

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protopic 0,03% αλοιφή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,03%).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) 15 μικρογραμμάρια /γραμμάριο αλοιφής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή

Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η αλοιφή Protopic 0,03% ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών.

Θεραπεία υποτροπών

*Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

*Παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω)*

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

Συντηρητική θεραπεία

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας για την αποφυγή των υποτροπών και για την επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των υποτροπών σε ασθενείς που βιώνουν συχνές υποτροπές της νόσου (δηλ. εμφάνιση 4 ή περισσότερες φορές ανά έτος) και οι οποίοι είχαν μία αρχική ανταπόκριση σε 6 εβδομάδες μέγιστης διάρκειας θεραπείας εφαρμογής της αλοιφής δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των περιοχών, σχεδόν ή ήπια επιρροή).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Protopic πρέπει να χορηγείται αρχικά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Το Protopic διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες, αλοιφή Protopic 0,03% και Protopic 0,1%.

Δοσολογία

Θεραπεία υποτροπών

Το Protopic χορηγείται σε μικρής διάρκειας και διαλείπουσας μακράς διάρκειας θεραπεία. Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι συνεχής σε μακροπρόθεσμη βάση.

Η θεραπεία με Protopic πρέπει να αρχίσει κατά την πρώτη εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων. Η θεραπεία σε κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος συνεχίζεται με Protopic έως την πλήρη ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρη ή ήπια επιρροή. Μετέπειτα, οι ασθενείς θεωρούνται κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία (βλέπε παρακάτω). Κατά τα πρώτα συμπτώματα υποτροπής (εξάρσεις) των συμπτωμάτων της νόσου, η θεραπεία θα πρέπει να επανεκκινηθεί.

#### *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα και να συνεχίζεται μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Εάν η κλινική εικόνα το επιτρέπει, πρέπει να γίνει προσπάθεια για μείωση της συχνότητας της εφαρμογής ή τη χρήση της χαμηλότερης περιεκτικότητας αλοιφής Protopic 0,03%.

Γενικά, η βελτίωση παρατηρείται μέσα στην πρώτη εβδομάδα έναρξης της θεραπείας. Εάν δεν φανούν σημεία βελτίωσης μετά το πέρας δύο εβδομάδων, θα πρέπει να αξιολογηθούν εναλλακτικές μορφές θεραπείας.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία που υπάρχει από τη χρήση στον πληθυσμό αυτό έχει δείξει ότι δεν χρειάζεται καμία ρύθμιση της δοσολογίας.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Τα παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,03% χαμηλότερης περιεκτικότητας.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με εφαρμογή δύο φορές την ημέρα για διάρκεια έως τρεις εβδομάδες. Μετά η συχνότητα της εφαρμογής πρέπει να μειωθεί σε μία φορά την ημέρα μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

#### Συντηρητική θεραπεία

Ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται σε έως και 6 εβδομάδες θεραπείας με χρήση αλοιφής tacrolimus δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρης ή ήπια επιρροή) είναι κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία.

#### *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Οι ενήλικες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,1%.

Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές πάσχουσες από ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή προοδευτικής υποτροπής. Μεταξύ των εφαρμογών θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Protopic.

Μετά τους 12 μήνες θεραπείας, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί από τον ιατρό η κατάσταση των ασθενών και να ληφθεί μία απόφαση για την συνέχιση της συντηρητικής θεραπείας λόγω απουσίας δεδομένων ασφαλείας πέραν των 12 μηνών συντηρητικής θεραπείας.

Εάν επανεμφανιστούν συμπτώματα υποτροπής, η θεραπεία δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να επανεκκινηθεί (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Τα παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,03% χαμηλότερης περιεκτικότητας.

Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές πάσχουσες από ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή προοδευτικής υποτροπής. Μεταξύ των εφαρμογών θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Protopic. Η ανασκόπηση της κατάστασης του παιδιού μετά τους 12 μήνες θεραπείας θα πρέπει να συμπεριλάβει αναστολή της θεραπείας για την αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης του θεραπευτικού σχήματος και την εκτίμηση της πορείας της νόσου.

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Η αλοιφή Protopic εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια ή παρόμοιες πάσχουσες επιφάνειες του δέρματος. Η αλοιφή Protopic μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος ακόμη και στο πρόσωπο, τον λαιμό και στις πτυχές, εκτός των βλεννογόνων. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται υπό κλειστή επίδεση διότι αυτός ο τρόπος χορήγησης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις μακρολίδες γενικώς ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένια (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθεις ή προκακοήθεις. Η ανάπτυξη οποιασδήποτε νέας αλλαγής διαφορετικής από προηγούμενο έκζεμα στην περιοχή της θεραπείας, θα πρέπει να ελέγχεται από τον ιατρό.

Η χρήση της αλοιφής τακρόλιμους δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανωμαλία του δερματικού φραγμού, όπως το σύνδρομο Netherton, η πλακώδης ιχθύωση, η γενικευμένη ερυθροδερμία, γαγγραινώδες πυόδερμα ή η δερματική νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Αυτές οι δερματοπάθειες ενδέχεται να αυξήσουν τη συστηματική απορρόφηση της τακρόλιμους. Σε άτομα με αυτές τις παθήσεις, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων της τακρόλιμους στο αίμα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι παιδιατρικοί ασθενείς, πρέπει να αξιολογούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Protopic σε σχέση με την ανταπόκρισή στη θεραπεία και τη συνεχιζόμενη ανάγκη για αυτή. Μετά από 12 μήνες η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει αναστολή της θεραπείας με Protopic στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.1).

Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών.

Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής τακρόλιμους, ενώ ο ρόλος της τοπικής ανοσοκαταστολής είναι άγνωστος.

Αν και δεν είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, με βάση τα αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών και την εμπειρία, δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια σύνδεση μεταξύ της θεραπείας με την αλοιφή Protopic και της ανάπτυξης κακοηθειών. Συνιστάται η χρήση αλοιφής τακρόλιμους στη χαμηλότερη περιεκτικότητα και τη χαμηλότερη συχνότητα για τη μικρότερη διάρκεια που απαιτείται, όπως καθορίζεται από την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης από τον γιατρό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές σχετίζονταν με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνάται και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοκυρήνωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν λεμφαδενοπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται, για να διασφαλίζεται η υποχώρηση της λεμφαδενοπάθειας.

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνται. Η θεραπεία με Protopic συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας και λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχείλιος έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi) (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic.

Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση.

Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια.

Η τακρόλιμους μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Η αλοιφή Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν γίνει οι τυπικές για τα τοπικά φάρμακα μελέτες αλληλεπιδράσεων με την αλοιφή τακρόλιμους.

Η τακρόλιμους δεν μεταβολίζεται στο ανθρώπινο δέρμα, γεγονός που δείχνει ότι δεν είναι δυνατές διαδερμικές αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της τακρόλιμους.

Η συστηματικά χορηγούμενη τακρόλιμους μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Από την τοπική εφαρμογή της αλοιφής, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι πολύ μικρή (< 1,0 ng/ml) και είναι απίθανο να επηρεαστεί από ταυτόχρονη χρήση ουσιών γνωστών ως αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων και πρέπει να γίνεται με προσοχή η ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και διλτιαζέμη) σε ασθενείς με διάχυτη και/ή ερυθροδερμική νόσο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη αλληλεπιδράσεων με ένα συζευγμένο με πρωτεΐνη εμβόλιο κατά της *Neisseria meningitidis* οροομάδας C διενεργήθηκε σε παιδιά ηλικίας 2-11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην άμεση ανταπόκριση στον εμβολιασμό, τη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης ή τη χυμική και μεσολαβούμενη από τα κύτταρα ανοσία (βλέπε παράγραφο 5.1).

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αλοιφής τακρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Θηλασμός

Μελέτες στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι, μετά από συστηματική χορήγηση, η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μολονότι κλινικά ευρήματα έχουν δείξει ότι από την εφαρμογή της αλοιφής η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, δεν συνιστάται θεραπεία με αλοιφή Protopic κατά τον θηλασμό.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η αλοιφή Protopic δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίστηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή.

Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα.

Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ),

συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Τοπική δερματική λοίμωξη ανεξαρτήτως συγκεκριμένης αιτιολογίας συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των ακόλουθων: Ερπητικό έκζεμα, Θυλακίτιδα, Απλός έρπητας, Λοίμωξη από ιό έρπητα, Ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi*		Οφθαλμική λοίμωξη από ιό έρπητα*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησίες και δυσαισθησίες (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός	Ακμή*	Ροδόχρους ακμή* Φακίδες*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής	Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής		Οίδημα στη θέση εφαρμογής*
Παρακλινικές εξετάσεις				Αύξηση του επιπέδου του φαρμάκου* (βλέπε παράγραφο 4.4)

\*Η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

#### Συντηρητική θεραπεία

Σε μία μελέτη συντηρητικής θεραπείας (δύο εβδομαδιαίως) σε παιδιά με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε πιο συχνή εμφάνιση από το εικονικό φάρμακο: μολυσματικό κηρίον (7,7%) και λοιμώξεις στο σημείο εφαρμογής (6,4% σε παιδιά και 6,3% σε ενήλικες).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται για τους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία μετά από τοπική χρήση δεν είναι πιθανή.

Εάν καταποθεί λαμβάνονται τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Αυτά περιλαμβάνουν έλεγχο των ζωτικών σημείων και παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης. Λόγω της φύσεως του εκδόχου της αλοιφής, δεν συνιστάται πρόκληση εμετού ή πλήση στομάχου.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες για δερματίτιδα, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών, κωδικός ATC: D11AH01

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο μηχανισμός δράσης της τακρόλιμους στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Ενώ έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα, δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών στην ατοπική δερματίτιδα.

Αφού συνδεθεί με μια ειδική κυτοπλασματική ανοσοφιλίνη (FKBP12), η τακρόλιμους, παρουσία ασβεστίου, αναστέλλει στα T κύτταρα τις πορείες-σηματοδότες της μεταγωγής, με επακόλουθο την αναστολή της μεταγραφής και σύνθεσης IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών όπως GM-CSF, TNF-α και IFN-γ.

*In vitro*, στα κύτταρα Langerhans που απομονώθηκαν από φυσιολογικό δέρμα ανθρώπου, η τακρόλιμους μείωσε τη διεγερτική δράση στα T κύτταρα. Έχει βρεθεί επίσης ότι η τακρόλιμους αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής από τα δερματικά μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Σε ζώα, σε πρότυπα δερματίτιδας, πειραματικής η αυτόματης, όμοιας με την ατοπική δερματίτιδα του ανθρώπου, βρέθηκε ότι η αλοιφή τακρόλιμους καταστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση. Η αλοιφή τακρόλιμους δεν μείωσε το πάχος του δέρματος και δεν προκάλεσε ατροφία του δέρματος στα ζώα.

Σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η βελτίωση των βλαβών του δέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλοιφή τακρόλιμους συνοδεύτηκε με μείωση της έκφρασης του Fc υποδοχέως στα κύτταρα Langerhans και μείωση της υπερδιεγερτικής δράσης τους στα T κύτταρα. Στον άνθρωπο, η αλοιφή τακρόλιμους δεν επηρεάζει την σύνθεση κολλαγόνου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές Φάσεως I έως III, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Protopic σε περισσότερους από 18.500 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους. Εδώ παρουσιάζονται τα στοιχεία από έξι μείζονες κλινικές δοκιμές.

Σε μία διάρκειας έξι μηνών πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% δύο φορές την ημέρα, σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα μέτριας ή βαριάς μορφής και έγινε σύγκριση με τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βουτυρική υδροκορτιζόνη 0,1% στον κορμό και τα άκρα, οξική υδροκορτιζόνη 1% στο πρόσωπο και τον αυχένα). Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός του ποσοστού απάντησης στον μήνα 3, οριζόμενο ως το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον κατά 60% βελτίωση της mEASI (τεΠΔΒ: τροποποιημένη Εκζεματική Περιοχή και Δείκτης Βαρύτητας) της αρχικής και στον μήνα 3. Το ποσοστό απάντησης στην ομάδα τακρόλιμους 0,1% (71,6%) υπήρξε σημαντικά υψηλότερο από το



ποσοστό στην ομάδα τοπικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (50,8%;  $p < 0,001$ ; Πίνακας 1). Τα ποσοστά απάντησης στον μήνα 6 υπήρξαν συγκριτικά εφάμιλλα με τα αποτελέσματα στον μήνα 3.

**Πίνακας 1: Αποτελεσματικότητα στον μήνα 3**

	Τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή§ (N=485)	Τακρόλιμους 0,1% (N=487)
Ποσοστό απάντησης ως προς το $\geq 60\%$ της βελτίωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§§	50,8%	71,6%
Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	28,5%	47,7%

§ Σχήμα τοπικών κορτικοστεροειδών = 0,1% βουτυρικής υδροκορτιζόνης στον κορμό και στα άκρα, 1% οξικής υδροκορτιζόνης στο πρόσωπο και στο λαιμό.

§§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα και η φύση των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας. Αίσθημα καύσου, απλός έρπης, μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ευαισθησία του δέρματος μετά από πόση αλκοόλ), δερματική μυρμηκίαση, υπεραισθησία, ακμή και μυκητική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα τακρόλιμους. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στη δεύτερη μελέτη, σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 15 ετών, με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής, χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα επί τρεις εβδομάδες αλοιφή τακρόλιμους 0,03%, αλοιφή τακρόλιμους 0,1% ή αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%. Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της mEASI ως ποσοστό της αρχικής αναλογικά στη διάρκεια της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτής της πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η αλοιφή τακρόλιμους 0,03% και 0,1% είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική ( $p < 0,001$  για τις δύο) από την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3**

	Οξική υδροκορτιζόνη 1% (N=185)	Τακρόλιμους 0,03% (N=189)	Τακρόλιμους 0,1% (N=186)
Μέση mEASI ως Ποσοστό Αρχικής μέσης AUC (Κύριος Σκοπός)§	64,0%	44,8%	39,8%
Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	15,7%	38,5%	48,4%

§ χαμηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα του τοπικού αισθήματος καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Ο κνησμός μειώθηκε με το χρόνο στις ομάδες τακρόλιμους όχι όμως στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη της διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Σκοπός της τρίτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλοιφής τακρόλιμους 0,03%, χρησιμοποιούμενη μια ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%, χρησιμοποιούμενη δύο φορές την ημέρα, σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής. Η θεραπεία διήρκεσε τρεις εβδομάδες.

**Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3**

	Οξική υδροκορτιζόνη 1% Δύο φορές την ημέρα (N=207)	Τακρόλιμους 0,03% Μια φορά την ημέρα (N=207)	Τακρόλιμους 0,03% Δύο φορές την ημέρα (N=210)
--	--	--	---

Μέσο Ποσοστό Μείωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§	47,2%	70,0%	78,7%
Βελτίωση ≥ 90% κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	13,6%	27,8%	36,7%

§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Ο κύριος σκοπός ήταν η εκτίμηση του αποτελέσματος που ορίστηκε ως το ποσοστό μείωσης της mEASI από την αρχή μέχρι το τέλος της θεραπείας. Στατιστικά σημαντική καλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε με την αλοιφή τακρόλιμους 0,03% μια και δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης δύο φορές την ημέρα ( $p < 0,001$  για τις δύο). Η θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους 0,03% δύο φορές την ημέρα υπήρξε πιο αποτελεσματική από την εφαρμογή μια φορά την ημέρα (Πίνακας 3). Η συχνότητα τοπικού καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στην τέταρτη δοκιμή, σε περίπου 800 ασθενείς (ηλικίας  $\geq 2$  ετών) εφαρμόστηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% διακεκομμένα ή συνεχώς σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή διάρκειας μέχρι και τεσσάρων ετών, όπου 300 ασθενείς έκαναν θεραπεία για τουλάχιστον τρία χρόνια και 79 ασθενείς έκαναν θεραπεία για μία ελάχιστη περίοδο 42 μηνών με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας. Με βάση τις μεταβολές της αρχικής τιμής της EASI και το εμβαδόν της προσβεβλημένης επιφάνειας του σώματος, οι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσίασαν βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας σε όλες τις επόμενες χρονικές στιγμές. Πέρα από αυτά, δεν υπήρξε απώλεια αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Η ολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσίασε τάση μείωσης με την πρόοδο της μελέτης σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι τρεις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γριώδη συμπτώματα (κρυολόγημα, κοινό κρυολόγημα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κλπ.), κνησμός και αίσθημα καύσου. Σε αυτή τη μακρόχρονη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε μικρότερες διάρκειας και/ή σε προγενέστερες μελέτες.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αλοιφής tacrolimus σε συντηρητική θεραπεία ήπιας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας αξιολογήθηκε σε 524 ασθενείς σε δύο Φάσης III πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές παρόμοιου σχεδιασμού, μία σε ενήλικες ασθενείς ( $\geq 16$  ετών) και μία σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 – 15 ετών). Και στις δύο μελέτες, ασθενείς με ενεργή νόσο εντάχθηκαν σε ανοιχτού σχεδιασμού περίοδο (ΑΣΠ) κατά την οποία θεραπεύσαν πάσχουσες περιοχές με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως έως την βελτίωση σε προκαθορισμένο σκορ (Investigator's Global Assessment [IGA]  $\leq 2$ , δηλ. πλήρης ίαση, σχεδόν ή ήπια επιρροή) για μέγιστη διάρκεια 6 εβδομάδων. Μετέπειτα, οι ασθενείς εντάχθηκαν σε διπλή-τυφλή ελεγχόμενη περίοδο (ΔΤΕΠ) για έως και 12 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αλοιφή tacrolimus (0,1% ενήλικες, 0,03% παιδιά) ή μέσο ελέγχου, μία φορά δις εβδομαδιαίως κατά τις ημέρες Δευτέρα και Πέμπτη. Εφόσον εμφανιζόταν έξαρση της νόσου, οι ασθενείς λάμβαναν ανοιχτή θεραπεία με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως για μέγιστο διάστημα 6 εβδομάδων έως ότου η βαθμολογία IGA επέστρεφε σε  $\leq 2$ . Το πρωταρχικό τελικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν ο αριθμός των εξάρσεων της νόσου που απαιτούσαν «σημαντική θεραπευτική παρέμβαση» κατά τη διπλή τυφλή περίοδο, οριζόμενη ως μία έξαρση με σκορ 3 – 5 κατά IGA (δηλ. μέτρια, βαριά και πολύ βαριά νόσος) κατά την πρώτη ημέρα υποτροπής, και που απαιτούσε περισσότερες από 7 ημέρες θεραπείας. Και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντικό όφελος με τη θεραπεία αλοιφής tacrolimus δις εβδομαδιαίως σε σχέση με το πρωταρχικό και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, μέσα σε περίοδο 12 μηνών σε ένα δείγμα πληθυσμού ασθενών με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα. Σε μία υπο-ανάλυση δείγματος πληθυσμού των ασθενών με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα, οι διαφορές αυτές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 4). Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν είχε προηγουμένως αναφερθεί δεν παρατηρήθηκε.

**Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα (υποπληθυσμός μέτριας έως βαριάς νόσου)**

	Ενήλικες, $\geq 16$ ετών		Παιδιά, 2 - 15 ετών	
	Tacrolimus 0,1% Δις εβδομαδιαίως (N=80)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=73)	Tacrolimus 0,03% Δις εβδομαδιαίως (N=78)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=75)
Μέσος αριθμός ΥΝ που απαιτούν σημαντική παρέμβαση, προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς ΥΝ που απαιτούν σημαντική παρέμβαση)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Μέσος χρόνος έως την 1 <sup>η</sup> ΥΝ που απαιτεί σημαντική παρέμβαση	142 ημέρες	15 ημέρες	217 ημέρες	36 ημέρες
Μέσος αριθμός ΥΝ Προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς καμία περίοδο ΥΝ)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Μέσος χρόνος έως την 1 <sup>η</sup> ΥΝ	123 ημέρες	14 ημέρες	146 ημέρες	17 ημέρες
Μέσο ποσοστό των ημερών θεραπείας της έξαρσης ΥΝ (SD)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ΥΝ: Υποτροπή Νόσου

$P < 0,001$  υπέρ της αλοιφής tacrolimus 0,1% (ενήλικες) και 0,03% (παιδιά) για τα πρωτογενή και σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία

Διεξήχθη μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας επτά μηνών σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 - 11 ετών) με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Στο ένα σκέλος, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή Protopic 0,03% (n=121) δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και κατόπιν μία φορά την ημέρα έως την ίαση. Στο σκέλος σύγκρισης, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (HA) στο πρόσωπο και τον αυχένα και αλοιφή βουτυρικής υδροκορτιζόνης 0,1% στον κορμό και τα άκρα (n=111) δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες και κατόπιν οξική υδροκορτιζόνη δύο φορές την ημέρα σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες ελέγχου (n=44) πραγματοποιήθηκε αρχική ανοσοποίηση και επαναχορήγηση ενός συζευγμένου με πρωτεΐνη εμβολίου κατά της *Neisseria meningitidis* οροομάδας C.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης στον εμβολιασμό, το οποίο οριζόταν ως το ποσοστό των ασθενών με τίτλο βακτηριοκτόνων αντισωμάτων στον ορό (SBA)  $\geq 8$  κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 5. Η ανάλυση του ποσοστού ανταπόκρισης κατά την εβδομάδα 5 έδειξε ισοδυναμία μεταξύ των ομάδων θεραπείας (υδροκορτιζόνη 98,3%, αλοιφή τακρόλιμους 95,4%, 7-11 έτη: 100% και στα δύο σκέλη). Τα αποτελέσματα στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοια. Η πρωτογενής ανταπόκριση στον εμβολιασμό δεν επηρεάστηκε.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στη γενική κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις της τακρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή είναι χαμηλές και, σε περίπτωση που ανιχνεύονται, είναι παροδικές.

### Απορρόφηση

Δεδομένα από υγιή άτομα δείχνουν ότι είναι ελάχιστη ή δεν υπάρχει συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους μετά από μια ή επαναλαμβανόμενες εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους.

Οι στοχευόμενες ελάχιστες συγκεντρώσεις για συστηματική ανοσοκαταστολή για από του στόματος χορηγούμενη τακρόλιμους είναι 5-20 ng/mL σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Στους περισσότερους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα (ενήλικες και παιδιά) μετά μια ή πολλαπλές εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους (0,03 – 0,1%), και στα βρέφη από 5 μηνών και άνω με αγωγή της αλοιφής tacrolimus (0,03%) βρέθηκαν στο αίμα συγκεντρώσεις < 1,0 ng/mL. Στις περιπτώσεις που βρέθηκαν συγκεντρώσεις στο αίμα > 1,0 ng/mL, αυτές ήταν παροδικές. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται με την αύξηση των υπό θεραπεία περιοχών του δέρματος. Ωστόσο, και η έκταση και ο ρυθμός της τοπικής απορρόφησης της τακρόλιμους μειώνονται καθώς το δέρμα επουλώνεται. Και στους ενήλικες και στα παιδιά με ένα μέσο όρο 50% της επιφάνειας του σώματος υπό θεραπεία, η συστηματική έκθεση (δηλαδή η AUC) της τακρόλιμους από την αλοιφή Protopic είναι κατά προσέγγιση 30 φορές λιγότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με τις από του στόματος ανοσοκατασταλτικές δόσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Η μικρότερη συγκέντρωση της τακρόλιμους στο αίμα κατά την οποία μπορούν να παρατηρηθούν συστηματικές δράσεις δεν είναι γνωστή.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συστηματικής άθροισης τακρόλιμους σε ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που υποβάλλονται σε μακροχρόνια (μέχρι και ένα έτος) θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους.

### Κατανομή

Επειδή με την αλοιφή, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, η σύνδεση της τακρόλιμους με πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό (> 98,8%) θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σχετική.

Μετά την τοπική εφαρμογή της αλοιφής τακρόλιμους, η τακρόλιμους διανέμεται επιλεκτικά στο δέρμα και η διάχυση στη γενική κυκλοφορία είναι αμελητέα.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν έχει διαπιστωθεί μεταβολισμός της τακρόλιμους στο ανθρώπινο δέρμα. Η τακρόλιμους που διατίθεται συστηματικά μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ μέσω του CYP3A4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχει βρεθεί ότι η κάθαρση της τακρόλιμους είναι μικρή. Η μέση ολική κάθαρση από το σώμα είναι περίπου 2,25 l/ώρα. Η ηπατική κάθαρση της συστηματικά διαθέσιμης τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική βλάβη ή σε άτομα που είναι ταυτόχρονα σε θεραπεία με φάρμακα που είναι δραστικοί αναστολείς του CYP3A4.

Μετά από επαναλαμβανόμενη τοπική εφαρμογή της αλοιφής, ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής της τακρόλιμους υπολογίστηκε ότι είναι 75 ώρες για τους ενήλικες και 65 ώρες για τα παιδιά.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του τακρόλιμους μετά την τοπική εφαρμογή είναι παρόμοια με αυτήν που αναφέρεται για τους ενήλικες, με ελάχιστη συστηματική έκθεση και απουσία ενδείξεων συσσώρευσης (βλέπε παραπάνω).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και τοπική ανοχή

Οι επαναλαμβανόμενες τοπικές εφαρμογές με αλοιφή τακρόλιμους ή του εκδόχου της αλοιφής σε αρουραίους, κουνέλια και μικροχοιρίδια είχαν σχέση με ελαφρές δερματικές αλλοιώσεις, όπως ερυθρότητα, οίδημα και βλατίδες. Μακροχρόνια τοπική θεραπεία με τακρόλιμους σε αρουραίους οδήγησε σε συστηματική τοξικότητα με αλλοιώσεις στους νεφρούς, πάγκρεας, οφθαλμούς και νευρικό σύστημα. Οι αλλοιώσεις προκλήθηκαν από πολύ μεγάλη έκθεση των τρωκτικών, ως συνέπεια μεγάλης διαδερμικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Ελαφρά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους στα θήλαα υπήρξε η μόνη συστηματική μεταβολή στα μικροχοιρίδια με αλοιφή μεγάλης συγκέντρωσης (3%).

Τα κουνέλια βρέθηκαν ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδοφλέβια χορήγηση τακρόλιμους, ενώ παρατηρήθηκαν και αναστρέψιμες καρδιοτοξικές εκδηλώσεις.

### Μεταλλαξιogenese

*In vitro* και *in vivo* ελέγχοι έδειξαν ότι η τακρόλιμους δεν έχει τοξική δράση σε γονίδια.

### Καρκινογένεση

Μελέτες για τη συστηματική καρκινογόνο δράση σε ποντικούς (18 μήνες) και αρουραίους (24 μήνες) αποκάλυψαν ότι η τακρόλιμους δεν είναι εν δυνάμει καρκινογόνο.

Σε μία 24-μηνιαία μελέτη καρκινογένεσης στο δέρμα που έγινε σε ποντικούς με αλοιφή 0,1% δεν παρατηρήθηκαν όγκοι του δέρματος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αυξημένη συχνότητα λεμφώματος, συνοδός της πολύ μεγάλης συστηματικής έκθεσης.

Σε μία μελέτη φωτοκαρκινογένεσης, άτριχοι ποντικοί albino υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους και UV ακτινοβολία. Ζώα στα οποία έγινε θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική ελάττωση του χρόνου που χρειάστηκε για να παρατηρηθούν οι όγκοι (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) καθώς και μία αύξηση του αριθμού των όγκων. Αυτή η επίδραση εμφανίστηκε στις υψηλότερες συγκεντρώσεις των 0,3% και 1%. Η συνάφεια με τον άνθρωπο είναι προς το παρόν άγνωστη. Δεν είναι σαφές εάν η δράση της τακρόλιμους οφείλεται σε συστηματική ανοσοκαταστολή ή σε τοπική δράση. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς αφού το ενδεχόμενο τοπικής ανοσοκαταστολής με μακροχρόνια χρήση αλοιφής τακρόλιμους δεν είναι γνωστό.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια αλλά μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξική δράση στις μητέρες. Ελάττωση της λειτουργίας του σπέρματος παρατηρήθηκε σε αρουραίους αρσενικού φύλου σε υψηλές υποδόριες δόσεις tacrolimus.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λευκή μαλακή παραφίνη  
Υγρή παραφίνη  
Ανθρακικό προπυλένιο  
Λευκός κηρός μελισσών  
Σκληρή παραφίνη  
Βουτυλδροξυτολουόλιο (E321)  
All-*rac*-α-τοκοφερόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επενδυμένο σωληνάριο με εσωτερική επίστρωση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας προσαρμοσμένο με ένα λευκό βιδωτό πάμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες: 10 g, 30 g και 60 g. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Φεβρουαρίου 2002  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2006

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protopic 0,1% αλοιφή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,1%).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) 15 μικρογραμμάρια /γραμμάριο αλοιφής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή

Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η αλοιφή Protopic 0,1% ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 16 ετών και άνω).

Θεραπεία υποτροπών

*Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

Συντηρητική θεραπεία

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας για την αποφυγή των υποτροπών και για την επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των υποτροπών σε ασθενείς που βιώνουν συχνές υποτροπές της νόσου (δηλ. εμφάνιση 4 ή περισσότερες φορές ανά έτος) και οι οποίοι είχαν μία αρχική ανταπόκριση σε 6 εβδομάδες μέγιστης διάρκειας θεραπείας εφαρμογής της αλοιφής δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των περιοχών, σχεδόν ή ήπια επιρροή).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Protopic πρέπει να χορηγείται αρχικά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Το Protopic διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες, αλοιφή Protopic 0,03% και Protopic 0,1%.

Δοσολογία

Θεραπεία υποτροπών

Το Protopic χορηγείται σε μικρής διάρκειας και διαλείπουσας μακράς διάρκειας θεραπεία. Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι συνεχής σε μακροπρόθεσμη βάση.

Η θεραπεία με Protopic πρέπει να αρχίσει κατά την πρώτη εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων. Η θεραπεία σε κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος συνεχίζεται με Protopic έως την πλήρη ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρη ή ήπια επιρροή. Μετέπειτα, οι ασθενείς θεωρούνται κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία (βλέπε παρακάτω). Κατά τα πρώτα συμπτώματα υποτροπής (εξάρσεις) των συμπτωμάτων της νόσου, η θεραπεία θα πρέπει να επανεκκινήσει.

#### *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα και να συνεχίζεται μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Εάν η κλινική εικόνα το επιτρέπει, πρέπει να γίνει προσπάθεια για μείωση της συχνότητας της εφαρμογής ή τη χρήση της χαμηλότερης περιεκτικότητας αλοιφής Protopic 0,03%.

Γενικά, η βελτίωση παρατηρείται μέσα στην πρώτη εβδομάδα έναρξης της θεραπείας. Εάν δεν φανούν σημεία βελτίωσης μετά το πέρας δύο εβδομάδων, θα πρέπει να αξιολογηθούν εναλλακτικές μορφές θεραπείας.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία που υπάρχει από τη χρήση στον πληθυσμό αυτό έχει δείξει ότι δεν χρειάζεται καμία ρύθμιση της δοσολογίας.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στα παιδιά ηλικίας 2-16 ετών πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η αλοιφή Protopic 0,03%. Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

#### Συντηρητική θεραπεία

Ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται σε έως και 6 εβδομάδες θεραπείας με χρήση αλοιφής tacrolimus δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρης ή ήπια επιρροή) είναι κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία.

#### *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)*

Οι ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 16 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,1%. Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές πάσχουσες από ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή προοδευτικής υποτροπής. Μεταξύ των εφαρμογών θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Protopic.

Μετά τους 12 μήνες θεραπείας, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί από τον ιατρό η κατάσταση των ασθενών και να ληφθεί μία απόφαση για την συνέχιση της συντηρητικής θεραπείας λόγω απουσίας δεδομένων ασφαλείας πέραν των 12 μηνών συντηρητικής θεραπείας.

Εάν επανεμφανιστούν συμπτώματα υποτροπής, η θεραπεία δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να επανεκκινήσει (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στα παιδιά ηλικίας 2-16 ετών πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η αλοιφή Protopic 0,03%. Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Η αλοιφή Protopic εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια ή παρόμοιες πάσχουσες επιφάνειες του δέρματος. Η αλοιφή Protopic μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος ακόμη και στο πρόσωπο, τον λαιμό και στις πτυχές, εκτός των βλεννογόνων. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται υπό κλειστή επίδεση διότι αυτός ο τρόπος χορήγησης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).



### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στις μακρολίδες γενικώς, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένια (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθειες ή προκακοήθειες. Η ανάπτυξη οποιασδήποτε νέας αλλαγής διαφορετικής από προηγούμενο έκζεμα στην περιοχή της θεραπείας, θα πρέπει να ελέγχεται από τον ιατρό.

Η χρήση της αλοιφής τακρόλιμους δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανωμαλία του δερματικού φραγμού, όπως το σύνδρομο Netherton, η πλακώδης ιχθύωση, η γενικευμένη ερυθροδερμία, γαγγραινώδες πυόδερμα ή η δερματική νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Αυτές οι δερματοπάθειες ενδέχεται να αυξήσουν τη συστηματική απορρόφηση της τακρόλιμους. Σε άτομα με αυτές τις παθήσεις, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων της τακρόλιμους στο αίμα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι παιδιατρικοί ασθενείς, πρέπει να αξιολογούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Protopic σε σχέση με την ανταπόκρισή στη θεραπεία και τη συνεχιζόμενη ανάγκη για αυτή. Μετά από 12 μήνες η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει αναστολή της θεραπείας με Protopic στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής τακρόλιμους, ενώ ο ρόλος της τοπικής ανοσοκαταστολής είναι άγνωστος.

Αν και δεν είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, με βάση τα αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών και την εμπειρία, δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια σύνδεση μεταξύ της θεραπείας με την αλοιφή Protopic και της ανάπτυξης κακοηθειών. Συνιστάται η χρήση αλοιφής τακρόλιμους στη χαμηλότερη περιεκτικότητα και τη χαμηλότερη συχνότητα για τη μικρότερη διάρκεια που απαιτείται, όπως καθορίζεται από την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης από τον γιατρό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές σχετίζονταν με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνάζεται και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν λεμφαδενοπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται, για να διασφαλίζεται η υποχώρηση της λεμφαδενοπάθειας.

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνται. Η θεραπεία με Protopic συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας και λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχείλιος έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi) (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic.

Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπισθεί τελειώς και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση.

Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια.

Η τακρόλιμους μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Η αλοιφή Protopic περιέχει βουτυλδροξυτολουόλιο (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν γίνει οι τυπικές για τα τοπικά φάρμακα μελέτες αλληλεπιδράσεων με την αλοιφή τακρόλιμους.

Η τακρόλιμους δεν μεταβολίζεται στο ανθρώπινο δέρμα, γεγονός που δείχνει ότι δεν είναι δυνατές διαδερμικές αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της τακρόλιμους.

Η συστηματικά χορηγούμενη τακρόλιμους μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Από την τοπική εφαρμογή της αλοιφής, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι πολύ μικρή (< 1,0 ng/ml) και είναι απίθανο να επηρεαστεί από ταυτόχρονη χρήση ουσιών γνωστών ως αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων και πρέπει να γίνεται με προσοχή η ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και διλτιαζέμη) σε ασθενείς με διάχυτη και/ή ερυθροδερμική νόσο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη αλληλεπιδράσεων με ένα συζευγμένο με πρωτεΐνη εμβόλιο κατά της *Neisseria meningitidis* ορομάδας C διενεργήθηκε σε παιδιά ηλικίας 2-11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην άμεση ανταπόκριση στον εμβολιασμό, τη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης ή τη χυμική και μεσολαβούμενη από τα κύτταρα ανοσία (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αλοιφής τακρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η αλοιφή Protoric δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Μελέτες στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι, μετά από συστηματική χορήγηση, η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μολονότι κλινικά ευρήματα έχουν δείξει ότι από την εφαρμογή της αλοιφής η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, δεν συνιστάται θεραπεία με αλοιφή Protoric κατά τον θηλασμό.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αλοιφή Protoric δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίστηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίστηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή.

Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα.

Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Τοπική δερματική λοίμωξη ανεξαρτήτως συγκεκριμένης αιτιολογίας συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των ακόλουθων: Ερπητικό έκζεμα, Θυλακίτιδα, Απλός έρπητας,		Οφθαλμική λοίμωξη από ιό έρπητα*

		Λοίμωξη από ιό έρπητα, Ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Karosi*		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησίες και δυσαισθησίες (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός	Ακμή*	Ροδόχρους ακμή* Φακίδες*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής	Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής		Οίδημα στη θέση εφαρμογής*
Παρακλινικές εξετάσεις				Αύξηση του επιπέδου του φαρμάκου* (βλέπε παράγραφο 4.4)

\*Η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

#### Συντηρητική θεραπεία

Σε μία μελέτη συντηρητικής θεραπείας (δix εβδομαδιαίως) σε παιδιά με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε πιο συχνή εμφάνιση από το εικονικό φάρμακο: μολυσματικό κηρίον (7,7%) και λοιμώξεις στο σημείο εφαρμογής (6,4% σε παιδιά και 6,3% σε ενήλικες).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία μετά από τοπική χρήση δεν είναι πιθανή.

Εάν καταποθεί λαμβάνονται τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Αυτά περιλαμβάνουν έλεγχο των ζωτικών σημείων και παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης. Λόγω της φύσεως του εκδόχου της αλοιφής, δεν συνιστάται πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες για δερματίτιδα, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών, κωδικός ATC: D11AH01

### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο μηχανισμός δράσης της τακρόλιμους στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Ενώ έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα, δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών στην ατοπική δερματίτιδα.

Αφού συνδεθεί με μια ειδική κυτοπλασματική ανοσοφιλίνη (FKBP12), η τακρόλιμους, παρουσία ασβεστίου, αναστέλλει στα Τ κύτταρα τις πορείες-σηματοδότες της μεταγωγής, με επακόλουθο την αναστολή της μεταγραφής και σύνθεσης IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών όπως GM-CSF, TNF-α και IFN-γ.

*In vitro*, στα κύτταρα Langerhans που απομονώθηκαν από φυσιολογικό δέρμα ανθρώπου, η τακρόλιμους μείωσε τη διεγερτική δράση στα Τ κύτταρα. Έχει βρεθεί επίσης ότι η τακρόλιμους αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής από τα δερματικά μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Σε ζώα, σε πρότυπα δερματίτιδας, πειραματικής η αυτόματης, όμοιας με την ατοπική δερματίτιδα του ανθρώπου, βρέθηκε ότι η αλοιφή τακρόλιμους καταστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση. Η αλοιφή τακρόλιμους δεν μείωσε το πάχος του δέρματος και δεν προκάλεσε ατροφία του δέρματος στα ζώα.

Σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η βελτίωση των βλαβών του δέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλοιφή τακρόλιμους συνοδεύτηκε με μείωση της έκφρασης του Fc υποδοχέως στα κύτταρα Langerhans και μείωση της υπερδιεγερτικής δράσης τους στα Τ κύτταρα. Στον άνθρωπο, η αλοιφή τακρόλιμους δεν επηρεάζει την σύνθεση κολλαγόνου.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές Φάσεως I έως III, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Protopic σε περισσότερους από 18.500 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους. Εδώ παρουσιάζονται τα στοιχεία από έξι μείζονες κλινικές δοκιμές.

Σε μία διάρκειας έξι μηνών πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% δύο φορές την ημέρα, σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα μέτριας ή βαριάς μορφής και έγινε σύγκριση με τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βουτυρική υδροκορτιζόνη 0,1% στον κορμό και τα άκρα, οξική υδροκορτιζόνη 1% στο πρόσωπο και τον αυχένα). Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός του ποσοστού απάντησης στον μήνα 3, οριζόμενο ως το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον κατά 60% βελτίωση της mEASI (τεΠΔΒ: τροποποιημένη Εκζεματική Περιοχή και Δείκτης Βαρύτητας) της αρχικής και στον μήνα 3. Το ποσοστό απάντησης στην ομάδα τακρόλιμους 0,1% (71,6%) υπήρξε σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό στην ομάδα τοπικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (50,8%;  $p < 0,001$ ; Πίνακας 1). Τα ποσοστά απάντησης στον μήνα 6 υπήρξαν συγκριτικά εφάμιλλα με τα αποτελέσματα στον μήνα 3.

### **Πίνακας 1: Αποτελεσματικότητα στον μήνα 3**

	Τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή§ (N=485)	Τακρόλιμους 0,1% (N=487)
Ποσοστό απάντησης ως προς το $\geq 60\%$ της βελτίωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§§	50,8%	71,6%
Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	28,5%	47,7%

§ Σχήμα τοπικών κορτικοστεροειδών = 0,1% βουτυρικής υδροκορτιζόνης στον κορμό και στα άκρα, 1% οξικής υδροκορτιζόνης στο πρόσωπο και στο λαιμό.

§§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα και η φύση των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας. Αίσθημα καύσου, απλός έρπης, μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ευαισθησία του δέρματος μετά από πόση αλκοόλ), δερματική μυρμηκίαση, υπεραισθησία, ακμή και μυκητική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα τακρόλιμους. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στη δεύτερη μελέτη, σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 15 ετών, με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής, χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα επί τρεις εβδομάδες αλοιφή τακρόλιμους 0,03%, αλοιφή τακρόλιμους 0,1% ή αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%. Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της mEASI ως ποσοστό της αρχικής αναλογικά στη διάρκεια της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτής της πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η αλοιφή τακρόλιμους 0,03% και 0,1% είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική ( $p < 0,001$  για τις δύο) από την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3**

	Οξική υδροκορτιζόνη 1% (N=185)	Τακρόλιμους 0,03% (N=189)	Τακρόλιμους 0,1% (N=186)
Μέση mEASI ως Ποσοστό Αρχικής μέσης AUC (Κύριος Σκοπός)§	64,0%	44,8%	39,8%
Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	15,7%	38,5%	48,4%

§ χαμηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα του τοπικού αισθήματος καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Ο κνησμός μειώθηκε με το χρόνο στις ομάδες τακρόλιμους όχι όμως στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη της διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Σκοπός της τρίτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλοιφής τακρόλιμους 0,03%, χρησιμοποιούμενη μια ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%, χρησιμοποιούμενη δύο φορές την ημέρα, σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής. Η θεραπεία διήρκεσε τρεις εβδομάδες.

**Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3**

	Οξική υδροκορτιζόνη 1% Δύο φορές την ημέρα (N=207)	Τακρόλιμους 0,03% Μια φορά την ημέρα (N=207)	Τακρόλιμους 0,03% Δύο φορές την ημέρα (N=210)
Μέσο Ποσοστό Μείωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§	47,2%	70,0%	78,7%
Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού	13,6%	27,8%	36,7%

§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Ο κύριος σκοπός ήταν η εκτίμηση του αποτελέσματος που ορίστηκε ως το ποσοστό μείωσης της mEASI από την αρχή μέχρι το τέλος της θεραπείας. Στατιστικά σημαντική καλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε με την αλοιφή τακρόλιμους 0,03% μια και δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης δύο φορές την ημέρα ( $p < 0,001$  για τις δύο). Η θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους 0,03% δύο φορές την ημέρα υπήρξε πιο αποτελεσματική από την εφαρμογή μια φορά την ημέρα (Πίνακας 3). Η συχνότητα τοπικού καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στην τέταρτη δοκιμή, σε περίπου 800 ασθενείς (ηλικίας  $\geq 2$  ετών) εφαρμόστηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% διακεκομμένα ή συνεχώς σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή διάρκειας μέχρι και τεσσάρων ετών, όπου 300 ασθενείς έκαναν θεραπεία για τουλάχιστον τρία χρόνια και 79 ασθενείς έκαναν θεραπεία για μία ελάχιστη περίοδο 42 μηνών με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας. Με βάση τις μεταβολές της αρχικής τιμής της EASI και το εμβαδόν της προσβεβλημένης επιφάνειας του σώματος, οι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσίασαν βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας σε όλες τις επόμενες χρονικές στιγμές. Πέρα από αυτά, δεν υπήρξε απώλεια αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια

της κλινικής δοκιμής. Η ολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσίασε τάση μείωσης με την πρόοδο της μελέτης σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι τρεις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γριπώδη συμπτώματα (κρυολόγημα, κοινό κρυολόγημα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κλπ.), κνησμός και αίσθημα καύσου. Σε αυτή τη μακρόχρονη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε μικρότερης διάρκειας και/ή σε προγενέστερες μελέτες.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αλοιφής tacrolimus σε συντηρητική θεραπεία ήπιας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας αξιολογήθηκε σε 524 ασθενείς σε δύο Φάσης III πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές παρόμοιου σχεδιασμού, μία σε ενήλικες ασθενείς ( $\geq 16$  ετών) και μία σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 – 15 ετών). Και στις δύο μελέτες, ασθενείς με ενεργή νόσο εντάχθηκαν σε ανοιχτού σχεδιασμού περίοδο (ΑΣΠ) κατά την οποία θεραπεύσαν πάσχουσες περιοχές με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως έως την βελτίωση σε προκαθορισμένο σκορ (Investigator's Global Assessment [IGA]  $\leq 2$ , δηλ. πλήρης ίαση, σχεδόν ή ήπια επιρροή) για μέγιστη διάρκεια 6 εβδομάδων. Μετέπειτα, οι ασθενείς εντάχθηκαν σε διπλή-τυφλή ελεγχόμενη περίοδο (ΔΤΕΠ) για έως και 12 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αλοιφή tacrolimus (0,1% ενήλικες, 0,03% παιδιά) ή μέσο ελέγχου, μία φορά δις εβδομαδιαίως κατά τις ημέρες Δευτέρα και Πέμπτη. Εφόσον εμφανιζόταν έξαρση της νόσου, οι ασθενείς λάμβαναν ανοιχτή θεραπεία με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως για μέγιστο διάστημα 6 εβδομάδων έως ότου η βαθμολογία IGA επέστρεφε σε  $\leq 2$ . Το πρωταρχικό τελικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν ο αριθμός των εξάρσεων της νόσου που απαιτούσαν «σημαντική θεραπευτική παρέμβαση» κατά τη διπλή τυφλή περίοδο, οριζόμενη ως μία έξαρση με σκορ 3 – 5 κατά IGA (δηλ. μέτρια, βαριά και πολύ βαριά νόσος) κατά την πρώτη ημέρα υποτροπής, και που απαιτούσε περισσότερες από 7 ημέρες θεραπείας. Και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντικό όφελος με τη θεραπεία αλοιφής tacrolimus δις εβδομαδιαίως σε σχέση με το πρωταρχικό και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, μέσα σε περίοδο 12 μηνών σε ένα δείγμα πληθυσμού ασθενών με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα. Σε μία υπο-ανάλυση δείγματος πληθυσμού των ασθενών με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα, οι διαφορές αυτές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 4). Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν είχε προηγουμένως αναφερθεί δεν παρατηρήθηκε.

**Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα (υποπληθυσμός μέτριας έως βαριάς νόσου)**

	Ενήλικες, $\geq 16$ ετών		Παιδιά, 2 – 15 ετών	
	Tacrolimus 0,1% Δις εβδομαδιαίως (N=80)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=73)	Tacrolimus 0,03% Δις εβδομαδιαίως (N=78)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=75)
Μέσος αριθμός YN που απαιτούν σημαντική παρέμβαση, προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς YN που απαιτούν σημαντική παρέμβαση)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Μέσος χρόνος έως την 1 <sup>η</sup> YN που απαιτεί σημαντική παρέμβαση	142 ημέρες	15 ημέρες	217 ημέρες	36 ημέρες
Μέσος αριθμός YN Προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς καμία περίοδο YN)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Μέσος χρόνος έως την 1 <sup>η</sup> YN	123 ημέρες	14 ημέρες	146 ημέρες	17 ημέρες

Μέσο ποσοστό των ημερών θεραπείας της έξαρσης YN (SD)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)
---	-------------	-------------	-------------	-------------

YN: Υποτροπή Νόσου

P<0,001 υπέρ της αλοιφής tacrolimus 0,1% (ενήλικες) και 0,03% (παιδιά) για τα πρωτογενή και σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία

Διεξήχθη μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας επτά μηνών σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 - 11 ετών) με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Στο ένα σκέλος, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή Protopic 0,03% (n=121) δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και κατόπιν μία φορά την ημέρα έως την ίαση. Στο σκέλος σύγκρισης, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (HA) στο πρόσωπο και τον αυχένα και αλοιφή βουτυρικής υδροκορτιζόνης 0,1% στον κορμό και τα άκρα (n=111) δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες και κατόπιν οξική υδροκορτιζόνη δύο φορές την ημέρα σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες ελέγχου (n=44) πραγματοποιήθηκε αρχική ανοσοποίηση και επαναχορήγηση ενός συζευγμένου με πρωτεΐνη εμβολίου κατά της *Neisseria meningitidis* οροομάδας C.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης στον εμβολιασμό, το οποίο οριζόταν ως το ποσοστό των ασθενών με τίτλο βακτηριοκτόνων αντισωμάτων στον ορό (SBA)  $\geq 8$  κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 5. Η ανάλυση του ποσοστού ανταπόκρισης κατά την εβδομάδα 5 έδειξε ισοδυναμία μεταξύ των ομάδων θεραπείας (υδροκορτιζόνη 98,3%, αλοιφή τακρόλιμους 95,4%, 7-11 έτη: 100% και στα δύο σκέλη). Τα αποτελέσματα στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοια. Η πρωτογενής ανταπόκριση στον εμβολιασμό δεν επηρεάστηκε.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στη γενική κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις της τακρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή είναι χαμηλές και, σε περίπτωση που ανιχνεύονται, είναι παροδικές.

### Απορρόφηση

Δεδομένα από υγιή άτομα δείχνουν ότι είναι ελάχιστη ή δεν υπάρχει συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους μετά από μια ή επαναλαμβανόμενες εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους.

Οι στοχευόμενες ελάχιστες συγκεντρώσεις για συστηματική ανοσοκαταστολή για από του στόματος χορηγούμενη τακρόλιμους είναι 5-20 ng/mL σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Στους περισσότερους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα (ενήλικες και παιδιά) μετά μια ή πολλαπλές εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους (0,03 – 0,1%), και στα βρέφη από 5 μηνών και άνω με αγωγή της αλοιφής tacrolimus (0,03%) βρέθηκαν στο αίμα συγκεντρώσεις < 1,0 ng/mL. Στις περιπτώσεις που βρέθηκαν συγκεντρώσεις στο αίμα > 1,0 ng/mL, αυτές ήταν παροδικές. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται με την αύξηση των υπό θεραπεία περιοχών του δέρματος. Ωστόσο, και η έκταση και ο ρυθμός της τοπικής απορρόφησης της τακρόλιμους μειώνονται καθώς το δέρμα επουλώνεται. Και στους ενήλικες και στα παιδιά με ένα μέσο όρο 50% της επιφάνειας του σώματος υπό θεραπεία, η συστηματική έκθεση (δηλαδή η AUC) της τακρόλιμους από την αλοιφή Protopic είναι κατά προσέγγιση 30 φορές λιγότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με τις από του στόματος ανοσοκατασταλτικές δόσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Η μικρότερη συγκέντρωση της τακρόλιμους στο αίμα κατά την οποία μπορούν να παρατηρηθούν συστηματικές δράσεις δεν είναι γνωστή.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συστηματικής άθροισης τακρόλιμους σε ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που υποβάλλονται σε μακροχρόνια (μέχρι και ένα έτος) θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους.

### Κατανομή

Επειδή με την αλοιφή, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, η σύνδεση της τακρόλιμους με πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό (> 98,8%) θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σχετική.

Μετά την τοπική εφαρμογή της αλοιφής τακρόλιμους, η τακρόλιμους διανέμεται επιλεκτικά στο δέρμα και η διάχυση στη γενική κυκλοφορία είναι αμελητέα.



### Βιομετασχηματισμός

Δεν έχει διαπιστωθεί μεταβολισμός της τακρόλιμους στο ανθρώπινο δέρμα. Η τακρόλιμους που διατίθεται συστηματικά μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ μέσω του CYP3A4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχει βρεθεί ότι η κάθαρση της τακρόλιμους είναι μικρή. Η μέση ολική κάθαρση από το σώμα είναι περίπου 2,25 l/ώρα. Η ηπατική κάθαρση της συστηματικά διαθέσιμης τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική βλάβη ή σε άτομα που είναι ταυτόχρονα σε θεραπεία με φάρμακα που είναι δραστικοί αναστολείς του CYP3A4.

Μετά από επαναλαμβανόμενη τοπική εφαρμογή της αλοιφής, ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής της τακρόλιμους υπολογίστηκε ότι είναι 75 ώρες για τους ενήλικες και 65 ώρες για τα παιδιά.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του τακρόλιμους μετά την τοπική εφαρμογή είναι παρόμοια με αυτήν που αναφέρεται για τους ενήλικες, με ελάχιστη συστηματική έκθεση και απουσία ενδείξεων συσσώρευσης (βλέπε παραπάνω).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και τοπική ανοχή

Οι επαναλαμβανόμενες τοπικές εφαρμογές με αλοιφή τακρόλιμους ή του εκδόχου της αλοιφής σε αρουραίους, κουνέλια και μικροχοιρίδια είχαν σχέση με ελαφρές δερματικές αλλοιώσεις, όπως ερυθρότητα, οίδημα και βλατίδες. Μακροχρόνια τοπική θεραπεία με τακρόλιμους σε αρουραίους οδήγησε σε συστηματική τοξικότητα με αλλοιώσεις στους νεφρούς, πάγκρεας, οφθαλμούς και νευρικό σύστημα. Οι αλλοιώσεις προκλήθηκαν από πολύ μεγάλη έκθεση των τρωκτικών, ως συνέπεια μεγάλης διαδερμικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Ελαφρά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους στα θήλαα υπήρξε η μόνη συστηματική μεταβολή στα μικροχοιρίδια με αλοιφή μεγάλης συγκέντρωσης (3%).

Τα κουνέλια βρέθηκαν ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδοφλέβια χορήγηση τακρόλιμους, ενώ παρατηρήθηκαν και αναστρέψιμες καρδιοτοξικές εκδηλώσεις.

### Μεταλλαξιogenese

*In vitro* και *in vivo* έλεγχοι έδειξαν ότι η τακρόλιμους δεν έχει τοξική δράση σε γονίδια.

### Καρκινογένεση

Μελέτες για τη συστηματική καρκινογόνο δράση σε ποντικούς (18 μήνες) και αρουραίους (24 μήνες) αποκάλυψαν ότι η τακρόλιμους δεν είναι εν δυνάμει καρκινογόνο.

Σε μία 24-μηνιαία μελέτη καρκινογένεσης στο δέρμα που έγινε σε ποντικούς με αλοιφή 0,1% δεν παρατηρήθηκαν όγκοι του δέρματος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αυξημένη συχνότητα λεμφώματος, συνοδός της πολύ μεγάλης συστηματικής έκθεσης.

Σε μία μελέτη φωτοκαρκινογένεσης, άτριχοι ποντικοί albino υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους και UV ακτινοβολία. Ζώα στα οποία έγινε θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική ελάττωση του χρόνου που χρειάστηκε για να παρατηρηθούν οι όγκοι (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) καθώς και μία αύξηση του αριθμού των όγκων. Αυτή η επίδραση εμφανίστηκε στις υψηλότερες συγκεντρώσεις των 0,3% και 1%. Η συνάφεια με τον άνθρωπο είναι προς το παρόν άγνωστη. Δεν είναι σαφές εάν η δράση της τακρόλιμους οφείλεται σε συστηματική ανοσοκαταστολή ή σε τοπική δράση. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς αφού το ενδεχόμενο τοπικής ανοσοκαταστολής με μακροχρόνια χρήση αλοιφής τακρόλιμους δεν είναι γνωστό.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια αλλά μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξική δράση στις μητέρες. Ελάττωση της λειτουργίας του σπέρματος παρατηρήθηκε σε αρουραίους αρσενικού φύλου σε υψηλές υποδόριες δόσεις tacrolimus.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λευκή μαλακή παραφίνη  
Υγρή παραφίνη  
Ανθρακικό προπυλένιο  
Λευκός κηρός μελισσών  
Σκληρή παραφίνη  
Βουτυλδροξυτολουόλιο (E321)  
All-*rac*-α-τοκοφερόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επενδυμένο σωληνάριο με εσωτερική επίστρωση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας προσαρμοσμένο με ένα λευκό βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες: 10 g, 30 g και 60 g.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Φεβρουαρίου 2002  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2006

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Ιρλανδία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΚΔ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**PROTOPIC 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopic 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 0,3 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κηρό μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

10 g  
30 g  
60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Protopic 0.03%

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**PROTOPIC 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 10 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Protopic 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική  
Δερματική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 g

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

EU/1/02/201/005

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**PROTOPIC 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopic 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 0,3 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κηρό μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

30 g  
60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**PROTOPIC 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopic 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 1,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κηρό μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

10 g  
30 g  
60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Protopic 0.1%

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**PROTOPIC 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 10 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Protopic 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική  
Δερματική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 g

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

EU/1/02/201/006

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**PROTOPIC 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopic 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 1,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κηρό μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

30 g  
60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Protopic 0,03% Αλοιφή Τακρόλιμους μονοϋδρική

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Protopic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protopic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Protopic
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Protopic και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Protopic, τακρόλιμους μονοϋδρική, είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας.

Η Protopic 0,03% αλοιφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα) σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή και σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) που δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

Εφόσον η μέτρια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα έχει ιαθεί ή περίπου ιαθεί μετά από έως και 6 εβδομάδες θεραπείας μίας υποτροπής, και εάν βιώνετε συχνές υποτροπές (δηλ. 4 ή περισσότερες ανά έτος), είναι δυνατό να αποφύγετε την επανεμφάνιση των υποτροπών ή να επιμηκύνετε τον χρόνο μεταξύ των υποτροπών με τη χρήση της αλοιφής Protopic 0,03% δις εβδομαδιαίως.

Στην ατοπική δερματίτιδα, μία υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος προκαλεί φλεγμονή του δέρματος (κνησμό, ερυθρότητα, ξηρότητα). Το Protopic τροποποιεί τη μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση και ανακουφίζει από τη φλεγμονή του δέρματος και τον κνησμό.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic

##### Μην χρησιμοποιήσετε το Protopic

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τακρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic:

- Εάν έχετε **ηπατική ανεπάρκεια**.

- Εάν έχετε τυχόν **δερματικές κακοήθειες** (όγκους) ή εάν έχετε **ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα** (ανοσοκατασταλαμένοι) από οποιαδήποτε αιτία.
- Εάν έχετε **κληρονομική νόσο του επιδερμικού φραγμού** όπως το σύνδρομο Netherton, η φυλλώδης ιχθύαση (εκτεταμένη απολέπιση του δέρματος λόγω υπερτροφίας της κεράτινης στιβάδας του δέρματος), ή εάν έχετε φλεγμονώδη νόσο του δέρματος όπως **γαγγραινώδες πυόδερμα**, ή εάν πάσχετε από **γενικευμένη ερυθροδερμία** (κοκκινίλα από φλεγμονή και σχηματισμός λεπιών σε όλο το δέρμα).
- Εάν έχετε μία δερματική Νόσο του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (μία ανοσολογική αντίδραση του δέρματος η οποία είναι συνήθως επιπλοκή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών).
- Εάν έχετε **διογκωμένους λεμφαδένες** κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι λεμφαδένες σας διογκωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protopic, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Εάν έχετε **βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις**. Μην χρησιμοποιήσετε την αλοιφή σε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις.
- Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματός σας** παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.
- Αν και δεν είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, με βάση τα αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών και την εμπειρία, δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια σύνδεση μεταξύ της θεραπείας με την αλοιφή Protopic και της ανάπτυξης κακοηθειών.
- Να αποφεύγετε την έκθεση του δέρματος για μεγάλες περιόδους στο ηλιακό φως ή στο τεχνητό ηλιακό φως, όπως τεχνητό μαύρισμα. Εάν μετά την εφαρμογή του Protopic περάσετε κάποιο χρόνο έξω από το σπίτι, χρησιμοποιείτε κάποιο αντηλιακό προϊόν και φορέστε χαλαρά κατάλληλα ρούχα για την προστασία του δέρματος από τον ήλιο. Ακόμη, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας για άλλες κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο. Εάν σας έχουν συστήσει θεραπεία με φως, πληροφορήστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε Protopic διότι δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση Protopic και θεραπείας με φως.
- Εάν ο γιατρός σας σας υποδειξει τη χρήση Protopic δις εβδομαδιαίως για την διατήρηση της ίασης της ατοπικής σας δερματίτιδας, η κατάστασή σας θα πρέπει να επανεκτιμηθεί τουλάχιστον κάθε 12 μήνες, ακόμη και εάν παραμένει υπό έλεγχο. Σε παιδιά, η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να αναστέλλεται μετά τους 12 μήνες, για την αξιολόγηση της ύπαρξης ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας.
- Συνιστάται η χρήση αλοιφής Protopic με τη χαμηλότερη δυνατή περιεκτικότητα, τη χαμηλότερη συχνότητα και για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια που απαιτείται. Αυτή η απόφαση πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του γιατρού σας για το πως ανταποκρίνεται το έκζεμά σας στην αλοιφή Protopic.

## Παιδιά

- Η αλοιφή Protopic **δεν είναι εγκεκριμένη για παιδιά μικρότερα των 2 ετών**. Γι' αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Παρακαλούμε συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Το αποτέλεσμα της θεραπείας με Protopic στο αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών, ειδικά των μικρών σε ηλικία, δεν έχει εξακριβωθεί.

## Άλλα φάρμακα, καλλυντικά και Protopic

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protopic μπορείτε να χρησιμοποιείτε υδατικές κρέμες και λοσιόν αλλά αυτά τα προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε δύο ώρες από την εφαρμογή του Protopic.

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χρήση του Protopic με άλλα σκευάσματα που προορίζονται για χρήση επί του δέρματος ή όταν λαμβάνονται από το στόμα κορτικοστεροειδή (π.χ. κορτιζόνη) ή φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

## Το Protopic με οινόπνευματώδη

Ενώ χρησιμοποιείτε το Protopic, η χρήση αλκοολούχων ποτών μπορεί να προκαλέσει έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος ή του προσώπου και αίσθημα θερμότητας.

### **Κόπση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321)**

Το Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protopic**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Εφαρμόστε το Protopic σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματός σας.
- Το Protopic μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, στο πρόσωπο και τον λαιμό και στις πτυχές του αγκώνα και του γόνατος.
- Αποφύγετε τη χρήση της αλοιφής μέσα στη μύτη, στο στόμα σας ή στα μάτια σας. Εάν η αλοιφή εφαρμοσθεί σε αυτές τις περιοχές, πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.
- Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή του δέρματος με επίδεσμο ή κάλυμμα.
- Πλύνετε τα χέρια σας μετά την εφαρμογή του Protopic εκτός εάν τα χέρια σας είναι επίσης υπό θεραπεία.
- Πριν την εφαρμογή του Protopic μετά από μάνιο ή ντους, βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας είναι τελείως στεγνό.

### **Παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω)**

Χρησιμοποιείτε την αλοιφή Protopic 0,03% δύο φορές την ημέρα για διάρκεια έως τρεις εβδομάδες, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ. Μετά η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα σε κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί.

### **Ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω)**

Για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 16 ετών και άνω) υπάρχουν διαθέσιμες δύο περιεκτικότητες Protopic (αλοιφή Protopic 0,03% και Protopic 0,1%). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια περιεκτικότητα είναι η καλύτερη για εσάς.

Συνήθως, η θεραπεία αρχίζει με αλοιφή Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ μέχρι να εξαλειφθεί το έκζεμα. Ανάλογα με την απάντηση του εκζέματός σας ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η συχνότητα της εφαρμογής μπορεί να μειωθεί ή η χαμηλότερη περιεκτικότητα αλοιφής Protopic 0,03% μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υπόκειται σε θεραπεία μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί. Συνήθως παρατηρείται βελτίωση μέσα σε μία εβδομάδα. Εάν δεν παρατηρήσετε κάποια βελτίωση μετά από δύο εβδομάδες, επισκεφθείτε τον γιατρό σας για άλλες πιθανές θεραπείες.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποδείξει τη χρήση αλοιφής Protopic δις εβδομαδιαίως εφόσον έχει πλήρως ή σχεδόν ιαθεί η ατοπική σας δερματίτιδα (Protopic 0,03% για παιδιά και Protopic 0,1% για ενήλικες). Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές του σώματός σας που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα. Θα πρέπει να υπάρχει ένα διάστημα 2-3 ημερών χωρίς θεραπεία Protopic μεταξύ των εφαρμογών.

Εάν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε Protopic δύο φορές την ημέρα όπως ως άνω περιγράφεται και να επισκεφτείτε τον ιατρό σας για την επανεκτίμηση της θεραπείας σας.

#### **Εάν από λάθος καταπιείτε κάποια ποσότητα αλοιφής**

Εάν από λάθος καταπιείτε την αλοιφή, συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην προσπαθήσετε να προκαλέσετε εμετό.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Protopic**

Εάν ξεχάσατε να εφαρμόσετε την αλοιφή την προγραμματισμένη ώρα, κάντε το μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αίσθημα καύσου και κνησμός

Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας και γενικά υποχωρούν μέσα σε μία εβδομάδα από τη χρήση του Protopic.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- ερυθρότητα
- αίσθημα θερμότητας
- πόνος
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος (ιδιαίτερα στη ζέστη και στο κρύο)
- μυρμηκίαση του δέρματος
- εξάνθημα
- τοπική λοίμωξη του δέρματος ανεξαρτήτως ειδικού αιτίου, περιλαμβάνοντας αλλά δίχως περιορισμό: φλεγμονή ή λοίμωξη των θυλάκων των τριχών, μολύνσεις από ιό έρπητα (π.χ. επιχείλιος έρπης, γενικευμένες μολύνσεις από ιό απλού έρπητα)
- μετά την κατανάλωση αλκοολούχου ποτού εμφανίζονται συχνά ερυθρότητα του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν λιγότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- ακμή

Ακολουθώντας της θεραπείας δις εβδομαδιαίως σε παιδιά και ενήλικες, έχουν αναφερθεί λοιμώξεις στο σημείο εφαρμογής. Μολυσματικό κηρίο, μια επιφανειακή βακτηριακή δερματική λοίμωξη που προκαλεί συνήθως την εμφάνιση φλυκταινών ή ελκών στο δέρμα, έχει αναφερθεί σε παιδιά.

Μετά τη διάθεση στην αγορά έχουν αναφερθεί ροδόχρους ακμή (κοκκινίλα του προσώπου), δερματίτιδα που μοιάζει με ροδόχρους ακμή, φακίδες (εμφάνιση επίπεδων καφέ κηλίδων στο δέρμα), οίδημα στο σημείο εφαρμογής και οφθαλμικές λοιμώξεις από ιό έρπητα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Protopic

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο σωληνάριο και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Protopic

- Η δραστική ουσία είναι τακρόλιμους μονοϋδρική.  
Ένα γραμμάριο αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg τακρόλιμους (ως τακρόλιμους μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκός κηρός μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) και all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

### Εμφάνιση του Protopic και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Protopic είναι μία αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή. Διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν αλοιφή 10, 30 ή 60 γραμμάρια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Protopic διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες (Protopic 0,03% και Protopic 0,1% αλοιφή).

### Κάτοχος Άδειας κυκλοφορίας

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

### Παρασκευαστής

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Ιρλανδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**Slovenija**

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

**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



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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
LEO Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0) 1844 347333

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Protopic 0,1% Αλοιφή Τακρόλιμους μονοϋδρική

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Protopic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protopic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Protopic
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Protopic και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Protopic, τακρόλιμους μονοϋδρική, είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας.

Η Protopic 0,1% αλοιφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα) σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

Εφόσον η μέτρια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα έχει ιαθεί ή περίπου ιαθεί μετά από έως και 6 εβδομάδες θεραπείας μίας υποτροπής, και εάν βιώνετε συχνές υποτροπές (δηλ. 4 ή περισσότερες ανά έτος), είναι δυνατό να αποφύγετε την επανεμφάνιση των υποτροπών ή να επιμηκύνετε τον χρόνο μεταξύ των υποτροπών με τη χρήση της αλοιφής Protopic 0,1% δις εβδομαδιαίως.

Στην ατοπική δερματίτιδα, μία υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος προκαλεί φλεγμονή του δέρματος (κνησμό, ερυθρότητα, ξηρότητα). Το Protopic τροποποιεί τη μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση και ανακουφίζει από τη φλεγμονή του δέρματος και τον κνησμό.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic

##### Μην χρησιμοποιήσετε το Protopic

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τακρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protopic:

- Εάν έχετε **ηπατική ανεπάρκεια**.
- Εάν έχετε τυχόν **δερματικές κακοήθειες** (όγκους) ή εάν έχετε **ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα** (ανοσοκατασταλαμένοι) από οποιαδήποτε αιτία.

- Εάν έχετε **κληρονομική νόσο του επιδερμικού φραγμού** όπως το σύνδρομο Netherton, η φυλλώδης ιχθύαση (εκτεταμένη απολέπιση του δέρματος λόγω υπερτροφίας της κεράτινης στιβάδας του δέρματος), ή εάν έχετε φλεγμονώδη νόσο του δέρματος όπως **γαγγραινώδες πυόδερμα**, ή εάν πάσχετε από **γενικευμένη ερυθροδερμία** (κοκκινίλα από φλεγμονή και σχηματισμός λεπιών σε όλο το δέρμα).
- Εάν έχετε μία δερματική Νόσο του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (μία ανοσολογική αντίδραση του δέρματος η οποία είναι συνήθης επιπλοκή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών).
- Εάν έχετε **διογκωμένους λεμφαδένες** κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι λεμφαδένες σας διογκωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protopic, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Εάν έχετε **βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις**. Μην χρησιμοποιήσετε την αλοιφή σε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις.
- Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματός σας** παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.
- Αν και δεν είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, με βάση τα αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών και την εμπειρία, δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια σύνδεση μεταξύ της θεραπείας με την αλοιφή Protopic και της ανάπτυξης κακοηθειών.
- Να αποφεύγετε την έκθεση του δέρματος για μεγάλες περιόδους στο ηλιακό φως ή στο τεχνητό ηλιακό φως, όπως τεχνητό μαύρισμα. Εάν μετά την εφαρμογή του Protopic περάσετε κάποιο χρόνο έξω από το σπίτι, χρησιμοποιήστε κάποιο αντηλιακό προϊόν και φορέστε χαλαρά κατάλληλα ρούχα για την προστασία του δέρματος από τον ήλιο. Ακόμη, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας για άλλες κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο. Εάν σας έχουν συστήσει θεραπεία με φως, πληροφορήστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε Protopic διότι δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση Protopic και θεραπείας με φως.
- Εάν ο γιατρός σας σας υποδείξει τη χρήση Protopic δις εβδομαδιαίως για την διατήρηση της ίασης της ατοπικής σας δερματίτιδας, η κατάσταση σας θα πρέπει να επανεκτιμηθεί τουλάχιστον κάθε 12 μήνες, ακόμη και εάν παραμένει υπό έλεγχο. Σε παιδιά, η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να αναστέλλεται μετά τους 12 μήνες, για την αξιολόγηση της ύπαρξης ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας.
- Συνιστάται η χρήση αλοιφής Protopic με τη χαμηλότερη δυνατή περιεκτικότητα, τη χαμηλότερη συχνότητα και για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια που απαιτείται. Αυτή η απόφαση πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του γιατρού σας για το πως ανταποκρίνεται το έκζεμά σας στην αλοιφή Protopic.

## Παιδιά

- Η αλοιφή Protopic 0,1% **δεν είναι εγκεκριμένη για παιδιά μικρότερα των 16 ετών**. Γι' αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Παρακαλούμε συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Το αποτέλεσμα της θεραπείας με Protopic στο αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών, ειδικά των μικρών σε ηλικία, δεν έχει εξακριβωθεί.

## Άλλα φάρμακα, καλλυντικά και Protopic

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protopic μπορείτε να χρησιμοποιείτε υδατικές κρέμες και λοσιόν αλλά αυτά τα προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε δύο ώρες από την εφαρμογή του Protopic.

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χρήση του Protopic με άλλα σκευάσματα που προορίζονται για χρήση επί του δέρματος ή όταν λαμβάνονται από το στόμα κορτικοστεροειδή (π.χ. κορτιζόνη) ή φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

## Το Protopic με οινόπνευματώδη

Ενώ χρησιμοποιείτε το Protopic, η χρήση αλκοολούχων ποτών μπορεί να προκαλέσει έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος ή του προσώπου και αίσθημα θερμότητας.

## Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321)**

Το Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321), το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protopic**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Εφαρμόστε το Protopic σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματός σας.
- Το Protopic μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, στο πρόσωπο και τον λαιμό και στις πτυχές του αγκώνα και του γόνατος.
- Αποφύγετε τη χρήση της αλοιφής μέσα στη μύτη, στο στόμα σας ή στα μάτια σας. Εάν η αλοιφή εφαρμοσθεί σε αυτές τις περιοχές, πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.
- Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή του δέρματος με επίδεσμο ή κάλυμμα.
- Πλύνετε τα χέρια σας μετά την εφαρμογή του Protopic εκτός εάν τα χέρια σας είναι επίσης υπό θεραπεία.
- Πριν την εφαρμογή του Protopic μετά από μάνιο ή ντους, βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας είναι τελείως στεγνό.

### **Ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω)**

Για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 16 ετών και άνω) υπάρχουν διαθέσιμες δύο περιεκτικότητες Protopic (αλοιφή Protopic 0,03% και Protopic 0,1%). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια περιεκτικότητα είναι η καλύτερη για εσάς.

Συνήθως, η θεραπεία αρχίζει με αλοιφή Protopic 0,1% δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ μέχρι να εξαλειφθεί το έκζεμα. Ανάλογα με την απάντηση του εκζέματός σας ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η συχνότητα της εφαρμογής μπορεί να μειωθεί ή η χαμηλότερη περιεκτικότητα αλοιφής Protopic 0,03% μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υπόκειται σε θεραπεία μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί. Συνήθως παρατηρείται βελτίωση μέσα σε μία εβδομάδα. Εάν δεν παρατηρήσετε κάποια βελτίωση μετά από δύο εβδομάδες, επισκεφθείτε τον γιατρό σας για άλλες πιθανές θεραπείες.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποδείξει τη χρήση αλοιφής Protopic 0,1% δις εβδομαδιαίως εφόσον έχει πλήρως ή σχεδόν ιαθεί η ατοπική σας δερματίτιδα. Η αλοιφή Protopic 0,1% θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές του σώματός σας που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα. Θα πρέπει να υπάρχει ένα διάστημα 2-3 ημερών χωρίς θεραπεία Protopic μεταξύ των εφαρμογών.

Εάν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε Protopic δύο φορές την ημέρα όπως ως άνω περιγράφεται και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας για την επανεκτίμηση της θεραπείας σας.

### **Εάν από λάθος καταπιείτε κάποια ποσότητα αλοιφής**

Εάν από λάθος καταπιείτε την αλοιφή, συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην προσπαθήσετε να προκαλέσετε εμετό.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Protopic**

Εάν ξεχάσατε να εφαρμόσετε την αλοιφή την προγραμματισμένη ώρα, κάντε το μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αίσθημα καύσου και κνησμός

Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας και γενικά υποχωρούν μέσα σε μία εβδομάδα από τη χρήση του Protopic.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- ερυθρότητα
- αίσθημα θερμότητας
- πόνος
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος (ιδιαίτερα στη ζέστη και στο κρύο)
- μυρμηκίαση του δέρματος
- εξάνθημα
- τοπική λοίμωξη του δέρματος ανεξαρτήτως ειδικού αιτίου, περιλαμβάνοντας αλλά δίχως περιορισμό: φλεγμονή ή λοίμωξη των θυλάκων των τριχών, μολύνσεις από ιό έρπητα (π.χ. επιχείλιος έρπης, γενικευμένες μολύνσεις από ιό απλού έρπητα)
- μετά την κατανάλωση αλκοολούχου ποτού εμφανίζονται συχνά ερυθρότητα του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν λιγότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- ακμή

Ακολουθώντας της θεραπείας δις εβδομαδιαίως σε ενήλικες, έχουν αναφερθεί λοιμώξεις στο σημείο εφαρμογής.

Μετά τη διάθεση στην αγορά έχουν αναφερθεί ροδόχρους ακμή (κοκκινίλα του προσώπου), δερματίτιδα που μοιάζει με ροδόχρου ακμή, φακίδες (εμφάνιση επίπεδων καφέ κηλίδων στο δέρμα), οίδημα στο σημείο εφαρμογής και οφθαλμικές λοιμώξεις από ιό έρπητα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Protopic**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο σωληνάριο και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Protopic

- Η δραστική ουσία είναι τακρόλιμους μονοϋδρική.  
Ένα γραμμάριο αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους (ως τακρόλιμους μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκός κηρός μελισσών, σκληρή παραφίνη, βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) και all-*rac*-α-τοκοφερόλη.

### Εμφάνιση του Protopic και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Protopic είναι μία αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή. Διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν αλοιφή 10, 30 ή 60 γραμμάρια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Protopic διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες (Protopic 0,03% και Protopic 0,1% αλοιφή).

### Κάτοχος Άδειας κυκλοφορίας

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Δανία

### Παρασκευαστής

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Ιρλανδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Παράρτημα IV**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) τακρόλιμους (τοπικά σκευάσματα), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο σημαντικής συστηματικής απορρόφησης όταν χρησιμοποιείται εκτός ένδειξης για τη θεραπεία του γαγγραινώδους πυοδέρματος από περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος σε προϊόντα που περιέχουν τακρόλιμους τοπικής εφαρμογής θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να προστεθεί το γαγγραινώδες πυοδέρμα στον κατάλογο των ειδικών προειδοποιήσεων που αναφέρονται στην ΠΧΠ για τις οποίες δεν συνιστάται η αλοιφή τακρόλιμους.

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά συμπεράσματα της PRAC και τους λόγους σύστασης.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) τακρόλιμους (τοπικά σκευάσματα), η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τακρόλιμους (τοπικά σκευάσματα) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.