

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopy 0,03% маз

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до бледожълтеникава маз.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при възрастни, които не се повлияват адекватно или не понасят конвенционалните терапии като локални кортикостероиди. Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при деца (на 2 или повече години), които не се повлияват адекватно от конвенционалните терапии като локални кортикостероиди.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Protopy трябва да се предписва от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит.

Лечението трябва да бъде с прекъсвания, а не непрекъснато.

Protopy маз се нанася на тънък слой върху засегнатата повърхност на кожата. Може да се използва върху всяка част от тялото, включително лицето, шията и местата на сгъвките с изключение на лигавиците. Protopy маз не трябва да се прилага под оклузивна превръзка (вж. точка 4.4).

С Protopy се третират всички засегнати кожни участъци до изчистването им, след което лечението се прекратява. Обикновено една седмица след започване на лечението се наблюдава подобрение. Ако след двуседмично лечение не се наблюдават признаци на подобрение, трябва да се имат предвид други възможности за терапия. Protopy може да се използва за краткотрайно или дълготрайно лечение с прекъсване. При първите признаци за повторна поява на симптомите на заболяването (зачервяване) лечението трябва да се възобнови.

Не се препоръчва употребата на Protopy маз при деца под 2 години докато не са налице по-нататъшни данни.

#### Употреба при деца (2 годишни и над 2 години)

Приложението трябва да започне два пъти дневно в продължение на най-много 3 седмици. След това честотата на приложението трябва да се намали на веднъж дневно до изчистване на лезията (вж. точка 4.4).

#### Употреба при възрастни (16 годишни и над 16 години)

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

#### Употреба в напреднала възраст (65 годишни и над 65 години)

При пациенти в напреднала възраст не са проведени специфични изпитвания. Все пак наличният клиничен опит с тази популация не показва необходимост от адаптиране на дозировката.

Тъй като изпитванията за клинична ефективност са извършени с рязко спиране на лечението, няма информация дали постепенното намаляване на дозировката ще намали честотата на рецидивите.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към макролиди, към такролимус или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Protopy не трябва да се използва при пациенти с вродена или придобита имунна недостатъчност или при пациенти, които са на терапия причиняваща имunosupresия.

Ефектът от лечението с Protopy маз върху развиващата се имунна система на децата, особено на малките, още не е установен и това трябва да се има предвид, когато се предписва на тази възрастова група (вж. точка 4.1).

По време на употребата на Protopy маз излагането на кожата на слънчева светлина трябва да се сведе до минимум, както и трябва да се избягва употребата на ултравиолетова (UV) светлина от солариум, терапия с UVB или UVA в комбинация с псоралени (PUVA) (вж. точка 5.3). Лекарите трябва да съветват пациентите за подходящите методи за защита от слънцето, като свеждане времето на излагане на слънце до минимум, използване на специален защитен продукт, и покриване на кожата с подходящо облекло. Protopy маз не трябва да се прилага на лезии, които се смятат за потенциално малигнени или пре-малигнени.

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

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

Потенциалът за локална имunosupresия (която е възможно да доведе до инфекции или кожни злокачествени образувания) в дългосрочен план (напр. за период от няколко години) е неизвестен (вж. точка 5.1).

Protopy съдържа активното вещество такролимус, калциневринов инхибитор. При трансплантирани пациенти продължителното системно излагане на интензивна имunosupresия след системно приложение на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск от развитие на лимфоми и кожни злокачествени новообразувания. При пациенти използващи

такролимус маз се съобщава за случаи на злокачествени новообразувания, включващи кожни и други типове лимфома и кожен карцином (вж. точка 4.8). Не са намерени значими системни нива на такролимус при пациенти с атопичен дерматит третирани с Protory.

В клиничните изпитвания се съобщава за необичайни случаи (0,8%) на лимфаденопатия. Повечето от тези случаи са свързани с инфекции (на кожата, дихателни, на зъбите) и се разрешават чрез подходяща терапия с антибиотици. Пациентите с трансплантация, подложени на имunosупресивни режими (напр. системно приложен такролимус), са с увеличен риск от развитие на лимфома; затова пациентите, на които се прилага Protory и развиват лимфаденопатия, трябва да се мониторира, за да се осигури овладяването на лимфаденопатията. Лимфаденопатия налична при започване на лечението трябва да се изследва и държи под наблюдение. В случай на персистираща лимфаденопатия трябва да се установи етиологията ѝ. При отсъствие на ясна етиология на лимфаденопатията или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза трябва да се обсъди прекратяване терапията с Protory.

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

Употребата на Protory маз под оклузия не е изпитана при пациенти.

Не се препоръчват оклузивни превръзки.

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

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

Употребата на Protory маз при пациенти с генетични дефекти на епидермалната бариера като синдром на Netherton не се препоръчва поради възможността от непрекъснато увеличена системна резорбция на такролимус. Безопасността на Protory маз не е установена при пациенти с генерализирана еритродерма.

Трябва да се внимава ако се прилага Protory на пациенти с широко кожно засягане за продължителен период от време, особено при деца (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани конвенционални изследвания за взаимодействие на средства за локално приложение и такролимус маз.

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

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

Не е проучено възможното взаимодействие между ваксинирането и прилагането на Protory маз. Поради възможния риск от неуспешно ваксиниране ваксинацията трябва да се направи преди започване на лечението или по време на интервал, в който не се прилага Protory с период от 14 дни между последното му приложение и ваксинацията. В случай на жива атенюирана ваксина периодът трябва да се разшири до 28 дни или да се има предвид употребата на алтернативни ваксини.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на такролимус маз при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Protory маз не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Данните от употреба при хора показват, че след системно приложение такролимус се екскретира в кърмата. Въпреки че клиничните данни показват, че системното излагане при приложение на такролимус маз е ниско, кърменето по време на лечение с Protory маз не се препоръчва.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Protory маз се прилага върху кожата и не е вероятно да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: парене, пруритус на мястото на приложение

Чести: топлина, еритема, болка, дразнене, парестезия, обрив на мястото на приложение

##### Инфекции и инфестации

Чести: Херпесни вирусни инфекции, (herpes simplex dermatitis [exzema herpeticum], herpes simplex [фебрилен херпес], варицелиформен обрив на Капоши)

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: фоликулит, пруритус

Нечести: акне

##### Нарушения на нервната система

Чести: Парестезии и дизестезии (хиперестезия, усещане за парене)

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка)

Съобщава се за следните нежелани реакции по време на пост-маркетинговото наблюдение:  
Нарушение на кожата и подкожните тъкани: Розацея

Пост-маркетинг: Съобщени са случаи на злокачествени новообразувания, включително кожна и други типове лимфома и кожен карцином при пациенти използващи такролимус маз (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Предозиране след приложение върху кожата не е вероятно.

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични продукти, АТС код: D11AX14

##### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

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

*In vitro*, в Лангерхансови клетки, изолирани от нормална човешка кожа, такролимус понижава стимулиращата активност към Т-клетките. Показано е също, че такролимус инхибира освобождаването на възпалителните медиатори от кожни мастоцити, базофили и еозинофили. При животни такролимус маз подтиска възпалителните реакции в експериментални и спонтанни модели на дерматит, наподобяващи човешкия атопичен дерматит. Такролимус маз не намалява дебелината на кожата и не предизвиква кожна атрофия при животните.

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

##### Резултати от клиничните изпитвания при пациенти

Ефикасността и безопасността на Protopy са оценени при повече от 13 500 пациенти, лекувани с такролимус маз в клинични изпитвания от фаза I до фаза III.

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

Таблица 1 Ефективност на 3-ия месец

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

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

§§ По-високи стойности = по-голямо подобрене

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

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

Таблица 2 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-ниски стойности = по-голямо подобрене.

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

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

Таблица 3 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-високи стойности = по-голямо подобрение

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### Резорбция

Данните от здрави доброволци показват, че системната експозиция на такролимус е малка или няма такава след единично или повторно приложение върху кожата на такролимус маз. Повечето пациенти с атопичен дерматит (възрастни и деца), лекувани с единични или повторни приложения на такролимус маз (0,03-0,1%), и кърмачета над 5-месечна възраст, лекувани с такролимус маз (0,03%), са с концентрация в кръвта  $< 1,0$  ng/ml. Когато са наблюдавани концентрации над 1,0 ng/ml, те са преходни. Системната експозиция се увеличава с увеличаване на третираните повърхности. Степента и стойността на локалната резорбция на такролимус намалява при оздравяване на кожата. При деца и възрастни със средно 50% третирана повърхност на тялото системната експозиция (т.е. AUC) на такролимус от Protory е около 30 пъти по-ниска от тази, наблюдавана при перорални имunosупресивни дози при пациенти с трансплантация на бъбрек и черен дроб. Най-ниската кръвна концентрация на такролимус, при която се наблюдават системни ефекти, не е известна.

Няма доказателства за системно кумулиране на такролимус при пациенти (възрастни и деца), лекувани продължително (до една година) с такролимус маз.



### Разпределение

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

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Токсичност при многократно приложение и локална поносимост

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

### Мутагенност

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

### Карциногенност

Системните изпитвания за карциногенност при мишки (18 месеца) и плъхове (24 месеца) не доказват карциногенен потенциал на такролимус. При 24 месечно изпитване за дермална карциногенност, проведено при мишки с 0,1% маз, не са наблюдавани кожни тумори. При същото изпитване се открива увеличена честота на поява на лимфома във връзка с висока системна експозиция. При едно изпитване за фотокарциногенност безкосмени мишки албиноси са третиращи хронично с такролимус маз и УВ лъчи. Животните, третиращи с такролимус маз, показват статистически значимо намаляване на времето до развитие на кожен тумор (карцином на сквамозни клетки) и увеличение броя на туморите. Не е ясно дали ефектът на такролимус се дължи на системна имunosупресия или на локален ефект. Рискът за хора не може да се изключи напълно тъй като възможността за локална имunosупресия при продължителната употреба на такролимус маз е неизвестна.

### Репродуктивна токсичност

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бял мек парафин  
Течен парафин  
Пропилен карбонат  
Бял пчелен восък  
Твърд парафин

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

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

Големина на опаковките: 10 g, 30 g и 60 g. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/202/001  
EU/1/02/202/002  
EU/1/02/202/005

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 28/02/2002  
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 20/11/2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ДД/ММ/ГГГГ}

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopy 0,1% маз

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до бледожълтеникава маз.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Protopy трябва да се предписва от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит.

Лечението трябва да бъде с прекъсвания, а не непрекъснато.

Protopy маз се нанася на тънък слой върху засегнатата повърхност на кожата. Може да се използва върху всяка част от тялото, включително лицето, шията и местата на сгъвките с изключение на лигавиците. Protopy маз не трябва да се прилага под оклузивна превръзка (вж. точка 4.4).

С Protopy се третират всички засегнати кожни участъци до изчистването им, след което лечението се прекратява. Обикновено една седмица след започване на лечението се наблюдава подобрение. Ако след двуседмично лечение не се наблюдават признаци на подобрение, трябва да се имат предвид други възможности за терапия. Protopy може да се използва за краткотрайно или дълготрайно лечение с прекъсване. При първите признаци за повторна поява на симптомите на заболяването (зачервяване) лечението трябва да се възобнови.

Не се препоръчва употребата на Protopy маз при деца под 2 години докато не са налице по-нататъшни данни.

### Употреба при възрастни (16 годишни и над 16 години)

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

#### Употреба в напреднала възраст (65 годишни и над 65 години)

При пациенти в напреднала възраст не са проведени специфични изпитвания. Все пак наличният клиничен опит с тази популация не показва необходимост от адаптиране на дозировката.

Тъй като изпитванията за клинична ефективност са извършени с рязко спиране на лечението, няма информация дали постепенното намаляване на дозировката ще намали честотата на рецидивите.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към макролиди, към такролимус или към някое от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Protory не трябва да се използва при пациенти с вродена или придобита имунна недостатъчност или при пациенти, които са на терапия причиняваща имunosупресия.

По време на употребата на Protory маз излагането на кожата на слънчева светлина трябва да се сведе до минимум, както и трябва да се избягва употребата на ултравиолетова (UV) светлина от солариум, терапия с UVB или UVA в комбинация с псоралени (PUVA) (вж. точка 5.3). Лекарите трябва да съветват пациентите за подходящите методи за защита от слънцето, като свеждане времето на излагане на слънце до минимум, използване на специален защитен продукт, и покриване на кожата с подходящо облекло. Protory маз не трябва да се прилага на лезии, които се смятат за потенциално малигнени или пре-малигнени

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

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

Потенциалът за локална имunosупресия (която е възможно да доведе до инфекции или кожни злокачествени образувания) в дългосрочен план (напр. за период от няколко години) е неизвестен (вж. точка 5.1).

Protory съдържа активното вещество такролимус, калциневринов инхибитор. При трансплантирани пациенти продължителното системно излагане на интензивна имunosупресия след системно приложение на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск от развитие на лимфоми и кожни злокачествени новообразувания. При пациенти използващи такролимус маз се съобщава за случаи на злокачествени новообразувания, включващи кожни и други типове лимфома и кожен карцином (вж. точка 4.8). Не са намерени значими системни нива на такролимус при пациенти с атопичен дерматит третирани с Protory.

В клиничните изпитвания се съобщава за необичайни случаи (0,8%) на лимфаденопатия. Повечето от тези случаи са свързани с инфекции (на кожата, дихателни, на зъбите) и се разрешават чрез подходяща терапия с антибиотици. Пациентите с трансплантация, подложени на имunosупресивни режими (напр. системно приложен такролимус), са с увеличен риск от развитие на лимфома; затова пациентите, на които се прилага Protory и развиват лимфаденопатия, трябва да се мониторира, за да се осигури овладяването на лимфаденопатията. Лимфаденопатия налична при започване на лечението трябва да се изследва

и държи под наблюдение. В случай на персистираща лимфаденопатия трябва да се установи етиологията ѝ. При отсъствие на ясна етиология на лимфаденопатията или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза трябва да се обсъди прекратяване терапията с Protory.

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

Употребата на Protory маз под оклузия не е изпитана при пациенти.

Не се препоръчват оклузивни превръзки.

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

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

Употребата на Protory маз при пациенти с генетични дефекти на епидермалната бариера като синдром на Netherton не се препоръчва поради възможността от непрекъснато увеличена системна резорбция на такролимус. Безопасността на Protory маз не е установена при пациенти с генерализирана еритродерма.

Трябва да се внимава ако се прилага Protory на пациенти с широко кожно засягане за продължителен период от време, особено при деца (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани конвенционални изследвания за взаимодействие на средства за локално приложение и такролимус маз.

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

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

Не е проучено възможното взаимодействие между ваксинирането и прилагането на Protory маз. Поради възможния риск от неуспешно ваксиниране вакцинацията трябва да се направи преди започване на лечението или по време на интервал, в който не се прилага Protory с период от 14 дни между последното му приложение и вакцинацията. В случай на жива атенюирана ваксина периодът трябва да се разшири до 28 дни или да се има предвид употребата на алтернативни ваксини.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за употребата на такролимус маз при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Protory маз не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Данните от употреба при хора показват, че след системно приложение такролимус се екскретира в кърмата. Въпреки че клиничните данни показват, че системното излагане при

приложение на такролимус маз е ниско, кърменето по време на лечение с Protopy маз не се препоръчва.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Protopy маз се прилага върху кожата и не е вероятно да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: парене, пруритус на мястото на приложение

Чести: топлина, еритема, болка, дразнене, парестезия, обрив на мястото на приложение

##### Инфекции и инфестации

Чести: Херпесни вирусни инфекции (herpes simplex dermatitis [exzema herpeticum], herpes simplex [фебрилен херпес], варицелиформен обрив на Капоши)

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: фоликулит, пруритус

Нечести: акне

##### Нарушения на нервната система

Чести: Парестезии и дизестезии (хиперестезия, усещане за парене)

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка)

Съобщава се за следните нежелани реакции по време на пост-маркетинговото наблюдение:

Нарушение на кожата и подкожните тъкани: Розацея

Пост-маркетинг: Съобщени са случаи на злокачествени новообразувания, включително кожна и други типове лимфома и кожен карцином при пациенти използващи такролимус маз (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Предозиране след приложение върху кожата не е вероятно.

Ако се погълне, може да се приложат общи поддържащи мерки. Те може да включват мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус. Поради естеството

на разтворителя на лекарствената форма не се препоръчва предизвикване на повръщане или стомашна промивка.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични продукти, АТС код: D11AX14

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

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

*In vitro*, в Лангерхансови клетки, изолирани от нормална човешка кожа, такролимус понижава стимулиращата активност към Т-клетките. Показано е също, че такролимус инхибира освобождаването на възпалителните медиатори от кожни мастоцити, базофили и еозинофили. При животни такролимус маз подтиска възпалителните реакции в експериментални и спонтанни модели на дерматит, наподобяващи човешкия атопичен дерматит. Такролимус маз не намалява дебелината на кожата и не предизвиква кожна атрофия при животните. При пациентите с атопичен дерматит подобрението на кожните лезии по време на лечението с такролимус маз е свързано с намалена Fc рецепторна експресия в Лангерхансовите клетки и понижение на тяхната хиперстимулираща активност по отношение на Т-клетките. Такролимус маз не влияе върху синтеза на колаген при хора.

#### Резултати от клиничните изпитвания при пациенти

Ефикасността и безопасността на Protopar са оценени при повече от 13 500 пациенти, лекувани с такролимус маз в клинични изпитвания от фаза I до фаза III.

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

Таблица 1. Ефективност на 3-ия месец

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

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

§§ По-високи стойности = по-голямо подобрение



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

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

Таблица 2 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-ниски стойности = по-голямо подобрение.

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

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

Таблица 3 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-високи стойности = по-голямо подобрение

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### Резорбция

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

### Разпределение

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

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Токсичност при многократно приложение и локална поносимост

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

#### Мутагенност

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

#### Карциногенност

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

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

При едно изпитване за фотокарциногенност безкосмени мишки албиноси са третирани хронично с такролимус маз и УВ лъчи. Животните, третирани с такролимус маз, показват статистически значимо намаляване на времето до развитие на кожен тумор (карцином на сквамозни клетки) и увеличение броя на туморите. Не е ясно дали ефектът на такролимус се дължи на системна имunosупресия или на локален ефект. Рискът за хора не може да се изключи напълно тъй като възможността за локална имunosупресия при продължителната употреба на такролимус маз е неизвестна.

#### Репродуктивна токсичност

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Бял мек парафин  
Течен парафин  
Пропилен карбонат  
Бял пчелен восък  
Твърд парафин

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

## 6.5 Данни за опаковката

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

Големина на опаковките: 10 g, 30 g и 60 g. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/202/003  
EU/1/02/202/004  
EU/1/02/202/006

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 28/02/2002  
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 20/11/2006

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ДД/ММ/ГГГГ}

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

**B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Protopy 0,03% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

маз

10 g

30 g

60 g

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/УУУ

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/202/005 10 g  
EU/1/02/202/001 30 g  
EU/1/02/202/002 60 g

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Protopy 0.03%

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

PROTOPY 0,03% МАЗ (ТУБА 10 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Protopy 0,03% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат  
Външно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/YYYY

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 g

**6. ДРУГО**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

EU/1/02/202/005

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

PROTOPY 0,03% МАЗ (ТУБА 30 g, 60 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Protopy 0,03% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

маз

30 g

60 g

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/YYYY

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/202/001 30 g  
EU/1/02/202/002 60 g

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Protopy 0,1% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

маз

10 g

30 g

60 g

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/УУУ

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/202/006 10 g  
EU/1/02/202/003 30 g  
EU/1/02/202/004 60 g

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Protopo 0.1%

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

PROTOPY 0,1% МАЗ (ТУБА 10 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Protopy 0,1% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат  
Външно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/УУУУ

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 g

**6. ДРУГО**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

EU/1/02/202/006



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

PROTOPY 0,1% МАЗ (ТУБА 30 g, 60 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Protopy 0,1% маз  
Такролимус (tacrolimus) монохидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък, твърд парафин.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

маз

30 g

60 g

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/YYYY

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Германия

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/202/003 30 g  
EU/1/02/202/004 60 g

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Protopy 0,03% маз

Такролимус (tacrolimus) монохидрат

#### Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### В тази листовка:

1. Какво представлява Protopy и за какво се използва
2. Преди да използвате Protopy
3. Как да използвате Protopy
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Protopy
6. Допълнителна информация

### 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА PROTOPY И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активното вещество на Protopy, такролимус монохидрат, е имуномодулатор.

Protopy 0,03% маз се използва за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит (екзема) при възрастни, които не отговарят адекватно или не понасят общоприетите лечения като локални кортикостероиди и при деца (на 2 или повече години), които не успяват да отговорят адекватно на общоприетите лечения като локални кортикостероиди. При атопичен дерматит свръхреактивността на кожната имунна система предизвиква възпаление на кожата (сърбеж, зачервяване, сухота). Protopy променя абнормния имунен отговор и облекчава кожното възпаление и сърбежа.

### 2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ PROTOPY

#### Не използвайте Protopy

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към такролимус или към някоя от останалите съставки на Protopy или към макролидни антибиотици (напр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин).

#### Обърнете специално внимание при употребата на Protopy

- Protopy маз не е одобрен за деца под 2 годишна възраст. Следователно не трябва да се използва в тази възрастова група. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- Ефектът от лечението с Protopy върху развиващата се имунна система при деца, особено при малки деца, не е установен.
- Безопасността при употребата на Protopy за продължително време не е известна. Много малък брой хора, които са използвали Protopy маз, са имали злокачествени новообразувания (напр. кожни или лимфома). Все пак не е показано, че има връзка с лечението с Protopy маз.
- Ако имате инфектирани рани. Не нанасяйте мазта върху инфектирани рани.
- Ако имате чернодробна недостатъчност. Разговаряйте с Вашия лекар преди да използвате Protopy.

- Говорете с Вашия лекар преди употребата на Protory ако имате кожни злокачествени новообразувания (тумори) или ако имате отслабена имунна система (отслабен имунитет), каквато и да е причината.
- Ако страдате от наследствено заболяване на кожната бариера, като синдром на Netherton или от генерализирана еритродерма (възпалително зачервяване и лющене на цялата кожа). Разговаряйте с Вашия лекар преди да използвате Protory.
- Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подути лимфни възли при започване на лечението. Ако получите подуване на лимфните възли по време на лечението с Protory, консултирайте се с Вашия лекар.
- Преди ваксинация уведомете Вашия лекар, че използвате Protory. По време на лечението с Protory и известно време след това не трябва да се ваксинирате. За живите атенюирани ваксини (напр. морбили, заушка, рубеола или перорална полиемиелитна ваксина) времето за изчакване е 28 дни, за инактивирани ваксини (напр. тетанус, дифтерит, коклюш или грип) - 14 дни.
- Избягвайте продължителното излагане на кожата на слънчева светлина или изкуствена слънчева светлина, като в солариум. Ако след като сте приложили Protory, се наложи да бъдете навън, използвайте слънцезащитен лосион и облечете широка дреха, която да предпази кожата от слънцето. Освен това поискайте съвет от Вашия лекар за други подходящи методи за защита от слънцето. Ако са Ви предписали лечение със светлина, информирайте Вашия лекар, че използвате Protory, тъй като не се препоръчва едновременната употреба на Protory с лечение със светлина.
- Избягвайте контакта с очите или лигавиците (вътрешността на носа или устата).

#### **Приемане или употреба на други лекарствени продукти или козметични продукти**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

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

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

Преди ваксинация уведомете Вашия лекар, че използвате Protory (вижте раздел “Обърнете специално внимание при употребата на Protory“).

#### **Употреба на Protory с храни и напитки**

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

#### **Бременност и кърмене**

Не използвайте Protory, ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ PROTORY**

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

Нанасяйте тънък слой Protory върху засегнатите участъци на Вашата кожа.

Protory може да се използва върху повечето части на тялото, включително лицето, шията и гънките на лактите и коленете.

Избягвайте употребата му във вътрешността на носа, устата или в очите. Ако той попадне в някоя от тези области, трябва да се избърше добре и/или да се изплакне с вода.

Третираната кожа не трябва да се покрива с никакви превръзки.

Измивайте ръцете си след като нанесете Protopy, освен ако и ръцете Ви трябва да се третират.

Преди да нанесете Protopy след баня или душ проверете дали кожата Ви е напълно суха.

#### Деца (на 2 години и по-големи)

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

#### Възрастни (на 16 години и по-големи)

При възрастни се предлагат две концентрации Protopy (Protopy 0,03% и Protopy 0,1% маз). Вашият лекар ще реши коя от тях е най-добра за Вас. Обикновено лечението започва с Protopy 0,1% маз два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, докато екземата се изчисти. Ако симптомите се появят отново, трябва да се възобнови лечението с Protopy 0,1% два пъти дневно. В зависимост от повлияването на екземата Вашият лекар ще реши дали ще се намали честотата на приложение или ще се продължи с по-ниската концентрация Protopy 0,03% маз.

Всеки засегнат участък от кожата се третира, докато екземата отзвучи. Обикновено подобрението се вижда след една седмица. Ако след 2 седмици не се наблюдава подобрение, трябва да се обърнете към лекаря за друго възможно лечение. Лечението с Protopy може да се повтори, ако симптомите се появят отново.

#### **Ако случайно погълнете от тази маз**

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

#### **Ако сте пропуснали да приложите Protopy**

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

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Около половината от пациентите, които употребяват Protopy, получават някакъв вид кожно дразнене на мястото на прилагане. Чувството за парене и сърбеж са много чести (>10%).

Обикновено тези симптоми са леки до умерени и отзвучават една седмица след употребата на Protopy. Други чести (>1%) нежелани реакции са зачервяване, усещане за топлина, болка, повишена кожна чувствителност (по-специално към топло и студено), парене на кожата, обрив, фоликулит (възпаление или инфектиране на космените фоликули) и херпесни вирусни инфекции (напр. фебрилен херпес, генерализирани инфекции от herpes simplex). Зачервяване на лицето или кожно дразнене след пиене на алкохол са също чести. Акнето е нечеста нежелана реакция. Съобщава се и за розацея и за розацея-подобен дерматит.

Откакто е наличен на пазара, много малък брой от хората използвали Protopy маз, са имали злокачествени новообразувания (напр. кожни или лимфома). Връзка с лечението с Protopy маз обаче не е потвърдена или опровергана на базата на наличните досега доказателства.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции,, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. СЪХРАНЕНИЕ НА PROTOPY**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Protopy след срока на годност отбелязан върху тубата и картонената опаковка "Годен до:". Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Protopy

- Активната съставка е такролимус монохидрат.  
Един грам Protopy 0,03% маз съдържа 0,3 mg такролимус (като такролимус монохидрат).
- Другите съставки са бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък и твърд парафин.

### Как изглежда Protopy и какво съдържа опаковката

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

**Притежател на разрешението за употреба:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61  
D-81673 München, Германия.

**Производител:** Astellas Ireland Co. Ltd, Killorglin, County Kerry, Ирландия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tel/Tel: +32 (0)2 5580737

### България

Астелас Фарма Юръп Б.В./EВАГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

### Magyarország

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

### Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

### Malta

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

### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

### Nederland

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

### Deutschland

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

### Norge

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600



**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2ª  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 -RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160

**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}.

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Protory 0,1% маз

Такролимус (tacrolimus) монохидрат

#### Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### В тази листовка:

1. Какво представлява Protory и за какво се използва
2. Преди да използвате Protory
3. Как да използвате Protory
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Protory
6. Допълнителна информация

### 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА PROTORY И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активното вещество на Protory такролимус монохидрат, е имуномодулатор.

Protory 0,1% маз се използва за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит (екзема) при възрастни, които не отговарят адекватно или не понасят общоприетите лечения. При атопичен дерматит свръхреактивността на кожната имунна система предизвиква възпаление на кожата (сърбеж, зачервяване, сухота). Protory променя абнормния имунен отговор и облекчава кожното възпаление и сърбежа.

### 2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ PROTORY

#### Не използвайте Protory

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към такролимус или към някоя от останалите съставки на Protory или към макролидни антибиотици (напр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин).

#### Обърнете специално внимание при употребата на Protory

- Protory маз не е одобрен за деца под 2 годишна възраст. Следователно не трябва да се използва в тази възрастова група. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- Безопасността при употребата на Protory за продължително време не е известна. Много малък брой хора, които са използвали Protory маз, са имали злокачествени новообразувания (напр. кожни или лимфома). Все пак не е показано, че има връзка с лечението с Protory маз.
- Ако имате инфектирани рани. Не нанасяйте мазта върху инфектирани рани.
- Ако имате чернодробна недостатъчност. Разговаряйте с Вашия лекар преди да използвате Protory.
- Говорете с Вашия лекар преди употребата на Protory ако имате кожни злокачествени новообразувания (тумори) или ако имате отслабена имунна система (отслабен имунитет), каквато и да е причината.

- Ако страдате от наследствено заболяване на кожната бариера, като синдром на Netherton или от генерализирана еритродерма (възпалително зачервяване и лющене на цялата кожа). Разговаряйте с Вашия лекар преди да използвате Protory.
- Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подути лимфни възли при започване на лечението. Ако получите подуване на лимфните възли по време на лечението с Protory, консултирайте се с Вашия лекар.
- Преди ваксинация уведомете Вашия лекар, че използвате Protory. По време на лечението с Protory и известно време след това не трябва да се ваксинирате. За живите атенюирани ваксини (напр. морбили, заушка, рубеола или перорална полиемиелитна ваксина) времето за изчакване е 28 дни, за инактивирани ваксини (напр. тетанус, дифтерит, коклюш или грип) - 14 дни.
- Избягвайте продължителното излагане на кожата на слънчева светлина или изкуствена слънчева светлина, като в солариум. Ако след като сте приложили Protory, се наложи да бъдете навън, използвайте слънцезащитен лосион и облечете широка дреха, която да предпази кожата от слънцето. Освен това поисквайте съвет от Вашия лекар за други подходящи методи за защита от слънцето. Ако са Ви предписали лечение със светлина, информирайте Вашия лекар, че използвате Protory, тъй като не се препоръчва едновременната употреба на Protory с лечение със светлина.
- Избягвайте контакта с очите или лигавиците (вътрешността на носа или устата).

#### **Приемане или употреба на други лекарствени продукти или козметични продукти**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

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

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

Преди ваксинация уведомете Вашия лекар, че използвате Protory (вижте раздел “Обърнете специално внимание при употребата на Protory”).

#### **Употреба на Protory с храни и напитки**

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

#### **Бременност и кърмене**

Не използвайте Protory, ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ PROTORY**

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

Нанасяйте тънък слой Protory върху засегнатите участъци на Вашата кожа.

Protory може да се използва върху повечето части на тялото, включително лицето, шията и гънките на лактите и коленете.

Избягвайте употребата му във вътрешността на носа, устата или в очите. Ако той попадне в някоя от тези области, трябва да се избърше добре и/или да се изплакне с вода.

Третираната кожа не трябва да се покрива с никакви превръзки.

Измивайте ръцете си след като нанесете Protopy, освен ако и ръцете Ви трябва да се третират.

Преди да нанесете Protopy след баня или душ проверете дали кожата Ви е напълно суха.

При възрастни (на 16 години и по-големи) се предлагат две концентрации Protopy (Protopy 0,03% и Protopy 0,1% маз). Вашият лекар ще реши коя от тях е най-добра за Вас. Обикновено лечението започва с Protopy 0,1% маз два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, докато екземата се изчисти. Ако симптомите се появят отново, трябва да се възобнови лечението с Protopy 0,1% два пъти дневно. В зависимост от повлияването на екземата Вашият лекар ще реши дали ще се намали честотата на приложение или ще се продължи с по-ниската концентрация Protopy 0,03% маз.

Всеки засегнат участък от кожата се третира, докато екземата отзвучи. Обикновено подобрението се вижда след една седмица. Ако след 2 седмици не се наблюдава подобрение, трябва да се обърнете към лекаря за друго възможно лечение. Лечението с Protopy може да се повтори, ако симптомите се появят отново.

#### **Ако случайно погълнете от тази маз**

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

#### **Ако сте пропуснали да приложите Protopy**

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

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Около половината от пациентите, които употребяват Protopy, получават някакъв вид кожно дразнене на мястото на прилагане. Чувството за парене и сърбеж са много чести (>10%). Обикновено тези симптоми са леки до умерени и отзвучават една седмица след употребата на Protopy. Други чести (<1%) нежелани реакции са зачервяване, усещане за топлина, болка, повишена кожна чувствителност (по-специално към топло и студено), парене на кожата, обрив, фоликулит (възпаление или инфектиране на космените фоликули) и херпесни вирусни инфекции (напр. фебрилен херпес, генерализирани инфекции от herpes simplex). Зачервяване на лицето или кожно дразнене след пиене на алкохол са също чести. Акнето е нечеста нежелана реакция. Съобщава се и за розацея и за розацея-подобен дерматит. Откакто е наличен на пазара, много малък брой от хората използвали Protopy маз, са имали злокачествени новообразувания (напр. кожни или лимфома). Връзка с лечението с Protopy маз обаче не е потвърдена или опровергана на базата на наличните досега доказателства.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. СЪХРАНЕНИЕ НА PROTOPY**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

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

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.  
Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Protory

- Активната съставка е такролимус монохидрат.  
Един грам Protory 0,1% маз съдържа 1,0 mg такролимус (като такролимус монохидрат).
- Другите съставки са бял мек парафин, течен парафин, пропилен карбонат, бял пчелен восък и твърд парафин.

### Как изглежда Protory и какво съдържа опаковката

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

**Притежател на разрешението за употреба:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Германия.

**Производител:** Astellas Ireland Co. Ltd, Killorglin, County Kerry, Ирландия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tel/Tel: +32 (0)2 5580737

### България

Астелас Фарма Юрп Б.В./EBAГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

### Magyarország

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

### Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

### Malta

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

### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

### Nederland

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

### Deutschland

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

### Norge

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2ª  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 -RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160



**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}.

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба