаса, очите и нервната система. Промените са предизвикани от високата системна експозиция на гризачите в резултат на високата трансдермална резорбция на такролимус. Малко по-ниското увеличение на телесното тегло при женските е единствената системна промяна, наблюдавана при малки прасета при високи единични дози маз (3%). Зайците са извънредно чувствителни към интравенозно приложение на такролимус, като са наблюдавани обратими кардиотоксични ефекти.

Мутагенност

Тестовите *in vitro* и *in vivo* не показват генотоксичен потенциал на такролимус.

Канцерогенност

Системните изпитвания за канцерогенност при мишки (18 месеца) и плъхове (24 месеца) не доказват канцерогенен потенциал на такролимус.

При 24-месечно изпитване за дермална канцерогенност, проведено при мишки с 0,1% маз, не са наблюдавани кожни тумори. При същото изпитване се открива увеличена честота на поява на лимфома във връзка с висока системна експозиция.

При едно изпитване за фото канцерогенност безкосмени мишки албиноси са третирани хронично с такролимус маз и УВ лъчи. Животните, третирани с такролимус маз, показват статистически значимо намаляване на времето до развитие на кожен тумор (сквамозноклетъчен карцином) и увеличение броя на туморите. Този ефект се проявява при концентрации, по-високи от 0,3% и 1%. Понастоящем значението за хора не е известно. Не е ясно дали ефектът на такролимус се дължи на системна имуносупресия или на локален ефект. Рискът за хора не може да се изключи напълно тъй като възможността за локална имуносупресия при продължителната употреба на такролимус маз е неизвестна.

Репродуктивна токсичност

Ембрионално/фетална токсичност е наблюдавана при плъхове и зайци, но само в дози, които предизвикват значителна токсичност у животните майки. При мъжки плъхове се забелязва понижена функция на спермата при високи подкожно приложени дози такролимус.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бял мек парафин
Течен парафин
Пропилен карбонат
Бял пчелен восък
Твърд парафин
Бутилхидрокситолуен (Е321)
 α -Токоферол рацемат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ламинирана туба с вътрешен слой от полиетилен с ниска плътност с бяла полипропиленова капачка на винт.

Големина на опаковките: 10 g, 30 g и 60 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,1% маз

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g Protopic 0,1% маз съдържа 1,0 mg такролимус (tacrolimus) под формата на такролимус монохидрат (0,1%).

Помощни вещества с известно действие

Бутилхидрокситолуен (Е321) 15 микрограма/g маз.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до бледожълтеникава маз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Protopic 0,1% маз е показан при възрастни и юноши (на възраст 16 и повече години).

Лечение на пристъпи

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при възрастни, които не се повлияват адекватно или не понасят конвенционалните терапии като локални кортикостероиди.

Поддържащо лечение

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит, за предотвратяване на пристъпи и удължаване на интервалите без пристъп, при пациенти с чести обостряния на заболяването (т.е. проявяващи се 4 или повече пъти годишно), които първоначално са се повлияли от максимум 6-седмично лечение с такролимус маз два пъти дневно (лезиите са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Protopic трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит.

Protopic се предлага в две концентрации, Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз.

Дозировка

Лечение на пристъпи

Protopic може да бъде използван за краткосрочно лечение или за дългосрочно лечение с прекъсвания. Лечението не трябва да бъде непрекъснато в дългосрочен план.

Лечението с Protopic трябва да започне при появата на първите признаци и симптоми. Всеки засегнат участък от кожата трябва да бъде лекуван с Protopic, докато лезиите бъдат изчистени, почти изчистени или слабо повлияни. След това пациентите се считат подходящи за

поддържаща терапия (вж. по-долу). При първите признаци на повторна поява на симптомите на заболяването (пристъп) лечението трябва да се възобнови.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Лечението трябва да започне с Protopic 0,1% два пъти дневно и да продължи до изчистване на лезията. Ако симптомите рецидивират, трябва да се започне отново лечение с Protopic 0,1% два пъти дневно. Трябва да се направи опит за намаляване на честотата на приложение или да се използва по-ниската концентрация Protopic 0,03% маз, ако клиничните условия позволяват.

В повечето случаи подобрение се наблюдава до една седмица след началото на лечението. Ако няма признаци на подобрение две седмици след началото на лечението, трябва да се обмислят други възможности за лечение.

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст. Все пак съществуващите клинични данни при тази популация пациенти не показва необходимост от адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

При деца между 2 и 16 години трябва да се използва само Protopic 0,03% маз.

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години, докато не са налице допълнителни данни.

Поддържащо лечение

Пациенти, които се повлияват в рамките на 6-седмично лечение с такролимус маз, прилаган два пъти дневно (лезиите са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни), са подходящи за поддържащо лечение.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Възрастните пациенти (на 16 и повече години) трябва да използват Protopic 0,1% маз. За да се предотврати развитие на пристъпи, Protopic маз трябва да се прилага веднъж дневно, два пъти в седмицата (напр. в понеделник и четвъртък) върху участъците, които обикновено се засягат от атопичен дерматит. Между отделните прилагания трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic.

След 12 месеца лечение, лекарят трябва да направи преглед на състоянието на пациента и да вземе решение дали да продължи поддържащата терапия при липса на данни за безопасност за поддържаща терапия над 12 месеца.

Ако признаците на пристъп се появят отново, необходимо е подновяване на лечението двукратно дневно (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Педиатрична популация

При деца между 2 и 16 години трябва да се използва само Protopic 0,03% маз.

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години, докато не са налице допълнителни данни.

Начин на приложение

Protopic маз се нанася на тънък слой върху засегнатите или обикновено засяганите участъци от кожата. Може да се използва върху всяка част от тялото, включително лицето, шията и местата на сгъвки с изключение на лигавиците. Protopic маз не трябва да се прилага под оклузивна превръзка, тъй като този начин на приложение не е проучен при пациенти (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, макролиди като цяло или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на употребата на Protopic маз излагането на кожата на слънчева светлина трябва да се сведе до минимум, както и трябва да се избягва употребата на ултравиолетова (UV) светлина от солариум, терапия с UVB или UVA в комбинация с псоралени (PUVA) (вж. точка 5.3).

Лекарите трябва да съветват пациентите за подходящите методи за защита от слънцето, като свеждане времето на излагане на слънце до минимум, използване на слънцезащитен продукт и покриване на кожата с подходящо облекло. Protopic маз не трябва да се прилага на лезии, които се смятат за потенциално малигнени или премалигнени. Развитието на каквото и да е ново изменение в третираната зона, различно от предишната екзема, трябва да бъде прегледано от лекар.

Употребата на такролимус маз не се препоръчва при пациенти с дефекти на кожната бариера като синдром на Netherton, ламеларна ихтиоза, генерализирана еритродермия, гангренозна пиодермия или кожна реакция на присадката срещу приемника. Тези заболявания могат да увеличат системната абсорбция на такролимус. При тези заболявания са съобщени постмаркетингови случаи на повишено ниво на такролимус в кръвта. Protopic не трябва да се използва при пациенти с вродена или придобита имунна недостатъчност или при пациенти, които са на имunosупресивна терапия.

Трябва да се внимава, ако се прилага Protopic на пациенти с обширно кожно засягане за продължителен период от време, особено при деца (вж. точка 4.2). По време на лечение с Protopic пациентите, главно пациентите в детска възраст, трябва непрекъснато да се оценяват по отношение на отговора на лечението и продължаващата нужда от лечение. След 12-ия месец тази оценка трябва да включва временно спиране на лечението с Protopic при пациентите в детска възраст (вж. точка 4.2).

Protopic съдържа активното вещество такролимус, калциневринов инхибитор. При трансплантирани пациенти продължителното системно излагане на интензивна имunosупресия след системно приложение на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск от развитие на лимфоми и кожни злокачествени новообразувания. Не са намерени значими системни нива на такролимус при пациенти с atopичен дерматит, третирани с Protopic, и не е известна ролята на локалната имunosупресия.

Въз основа на резултатите от дългосрочните проучвания и опита не е потвърдена връзка между лечението с Protopic маз и развитието на злокачествени новообразувания, но не може да бъдат направени категорични заключения. Препоръчва се такролимус маз да се използва в най-ниската концентрация и с най-малката честота на приложение за възможно най-кратката необходима продължителност според оценката на клиничното състояние, извършена от лекаря (вж. точка 4.2).

В клиничните изпитвания се съобщава за нечести случаи (0,8%) на лимфаденопатия. Повечето от тези случаи са свързани с инфекции (на кожата, дихателни, на зъбите) и се разрешават чрез подходяща терапия с антибиотици. Лимфаденопатия, налична при започване на лечението, трябва да се изследва и държи под наблюдение. В случай на персистираща лимфаденопатия трябва да се установи етиологията ѝ. При отсъствие на ясна етиология на лимфаденопатията или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза трябва да се обсъди прекратяване терапията с Protopic. Пациентите, които развиват лимфаденопатия по време на лечението, трябва да се проследяват, за да се осигури овладяването на лимфаденопатията.

Пациентите с atopичен дерматит са предразположени към повърхностни кожни инфекции. Protopic маз не е оценяван по отношение на ефикасността и безопасността при лечение на клинично инфектиран atopичен дерматит. Преди да започне лечението с Protopic маз,

клиничните инфекции на мястото на лечение трябва да са излекувани. Лечението с Protopic е свързано с увеличен риск от фоликулит и херпес-вирусни инфекции (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [фебрилен херпес], варицелиформен обрив на Капоши) (вж. точка 4.8). При наличието на тези инфекции съотношението риск/полза, свързано с употребата на Protopic, трябва да се прецени.

Не трябва да се прилагат емолиенти, преди да са минали 2 часа от нанасянето на Protopic маз. Едновременната употреба на други препарати за кожно приложение не е изпитвана. Няма опит с едновременна употреба на системни стероиди или имуносупресивни средства.

Трябва да се избягва контакт с очите и лигавиците. Ако случайно мазта попадне в тази област, трябва веднага да се изтрие и/или да се изплакне с вода.

Употребата на Protopic маз под оклузия не е изпитана при пациенти. Не се препоръчват оклузивни превръзки.

Както при всички лекарствени продукти за локално приложение, пациентите трябва да измиват ръцете си след нанасянето, ако не е необходимо лечение на ръцете.

Такролимус се метаболизира изключително в черния дроб и въпреки че кръвните му концентрации след локално приложение са ниски, мазта трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Предупреждения за помощните вещества

Protopic маз съдържа бутилхидрокситолуен (E321) като помощно вещество, който може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конвенционални проучвания за взаимодействията на средства за локално приложение и такролимус маз.

Такролимус не се метаболизира в човешката кожа, което показва, че няма възможност за перкутанни взаимодействия, които да засегнат метаболизма на такролимус.

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Системното излагане при кожно приложение на такролимус маз е ниско (<1,0 ng/ml) и не е вероятно да се влияе от едновременната употреба на вещества, известни като инхибитори на CYP3A4. Все пак възможност за взаимодействия не може да се изключи и едновременното системно приложение на известни CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, интраконазол, кетоконазол и дилтиазем) при пациенти с широко разпространено и/или еритродермално заболяване трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Проведено е проучване за взаимодействие с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа C при деца на възраст 2 – 11 години. Не е наблюдаван ефект върху непосредствения отговор към ваксината, генерирането на имунна памет или хуморалния, и клетъчно-медиаторния имунитет (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на такролимус маз при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Protopic маз не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Данните от употреба при хора показват, че след системно приложение такролимус се екскретира в кърмата. Въпреки че клиничните данни показват, че системната експозиция при приложение на такролимус маз е ниска, кърменето по време на лечение с Protopic маз не се препоръчва.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Protopic маз не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните изпитвания около 50% от пациентите са получили нежелани реакции на кожно дразнене на мястото на приложение. Усещането за парене и пруритус са много често леки до умерени, с тенденция да отзвучат до една седмица след началото на лечението. Еритемата е честа нежелана реакция на кожно дразнене. Често се наблюдава и усещане за топлина, болка, парестезия и обрив на мястото на приложение. Честа е и непоносимостта към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка). Пациентите може да бъдат с увеличен риск от поява на фоликулит, акне и херпесни вирусни инфекции.

Нежеланите реакции във вероятна връзка с лечението са изброени по-долу по системо-органи класове. Честотата се дефинира като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100, <1/10	Нечести ≥1/1 000, <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Локална кожна инфекция, независимо от специфичната етиология, включително, но неограничаваща се до: екзема херпетикум, фоликулит, херпес симплекс, херпес-вирусна инфекция, варицелиформен обрив на Капоши*		Херпес-вирусна инфекция на очите*
Нарушения на метаболизма и храненето		Непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка)		
Нарушения на нервната система		Парестезии и дизестезии (хиперестезия, усещане за парене)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус	Акне*	Розацея* Лентиго*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Парене на мястото на приложение, пруритус на мястото на приложение	Топлина на мястото на приложение, еритема на мястото на приложение, болка на мястото на приложение, дразнене на мястото на приложение, парестезия на мястото на приложение, обрив на мястото на приложение		Едем на мястото на приложение*
Изследвания				Увеличено ниво на лекарствения продукт* (вж. точка 4.4)

*Нежеланата реакция е съобщена по време на постмаркетинговото наблюдение.

Поддържащо лечение

При проучване на поддържащото лечение (два пъти седмично) при възрастни и деца с умерен и тежък атопичен дерматит е наблюдавана по-честа, отколкото при контролната група, проява на

следните нежелани събития: импетиго на мястото на приложение (7,7% при деца) и инфекции на мястото на приложение (6,4% при деца и 6,3% при възрастни).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозиране след приложение върху кожата не е вероятно.

Ако се погълне, може да се приложат общи поддържащи мерки. Те може да включват мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус. Поради естеството на разтворителя на лекарствената форма не се препоръчва предизвикване на повръщане или стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Механизмът на действие на такролимус при атопичния дерматит не е напълно изяснен. При провеждане на следните наблюдения клиничното им значение при атопичния дерматит не е известно.

Чрез свързване към специфичен цитоплазмен имунофилин (FKBP12) такролимус инхибира калций зависими пътища на сигнално преобразуване в Т клетките, с което предотвратява транскрипцията и синтеза на IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 и други цитокини като GM-CSF, TNF-α и IFN-γ.

In vitro, в Лангерхансови клетки, изолирани от нормална човешка кожа, такролимус понижава стимулиращата активност към Т-клетките. Показано е също, че такролимус инхибира освобождаването на възпалителните медиатори от кожни мастоцити, базофили и еозинофили.

При животни такролимус маз потиска възпалителните реакции в експериментални и спонтанни модели на дерматит, наподобяващи човешкия атопичен дерматит. Такролимус маз не намалява дебелината на кожата и не предизвиква кожна атрофия при животните.

При пациентите с атопичен дерматит подобрението на кожните лезии по време на лечението с такролимус маз е свързано с намалена Fc рецепторна експресия в Лангерхансовите клетки и понижение на тяхната хиперстимулираща активност по отношение на Т-клетките. Такролимус маз не влияе върху синтеза на колаген при хора.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Protopic са оценени при повече от 18 500 пациенти, лекувани с такролимус маз в клинични изпитвания от фаза I до фаза III. Тук са представени данните от шест големи изпитвания.

В шестмесечно многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано изпитване 0,1% такролимус маз се прилага два пъти дневно при възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит и се сравнява с режим на базата на кортикостероид за локално приложение (0,1% хидрокортизон бутират върху торса и крайниците, 1% хидрокортизон ацетат върху лицето и врата). Първичната крайна точка е степента на отговор на 3-ия месец, дефинирана като частта пациенти с най-малко 60%

подобрение на mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) между началната точка и 3-ия месец. Степента на отговора при групата с 0,1% такролимус (71,6%) е значително по-висока от тази при групата с лечение на базата на локален кортикостероид (50,8%); $p < 0,001$, Таблица 1). Степента на отговорите на 6-ия месец е сравнима с 3-месечните резултати.

Таблица 1: Ефикасност на 3-ия месец

	Режим с локално приложение на кортикостероиди§ (N=485)	Такролимус 0,1% (N=487)
Степен на отговорите с $\geq 60\%$ подобрение на mEASI (първична крайна точка)§§	50,8%	71,6%
Подобрение $\geq 90\%$ по обща лекарска оценка	28,5%	47,7%

§ Кортикостероиди с локално приложение = 0,1% хидрокортизон бутират върху торса и крайниците, 1% хидрокортизон ацетат върху лицето и врата

§§ по-високи стойности = по-голямо подобрение

Честотата и природата на повечето нежелани реакции са подобни в двете групи. Парене на кожата, herpes simplex, непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето и кожна чувствителност след прием на алкохол), сърбеж на кожата, хиперстезия, акне и гъбичен дерматит се срещат по-често в групата с такролимус. Няма клинично значими промени в лабораторните стойности или жизнените показатели при двете групи по време на изпитването.

При второто изпитване при деца на възраст от 2 до 15 години с умерен до тежък атопичен дерматит се прилага два пъти дневно в продължение на три седмици 0,03% такролимус маз, 0,1% такролимус маз или 1% хидрокортизон ацетат маз. Първичната крайна точка е площта под кривата (AUC) на mEASI като процент от началната точка средно за периода на лечение. Резултатите от това многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано изпитване показват, че такролимус маз 0,03% и 0,1% е значително по-ефективен ($p < 0,001$ за двата), отколкото 1% хидрокортизон ацетат маз (Таблица 2).

Таблица 2: Ефикасност на 3-та седмица

	Хидрокортизон ацетат 1% (N=185)	Такролимус 0,03% (N=189)	Такролимус 0,1% (N=186)
Средна mEASI като процент от базовата линия чрез AUC (първична крайна точка)§	64,0%	44,8%	39,8%
Подобрение $\geq 90\%$ по обща лекарска оценка	15,7%	38,5%	48,4%

§ по-ниски стойности = по-голямо подобрение

Честотата на локалното кожно парене е по-висока при групите с такролимус отколкото при групата с хидрокортизон. Пруритус намалява с времето при групата с такролимус, но не и при групата с хидрокортизон. И при двете групи на лечение по време на клиничните изпитвания не се наблюдават клинично значими промени в лабораторните стойности или в жизнените показатели.

Целта на третото многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано изпитване е оценката на ефикасността и безопасността на 0,03% такролимус маз, приложена веднъж или два пъти дневно в сравнение с 1% хидрокортизон ацетат маз два пъти дневно при деца с умерен до тежък атопичен дерматит. Продължителността на лечението е до 3 седмици.

Таблица 3: Ефикасност на 3-та седмица

	Хидрокортизон ацетат 1% два пъти дневно (N=207)	Такролимус 0,03% веднъж дневно (N=207)	Такролимус 0,03% два пъти дневно (N=210)
Средно процентно намаление на mEASI (първична крайна точка)§	47,2%	70,0%	78,7%
Подобрение ≥ 90% по обща лекарска преценка.	13,6%	27,8%	36,7%

§ по-високи стойности = по-голямо подобрение

Първичната крайна точка е дефинирана като намаление на процента mEASI от началната точка до края на лечението. Статистически значимо по-голямо подобрение се наблюдава в групите с 0,03% такролимус маз, приложен веднъж и два пъти дневно в сравнение с хидрокортизон ацетат маз 2 пъти дневно ($p < 0,001$ за двата). Лечението 2 пъти дневно с 0,03% такролимус маз е по-ефективно от това веднъж дневно (Таблица 3). Честотата на локалното кожно парене е по-висока при групата с такролимус, отколкото при хидрокортизоновата група. Няма клинично релевантни промени в лабораторните стойности или в жизнените показатели при двете групи по време на изпитването.

В четвъртото изпитване около 800 пациенти (на възраст ≥ 2 години) се лекуват с 0,1% такролимус маз с прекъсване или непрекъснато в открито продължително изпитване за безопасност до 4 години, като 300 пациенти са лекувани поне 3 години и 79 пациенти са лекувани най-малко 42 месеца. Въз основа на промените от началната точка по EASI скор и засегнатите повърхности на тялото пациентите независимо от възрастта си имат подобрение на атопичния дерматит във всички последователни точки от времето. Освен това няма доказателство за загуба на ефикасността по време на клиничното изпитване. Като цяло, възникването на нежеланите реакции показва тенденция към намаляване с напредване на изпитването при всички пациенти независимо от възрастта. Трите най-чести нежелани реакции, за които се съобщава, са грипоподобни симптоми (простуда, инфлуенца, инфекция на горните дихателни пътища и др.), пруритус и парене на кожата. По време на това продължително изпитване не са наблюдавани нежелани реакции, за които да не е съобщавано в по-краткотрайните и/или предишни изпитвания.

Ефикасността и безопасността на такролимус маз при поддържаща терапия на лек до тежък атопичен дерматит са оценени при 524 пациенти при две подобни по дизайн многоцентрови изпитвания фаза III, едно при възрастни пациенти (≥ 16 години) и едно при педиатрични пациенти (2 – 15 години). И при двете проучвания пациентите с активно заболяване са включени в открит период на проучването (ОПП), през който лезиите са лекували с такролимус маз два пъти дневно, докато подобрението достигне предварително определен скор (Обща оценка на изследователя (*Investigator's Global Assessment*) [ООИ] ≤ 2 , т.е. пълно изчистване, почти пълно изчистване или леко заболяване), за максимум 6 седмици. След това пациентите са включени в двойно-сляп период на контрол на заболяването (ДПК) в продължение на максимум 12 месеца. Пациентите са рандомизирани в две групи, да получават или такролимус маз (0,1% за възрастни; 0,03% за деца) или плацебо веднъж дневно, два пъти в седмицата – в понеделник и четвъртък. При поява на обостряне на заболяването пациентите са лекувани открито с такролимус маз, два пъти дневно в продължение на максимум 6 седмици, докато ООИ скорът отново стане ≤ 2 .

Първичната крайна точка и при двете проучвания е броят на обострянията на заболяването, изискващи „съществена терапевтична интервенция“ по време на (ДПК), определяни като обостряне с ООИ от 3 – 5 (т.е. умерено, тежко и много тежко заболяване) на първия ден от появата на пристъпа и изискващи повече от седемдневно лечение. Двете проучвания показват значима полза от лечението с такролимус маз два пъти седмично по отношение на първичната и ключовите вторични крайни точки за период от 12 месеца при сборна популация пациенти с лек до тежък атопичен дерматит. При субанализ на сборна популация пациенти с умерен до

тежък атопичен дерматит, тези разлики остават статистически значими (Таблица 4). При тези проучвания не са наблюдавани несъобщени до момента нежелани събития.

Таблица 4: Ефикасност (умерена до тежка субпопулация)

	Възрастни, ≥ 16 години		Деца, 2 – 15 години	
	Такролимус 0,1% два пъти седмично (N=80)	Плацебо два пъти седмично (N=73)	Такролимус 0,03% два пъти седмично (N=78)	Плацебо два пъти седмично (N=75)
Медиана на броят ОБ, изискващи съществена интервенция, отнесени към времето на риск (% пациенти без ОБ, изискващи съществена интервенция)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Медиана на времето до първото ОБ, изискващо съществена интервенция	142 дни	15 дни	217 дни	36 дни
Медиана на броят ОБ, отнесени към времето на риск (% пациенти без ниито един период на ОБ)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Медиана на времето до първото ОБ	123 дни	14 дни	146 дни	17 дни
Среден процент (СО) на дните за лечение на ОБ	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ОБ: обостряне на болестта

$P < 0,001$ в полза на такролимус маз 0,1% (за възрастни) и 0,03% (за деца) за първичната и ключовите вторични крайни точки.

Проведено е седеммесечно, двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при педиатрични пациенти (2 – 11 години) с умерена до тежка форма на атопичен дерматит. В едното рамо пациентите получават Protopic 0,03% маз (N=121) два пъти дневно в продължение на 3 седмици и след това веднъж на ден до изчистване. В сравнителното рамо пациентите получават 1% хидрокортизон ацетат маз (НА) за глава и шия и 0,1% хидрокортизон бутират маз за тяло и крайници (N=111) два пъти дневно в продължение на 2 седмици и след това НА два пъти дневно за всички засегнати участъци. През този период всички пациенти и контроли (N=44) получават първична имунизация и реимунизация с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа C.

Първичната крайна точка на проучването е степента на отговор към ваксината, определен като процент от пациентите с титър на серумни бактерицидни антитела (SBA) ≥ 8 при визита на седмица 5. Анализът на степента на отговор на седмица 5 показва еквивалентност между терапевтичните групи (хидрокортизон 98,3%, такролимус маз 95,4%; 7 – 11 години: 100% и в двете рамена). Резултатите от контролната група са подобни.

Първичният отговор към ваксината не е засегнат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Клиничните данни показват, че концентрациите на такролимус в системното кръвообращение след локално приложение са ниски и когато са измерими – преходни.

Абсорбция

Данните от здрави доброволци показват, че системната експозиция на такролимус е малка или няма такава след единично или повторно приложение върху кожата на такролимус маз.

Таргетните най-ниски концентрации на перорален такролимус са 5 – 20 ng/ml за системна имunosupресия при пациенти, претърпели трансплантация. Повечето пациенти с atopичен дерматит (възрастни и деца), лекувани с единични или повторни апликации на такролимус маз (0,03 – 0,1%), и кърмачета над 5-месечна възраст, лекувани с такролимус маз (0,03%), са с концентрация в кръвта < 1,0 ng/ml. Когато са наблюдавани концентрации над 1,0 ng/ml, те са преходни. Системната експозиция се увеличава с увеличение на третираните повърхности. Степента и скоростта на локалната резорбция на такролимус намалява при оздравяване на кожата. При деца и възрастни със средно 50% третирана повърхност на тялото системната експозиция (т.е. AUC) на такролимус от Protopic маз е около 30 пъти по-ниска от тази, наблюдавана при перорални имunosupресивни дози при пациенти с трансплантация на бъбрек и черен дроб. Най-ниската кръвна концентрация на такролимус, при която се наблюдават системни ефекти, не е известна. Няма доказателства за системно кумулиране на такролимус при пациенти (възрастни и деца), лекувани продължително (до една година) с такролимус маз.

Разпределение

Тъй като при такролимус маз системната експозиция е ниска, високата степен на свързване на такролимус (> 98,8%) с плазмените протеини не се счита за клинично значима. След приложение върху кожата на такролимус маз, такролимус селективно навлиза в кожата с минимална дифузия в системната циркулация.

Биотрансформация

Метаболизъм на такролимус в човешката кожа не се установява. Системно наличният такролимус се метаболизира изключително в черния дроб чрез CYP3A4.

Елиминиране

Интравенозно приложението на такролимус е с ниска стойност на клирънс. Средният тотален телесен клирънс е около 2,25 l/h. Чернодробният клирънс на системно наличния такролимус може да се понижи при хора с тежка чернодробна недостатъчност или хора, третирани едновременно с лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4. След повторно локално приложение на тази маз средният полуживот на такролимус е 75 часа за възрастни и 65 часа за деца.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на такролимус след локално приложение е сходна с тази, съобщена при възрастни, с минимална системна експозиция и без данни за кумулиране (вж. по-горе).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане и локална поносимост

Многократното локално прилагане на такролимус маз или неговия вехикулум при плъхове, зайци и малки прасета е свързано с леки кожни промени като еритема, едема и папули. Продължителното локално прилагане на такролимус при плъхове води до системна токсичност, включваща промени в бъбреците, панкреаса, очите и нервната система. Промените са предизвикани от високата системна експозиция на гризачите в резултат на високата трансдермална резорбция на такролимус. Малко по-ниското увеличение на телесното тегло при женските е единствената системна промяна, наблюдавана при малки прасета при високи единични дози маз (3%). Зайците са извънредно чувствителни към интравенозно приложение на такролимус, като са наблюдавани обратими кардиотоксични ефекти.

Мутагенност

Тестовите *in vitro* и *in vivo* не показват генотоксичен потенциал на такролимус.

Канцерогенност

Системните изпитвания за канцерогенност при мишки (18 месеца) и плъхове (24 месеца) не доказват канцерогенен потенциал на такролимус.

При 24-месечно изпитване за дермална канцерогенност, проведено при мишки с 0,1% маз, не са наблюдавани кожни тумори. При същото изпитване се открива увеличена честота на поява на лимфома във връзка с висока системна експозиция.

При едно изпитване за фото канцерогенност безкосмени мишки албиноси са третирани хронично с такролимус маз и УВ лъчи. Животните, третирани с такролимус маз, показват статистически значимо намаляване на времето до развитие на кожен тумор (сквамозноклетъчен карцином) и увеличение броя на туморите. Този ефект се проявява при концентрации, по-високи от 0,3% и 1%. Понастоящем значението за хора не е известно. Не е ясно дали ефектът на такролимус се дължи на системна имуносупресия или на локален ефект. Рискът за хора не може да се изключи напълно тъй като възможността за локална имуносупресия при продължителната употреба на такролимус маз е неизвестна.

Репродуктивна токсичност

Ембрионално/фетална токсичност е наблюдавана при плъхове и зайци, но само в дози, които предизвикват значителна токсичност у животните майки. При мъжки плъхове се забелязва понижена функция на спермата при високи подкожно приложени дози такролимус.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бял мек парафин
Течен парафин
Пропилен карбонат
Бял пчелен восък
Твърд парафин
Бутилхидрокситолуен (Е321)
 α -Токоферол рацемат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ламинирана туба с вътрешен слой от полиетилен с ниска плътност с бяла полипропиленова капачка на винт.

Големина на опаковките: 10 g, 30 g и 60 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

PROTOPIC 0,03% МАЗ (КАРТОНЕНА КУТИЯ 10 g, 30 g, 60 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,03% маз
такролимус монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 g маз съдържа: 0,3 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин, бутилхидрокситолуен (Е321), α -Токоферол рацемат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

10 g
30 g
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Protopic 0,03%

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

PROTOPIC 0,03% МАЗ (ТУБА 10 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Protopic 0,03% маз
такролимус монохидрат
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 g

6. ДРУГО

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

EU/1/02/201/005

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

PROTOPIC 0,03% МАЗ (ТУБА 30 g, 60 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,03% маз
такролимус монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 g маз съдържа: 0,3 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин, бутилхидрокситолуен (Е321), α -Токоферол рацемат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

30 g
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

PROTOPIC 0,1% МАЗ (КАРТОНЕНА КУТИЯ 10 g, 30 g, 60 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,1% маз
такролимус монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 g маз съдържа: 1,0 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин, бутилхидрокситолуен (Е321), α -Токоферол рацемат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

10 g
30 g
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Protopic 0,1%

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

PROTOPIC 0,1% МАЗ (ТУБА 10 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Protopic 0,1% маз
такролимус монохидрат
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 g

6. ДРУГО

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

EU/1/02/201/006

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

PROTOPIC 0,1% МАЗ (ТУБА 30 g, 60 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,1% маз
такролимус монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 g маз съдържа: 1,0 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин,
бутилхидрокситолуен (Е321), α -Токоферол рацемат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

30 g
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Protopic 0,03% маз такролимус (tacrolimus) монохидрат

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Protopic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Protopic
3. Как да използвате Protopic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Protopic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Protopic и за какво се използва

Активното вещество на Protopic, такролимус монохидрат, е имуномодулатор.

Protopic 0,03% маз се използва за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит (екзема) при възрастни, които не отговарят адекватно или не понасят общоприетите лечения като локални кортикостероиди и при деца (на 2 или повече години), които не успяват да отговорят адекватно на общоприетите лечения като локални кортикостероиди.

Ако след лечение на пристъп, продължаващо до 6 седмици, умереният до тежък атопичен дерматит е изчистен или почти изчистен и ако при Вас пристъпите се появяват често (т.е. 4 или повече пъти годишно), възможно е да се предотврати повторната поява на пристъпи или да се удължи времето без пристъпи, като се използва Protopic 0,03% маз два пъти седмично.

При атопичен дерматит свръхреактивността на кожната имунна система предизвиква възпаление на кожата (сърбеж, зачервяване, сухота). Protopic променя абнормния имунен отговор и облекчава кожното възпаление и сърбежа.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Protopic

Не използвайте Protopic

- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към макролидни антибиотици (напр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Protopic:

- Ако имате **чернодробна недостатъчност**.
- Ако имате **кожни злокачествени заболявания** (тумори) или ако имате **отслабена имунна система** (имунокомпрометирана) независимо от причината.

- Ако имате **наследствено кожно заболяване**, като синдром на Нетертон, ламеларна ихтиоза (усилено лющене на кожата, поради задебеляване на външния слой на кожата), или ако имате възпалително кожно заболяване като **гангренозна пиодермия**, или ако страдате от **генерализирана еритродермия** (възпалително зачервяване и лющене на цялата кожа).
- Ако имате кожна реакция на присадката срещу приемника (имунна реакция на кожата, която е често усложнение при пациенти, претърпели костно-мозъчна трансплантация).
- Ако имате **подути лимфни възли** при започване на лечението. Ако по време на лечението с Protopic лимфните Ви възли се уголемят, консултирайте се с Вашия лекар.
- Ако имате **инфектирани лезии**. Не прилагайте мазта върху инфектирани лезии.
- Ако забележите **промяна на външния вид на кожата си**, моля, уведомете Вашия лекар.
- Въз основа на резултатите от дългосрочните проучвания и опита не е потвърдена връзка между лечението с Protopic маз и развитието на злокачествени новообразувания, но не може да бъдат направени категорични заключения.
- Трябва да избягвате продължителното излагане на кожата на естествена или на изкуствена слънчева светлина, например солариум. Ако прекарвате време на открито след прилагане на Protopic, използвайте слънцезащитен продукт и носете широка дреха, която предпазва кожата от слънцето. Освен това поискайте съвет от Вашия лекар за други подходящи методи за защита от слънцето. Ако са Ви предписали лечение със светлина, информирайте Вашия лекар, че използвате Protopic, тъй като не се препоръчва едновременната употреба на Protopic с лечение със светлина.
- Ако Вашият лекар Ви каже да прилагате Protopic два пъти седмично, за да поддържате изчистването от атопичния дерматит, той трябва да проверява Вашето състояние най-малко на 12 месеца, дори ако то е под контрол. При деца поддържащото лечение трябва да бъде прекратено след 12 месеца, за да се прецени дали все още има нужда от продължаване на лечението.
- Препоръчва се Protopic маз да се използва в най-ниската концентрация и с най-малката честота на приложение за възможно най-кратката необходима продължителност. Това решение трябва да се основава на оценката на Вашия лекар относно това как екземата Ви реагира на Protopic маз.

Деца

- Protopic маз **не е одобрен за деца под 2-годишна възраст**. Следователно не трябва да се използва в тази възрастова група. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- Ефектът от лечението с Protopic върху развиващата се имунна система при деца, особено при малки деца, не е установен.

Други лекарства, козметични продукти и Protopic

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Може да използвате хидратиращи кремове и лосиони по време на лечението с Protopic, но те трябва да се прилагат най-малко 2 часа след Protopic.

Употребата на Protopic едновременно с други продукти за приложение върху кожата или с перорални кортикостероиди (напр. кортизон), или с продукти, които влияят върху имунната система, не е проучена.

Protopic с алкохол

Докато използвате Protopic, пиенето на алкохол може да предизвика зачервяване на кожата или на лицето и усещане за топлина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Protopic съдържа бутилхидрокситолуен (Е321)

Protopic съдържа бутилхидрокситолуен (Е321), който може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

3. Как да използвате Protopic

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Нанасяйте тънък слой Protopic върху засегнатите участъци на Вашата кожа.
- Protopic може да се използва върху повечето части на тялото, включително лицето, шията и сгъвките на лактите и коленете.
- Избягвайте употребата на мазта във вътрешността на носа, устата или в очите. Ако мазта попадне в някоя от тези области, трябва да се избърше добре и/или да се изплакне с вода.
- Не покривайте третираната кожа с никакви превръзки.
- Измивайте ръцете си след като нанесете Protopic, освен ако и ръцете Ви трябва да се третират.
- Преди да нанесете Protopic след вана или душ проверете дали кожата Ви е напълно суха.

Деца (на 2 години и по-големи)

Прилагайте Protopic 0,03% маз два пъти дневно в продължение на най-много 3 седмици, веднъж сутрин и веднъж вечер. След това мазта трябва да се използва веднъж дневно върху всеки засегнат участък от кожата до изчистване на екземата.

Възрастни (на 16 години и по-големи)

При възрастни (на 16 години и по-големи) се предлагат две концентрации Protopic (Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз). Вашият лекар ще реши коя от тях е най-добра за Вас.

Обикновено лечението започва с Protopic 0,1% маз два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, докато екземата се изчисти. В зависимост от повлияването на екземата Вашият лекар ще реши дали ще се намали честотата на приложение или ще се продължи с по-ниската концентрация Protopic 0,03% маз.

Всеки засегнат участък от кожата се третира, докато екземата отзвучи. Обикновено подобрението се вижда след една седмица. Ако след 2 седмици не се наблюдава подобрение, трябва да се обърнете към лекаря за друго възможно лечение.

Когато атопичният Ви дерматит е изчистен или почти изчистен, Вашият лекар може да Ви каже да употребявате Protopic маз два пъти седмично (Protopic 0,03% за деца и Protopic 0,1% за възрастни). Protopic маз трябва да бъде прилаган веднъж на ден, два пъти в седмицата (например понеделник и четвъртък) върху участъците от тялото Ви, които често се засягат от атопичния дерматит. Трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic между приложенията. Ако симптомите се появят отново, трябва да използвате Protopic два пъти дневно, както е описано по-горе и да си запишете час за преглед при Вашия лекар.

Ако случайно погълнете от тази маз

Ако случайно погълнете от тази маз, веднага трябва да се консултирате с Вашия лекар. Не трябва да предизвиквате повръщане.

Ако сте пропуснали да използвате Protopic

Ако забравите да нанесете в предвиденото време мазта, направете го веднага щом си спомните и след това продължете както преди.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- чувство за парене и сърбеж

Обикновено тези симптоми са леки до умерени и отзвучават една седмица след употребата на Protopic.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- зачервяване
- усещане за топлина
- болка
- повишена кожна чувствителност (по-специално към топло и студено)
- боцкане по кожата
- обрив
- ограничени кожни инфекции, независимо от специфичния причинител, включително, но не само: възпалени или инфектирани космени фоликули, обикновен херпес, генерализирана инфекция, причинена от вируса на обикновен херпес генерализирана инфекция с херпес симплекс вирус (вирус, който причинява обикновен херпес)
- зачервяване на лицето или дразнене на кожата след пиене на алкохол също се наблюдава често

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 човека):

- акне

След лечение два пъти седмично при деца и възрастни има съобщения за инфекции на мястото на приложение. При деца има съобщения за импетиго, повърхностна бактериална инфекция на кожата, която обикновено води до мехури или рани по кожата.

Розацея (зачервяване на лицето), розацея-подобен дерматит, лентиго (наличие на плоски кафяви петна по кожата), подуване на мястото на приложение и херпесни инфекции на окото са съобщавани по време на постмаркетинговия опит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Protopic

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Protopic

- Активното вещество е такролимус монохидрат.
Един грам Protopic 0,03% маз съдържа 0,3 mg такролимус (като такролимус монохидрат).
- Другите съставки са бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин, бутилхидрокситолуен (E321), α -Токоферол рацемат.

Как изглежда Protopic и какво съдържа опаковката

Protopic е бяла до бледожълта маз. Предлага се в туби, съдържащи 10, 30 или 60 g маз. Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара. Protopic се предлага в две концентрации (Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз).

Притежател на разрешението за употреба

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88
Дания

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Protopic 0,1% маз такролимус (tacrolimus) монохидрат

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Protopic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Protopic
3. Как да използвате Protopic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Protopic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Protopic и за какво се използва

Активното вещество на Protopic, такролимус монохидрат, е имуномодулатор.

Protopic 0,1% маз се използва за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит (екзема) при възрастни, които не отговарят адекватно или не понасят общоприетите лечения като локални кортикостероиди.

Ако след лечение на пристъп, продължаващо до 6 седмици, умереният до тежък атопичен дерматит е изчистен или почти изчистен и ако при Вас пристъпите се появяват често (т.е. 4 или повече пъти годишно), възможно е да се предотврати повторната поява на пристъпи или да се удължи времето без пристъпи, като се използва Protopic 0,1% маз два пъти седмично.

При атопичен дерматит свръхреактивността на кожата имунна система предизвиква възпаление на кожата (сърбеж, зачервяване, сухота). Protopic променя абнормния имунен отговор и облекчава кожното възпаление и сърбежа.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Protopic

Не използвайте Protopic

- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към макролидни антибиотици (напр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Protopic:

- Ако имате **чернодробна недостатъчност**.
- Ако имате **кожни злокачествени заболявания** (тумори) или ако имате **отслабена имунна система** (имунокомпрометирана) независимо от причината.

- Ако имате **наследствено кожно заболяване**, като синдром на Нетертон, ламеларна ихтиоза (усилено лющене на кожата, поради задебеляване на външния слой на кожата), или ако имате възпалително кожно заболяване като **гангренозна пиодермия**, или ако страдате от **генерализирана еритродермия** (възпалително зачервяване и лющене на цялата кожа).
- Ако имате кожна реакция на присадката срещу приемника (имунна реакция на кожата, която е често усложнение при пациенти, претърпели костно-мозъчна трансплантация).
- Ако имате **подути лимфни възли** при започване на лечението. Ако по време на лечението с Protopic лимфните Ви възли се уголемят, консултирайте се с Вашия лекар.
- Ако имате **инфектирани лезии**. Не прилагайте мазта върху инфектирани лезии.
- Ако забележите **промяна на външния вид на кожата си**, моля, уведомете Вашия лекар.
- Въз основа на резултатите от дългосрочните проучвания и опита не е потвърдена връзка между лечението с Protopic маз и развитието на злокачествени новообразувания, но не може да бъдат направени категорични заключения.
- Трябва да избягвате продължителното излагане на кожата на естествена или на изкуствена слънчева светлина, например солариум. Ако прекарвате време на открито след прилагане на Protopic, използвайте слънцезащитен продукт и носете широка дреха, която предпазва кожата от слънцето. Освен това поискайте съвет от Вашия лекар за други подходящи методи за защита от слънцето. Ако са Ви предписали лечение със светлина, информирайте Вашия лекар, че използвате Protopic, тъй като не се препоръчва едновременната употреба на Protopic с лечение със светлина.
- Ако Вашият лекар Ви каже да прилагате Protopic два пъти седмично, за да поддържате изчистването от атопичния дерматит, той трябва да проверява Вашето състояние най-малко на 12 месеца, дори ако то е под контрол. При деца поддържащото лечение трябва да бъде прекратено след 12 месеца, за да се прецени дали все още има нужда от продължаване на лечението.
- Препоръчва се Protopic маз да се използва в най-ниската концентрация и с най-малката честота на приложение за възможно най-кратката необходима продължителност. Това решение трябва да се основава на оценката на Вашия лекар относно това как екземата Ви реагира на Protopic маз.

Деца

- Protopic 0,1% маз **не е одобрен за деца под 16-годишна възраст**. Следователно не трябва да се използва в тази възрастова група. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- Ефектът от лечението с Protopic върху развиващата се имунна система при деца, особено при малки деца, не е установен.

Други лекарства, козметични продукти и Protopic

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Може да използвате хидратиращи кремове и лосиони по време на лечението с Protopic, но те трябва да се прилагат най-малко 2 часа след Protopic.

Употребата на Protopic едновременно с други продукти за приложение върху кожата или с перорални кортикостероиди (напр. кортизон), или с продукти, които влияят върху имунната система, не е проучена.

Protopic с алкохол

Докато използвате Protopic, пиенето на алкохол може да предизвика зачервяване на кожата или на лицето и усещане за топлина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Protopic съдържа бутилхидрокситолуен (E321)

Protopic съдържа бутилхидрокситолуен (E321), който може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

3. Как да използвате Protopic

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Нанасяйте тънък слой Protopic върху засегнатите участъци на Вашата кожа.
- Protopic може да се използва върху повечето части на тялото, включително лицето, шията и сгъвките на лактите и коленете.
- Избягвайте употребата на мазта във вътрешността на носа, устата или в очите. Ако мазта попадне в някоя от тези области, трябва да се избърше добре и/или да се изплакне с вода.
- Не покривайте третираната кожа с никакви превръзки.
- Измивайте ръцете си след като нанесете Protopic, освен ако и ръцете Ви трябва да се третират.
- Преди да нанесете Protopic след вана или душ проверете дали кожата Ви е напълно суха.

Възрастни (на 16 години и по-големи)

При възрастни (на 16 години и по-големи) се предлагат две концентрации Protopic (Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз). Вашият лекар ще реши коя от тях е най-добра за Вас.

Обикновено лечението започва с Protopic 0,1% маз два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, докато екземата се изчисти. В зависимост от повлияването на екземата Вашият лекар ще реши дали ще се намали честотата на приложение или ще се продължи с по-ниската концентрация Protopic 0,03% маз.

Всеки засегнат участък от кожата се третира, докато екземата отзвучи. Обикновено подобрението се вижда след една седмица. Ако след 2 седмици не се наблюдава подобрение, трябва да се обърнете към лекаря за друго възможно лечение.

Когато атопичният Ви дерматит е изчистен или почти изчистен, Вашият лекар може да Ви каже да употребявате Protopic 0,1% маз два пъти седмично. Protopic 0,1% маз трябва да бъде прилаган веднъж на ден, два пъти в седмицата (например понеделник и четвъртък) върху участъците от тялото Ви, които често се засягат от атопичния дерматит. Трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic между приложенията.

Ако симптомите се появят отново, трябва да използвате Protopic два пъти дневно, както е описано по-горе и да си запишете час за преглед при Вашия лекар.

Ако случайно погълнете от тази маз

Ако случайно погълнете от тази маз, веднага трябва да се консултирате с Вашия лекар. Не трябва да предизвиквате повръщане.

Ако сте пропуснали да използвате Protopic

Ако забравите да нанесете в предвиденото време мазта, направете го веднага щом си спомните и след това продължете както преди.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- чувство за парене и сърбеж

Обикновено тези симптоми са леки до умерени и отзвучават една седмица след употребата на Protopic.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- зачервяване
- усещане за топлина
- болка
- повишена кожна чувствителност (по-специално към топло и студено)
- боцкане по кожата
- обрив
- ограничени кожни инфекции, независимо от специфичния причинител, включително, но не само: възпалени или инфектирани космени фоликули, обикновен херпес, генерализирана инфекция, причинена от вируса на обикновен херпес генерализирана инфекция с херпес симплекс вирус (вирус, който причинява обикновен херпес)
- зачервяване на лицето или дразнене на кожата след пиене на алкохол също се наблюдава често

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 човека):

- акне

След лечение два пъти седмично при възрастни има съобщения за инфекции на мястото на приложение.

Розацея (зачервяване на лицето), розацея-подобен дерматит, лентиго (наличие на плоски кафяви петна по кожата), подуване на мястото на приложение и херпесни инфекции на околото са съобщавани по време на постмаркетинговия опит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Protopic

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Protopic

- Активното вещество е такролимус монохидрат.
Един грам Protopic 0,1% маз съдържа 1,0 mg такролимус (като такролимус монохидрат).

- Другите съставки са бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин, бутилхидрокситолуен (E321), α -Токоферол рацемат.

Как изглежда Protopic и какво съдържа опаковката

Protopic е бяла до бледожълта маз. Предлага се в туби, съдържащи 10, 30 или 60 g маз. Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара. Protopic се предлага в две концентрации (Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз).

Притежател на разрешението за употреба

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88
Дания

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.