

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protopy 0,03% unguent

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g Protopy unguent 0,03% conține tacrolimus 0,3 mg sub formă de tacrolimus monohidrat (0,03%)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent

Unguent de culoare alb-gălbui.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul dermatitelor atopice de gravitate moderată până la severă la adulții care nu au răspuns adecvat la sau nu au tolerat terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici. Tratamentul dermatitelor atopice moderate până la severe la copiii (cu vârsta de 2 ani și peste) care nu au răspuns adecvat la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Protopy trebuie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice.

Tratamentul trebuie să fie intermitent, și nu continuu.

Protopy unguent trebuie aplicat în strat subțire pe suprafețele afectate ale pielii. Protopy unguent poate fi folosit în orice regiune a corpului, inclusiv la nivelul feței, gâtului și zonelor de flexie, cu excepția mucoaselor. Protopy unguent nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv (vezi pct. 4.4).

Fiecare regiune afectată a pielii trebuie să fie tratată cu Protopy până la refacerea completă a zonei, când tratamentul trebuie întrerupt. În general, ameliorarea se observă în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului. Dacă nu apar semne de ameliorare după două săptămâni de tratament, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Protopy poate fi folosit pentru tratamentul de scurtă durată și pentru tratamentul intermitent, de lungă durată. La primele semne de recurență (activare) ale simptomelor bolii, tratamentul trebuie reinițiat.

Protopy nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani până când nu vor fi disponibile mai multe date.

#### Utilizarea la copii (cu vârsta de 2 ani și peste)

Tratamentul trebuie început cu aplicarea de două ori pe zi timp de până la 3 săptămâni. Ulterior, frecvența aplicării trebuie redusă la o dată pe zi, până la refacerea zonei afectate (vezi pct. 4.4).

#### Utilizarea la adulți (cu vârsta de 16 ani și peste)

Protopy este disponibil în două concentrații, Protopy 0,03% și Protopy 0,1% unguent. Tratamentul trebuie început cu Protopy 0,1% aplicat de două ori pe zi și trebuie continuat până la refacerea zonei

afectate. Dacă simptomele reapar, tratamentul cu Protopy 0,1% trebuie reînceput. Dacă starea clinică permite, se poate încerca reducerea frecvenței de aplicare sau utilizarea concentrației mai mici, Protopy 0,03% unguent.

#### Utilizarea la vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă la această populație de pacienți nu a arătat necesitatea ajustării dozei.

Deoarece studiile de eficacitate s-au efectuat cu întreruperea bruscă a tratamentului, nu sunt disponibile informații dacă scăderea treptată a dozei duce la scăderea frecvenței de apariție a recurențelor.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la macrolide în general, la tacrolimus sau la oricare dintre excipienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Protopy nu trebuie utilizat la pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite sau la pacienții aflați sub terapie care determină imunosupresie.

Nu s-a stabilit efectul tratamentului cu Protopy unguent asupra dezvoltării sistemului imunitar la copii, în special la cei mici, și acest lucru trebuie luat în considerare când se va recomanda administrarea la acest grup de vârstă (vezi pct. 4.1)

Expunerea pielii la lumina soarelui trebuie să fie cât mai mică, iar utilizarea razelor ultraviolete (UV) de la solar, terapia cu UVB sau UVA în combinație cu psoraleni (PUVA) trebuie evitată în timpul tratamentului cu Protopy unguent (vezi pct. 5.3). Medicii trebuie să-i sfătuiască pe pacienți cu privire la metodele corespunzătoare de protecție solară, cum sunt minimalizarea timpului de expunere la soare, folosirea produselor ce formează o peliculă protectoare față de razele solare și acoperirea cu haine adecvate. Protopy unguent nu trebuie aplicat pe leziuni considerate a avea potențial malign sau premalign.

Emolienții nu trebuie să fie aplicați în aceeași regiune timp de 2 ore după aplicarea Protopy unguent. Nu s-a evaluat utilizarea concomitentă a altor preparate topice. Nu există experiență privind utilizarea concomitentă a steroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor.

Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța utilizării Protopy unguent în tratamentul dermatitelor atopice infectate clinic. Înaintea începerii tratamentului cu Protopy unguent, trebuie vindecate infecțiile clinice ale regiunii afectate. Pacienții cu dermatită atopică sunt predispuși a face infecții superficiale ale pielii. Tratamentul cu Protopy poate fi asociat cu o creștere a riscului apariției infecțiilor virale herpetice (dermatita herpetică cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex (infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente), erupție variceliformă Kaposi). În cazul existenței acestor infecții, trebuie evaluată balanța între beneficiile și riscurile asociate cu tratamentul cu Protopy unguent.

Nu se cunoaște potențialul de imunosupresie locală (care poate duce la infecții sau malignizări cutanate) în cazul tratamentului de lungă durată (adică după o perioadă de ani) (vezi pct. 5.1).

Protopy conține ca substanță activă tacrolimus, un inhibitor de calcineurină. La pacienții transplantați, expunerea sistemică prelungită la imunosupresia intensă apărută după administrarea sistemică de inhibitori de calcineurină a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a limfoamelor și malignizărilor cutanate. La pacienții care utilizează tacrolimus unguent, s-au raportat cazuri de malignitate, incluzând limfoame cutanate, alte tipuri de limfoame și cancere cutanate (vezi pct. 4.8). La pacienții cu dermatită atopică tratați cu Protopy nu s-au găsit concentrații sistemice semnificative de tacrolimus.

Limfadenopatia raportată în studiile clinice este puțin frecventă (0,8%). Majoritatea acestor cazuri sunt legate de infecții (cutanate, ale tractului respirator, dinților) și se pot rezolva cu antibioterapie adecvată. Pacienții transplantați care primesc un regim imunosupresor (de exemplu tacrolimus pe cale sistemică) au un risc crescut de a dezvolta limfom; de aceea, pacienții care primesc Protopy și care dezvoltă limfadenopatie trebuie monitorizați pentru asigurarea rezolvării limfadenopatiei. Limfadenopatia prezentă la inițierea tratamentului trebuie investigată și ținută sub observație. În cazul limfadenopatiei persistente, trebuie investigată etiologia acesteia. În absența unei etiologii clare a limfadenopatiei sau în prezența unei mononucleoze infecțioase acute, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Protopy.

Trebuie avut grijă să se evite contactul cu ochii sau cu mucoasele. Dacă unguentul este aplicat accidental în aceste regiuni, acesta trebuie îndepărtat complet și/sau zona clătită cu apă. La pacienți nu s-a studiat utilizarea Protopy unguent sub ocluzie. Nu se recomandă haine ocluzive. Ca și în cazul utilizării altor preparate topice, pacienții trebuie să se spele pe mâini după aplicare, dacă mâinile nu fac parte din regiunea care necesită tratament.

Tacrolimus este intens metabolizat în ficat și, deși concentrațiile serice sunt mici în cazul administrării topice, unguentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă utilizarea Protopy unguent la pacienții cu defecte genetice ale barierei epidermice, cum sunt sindromul Netherton, datorită potențialului creșterii permanente a absorbției sistemice a tacrolimus. Siguranța Protopy unguent nu fost stabilită la pacienții cu eritrodermie generalizată.

Este necesară prudență în cazul aplicării Protopy la pacienții cu zone cutanate largi afectate, pe o perioadă mare de timp, mai ales la copii (vezi pct. 4.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune topică medicamentoasă cu tacrolimus unguent.

Tacrolimus nu este metabolizat în pielea umană, aceasta indicând că nu sunt posibile interacțiuni percutanate care să afecteze metabolismul tacrolimus.

Tacrolimus disponibil sistemic este metabolizat prin citocromul hepatic P450 3A4 (CYP3A4). După aplicarea topică de tacrolimus unguent, expunerea sistemică este mică (< 1,0 ng/ml) și este puțin probabil să fie afectată de utilizarea concomitentă a substanțelor cunoscute ca inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, posibilitatea interacțiunilor nu poate fi exclusă, iar, la pacienții cu afectări întinse și/sau eritrodermie, administrarea sistemică concomitentă de inhibitori cunoscuți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicina, itraconazol, ketoconazol și diltiazem) trebuie făcută cu precauție.

Nu a fost studiată o posibilă interacțiune între vaccinare și aplicarea Protopy unguent. Datorită riscului potențial de eșec al vaccinării, vaccinul trebuie administrat înaintea începerii tratamentului sau în perioada fără tratament, lasând un interval de 14 zile între ultima aplicare a Protopy și vaccinare. În cazul vaccinurilor vii atenuate, această perioadă trebuie prelungită la 28 de zile sau trebuie luată în considerare folosirea unui alt vaccin.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

Nu există date adecvate privind utilizarea tacrolimus unguent la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării sistemice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Protopy unguent nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Studiile arată că, după administrarea sistemică, tacrolimus este excretat în laptele matern. Deși datele clinice au arătat că, după aplicarea topică de Protopy unguent, expunerea sistemică este mică, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Protopy unguent.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Protopy unguent se administrează topic și este puțin probabil să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, aproximativ 50% dintre pacienți au avut ca reacție adversă un grad de iritare cutanată la locul de aplicare. Senzația de arsură și pruritul au fost foarte frecvente, obișnuit de intensitate ușoară până la moderată, și cu tendință de dispariție în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului. O reacție adversă iritativă cutanată frecventă a fost eritemul. De asemenea, au fost observate frecvent senzație de căldură, durere, parestezie și erupții cutanate tranzitorii la locul de aplicare. Intoleranța la alcool (înroșirea feței sau iritația cutanată apărută după consumul băuturilor alcoolice) a fost frecventă.

Pacienții pot avea un risc crescut de apariție a foliculitei, acnee și infecțiilor virale herpetice.

Reacțiile adverse care sunt suspectate a fi în relație cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite ca fiind foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10) și mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Senzație de arsură la locul de aplicare, senzație de prurit la locul de aplicare
Frecvente:	Senzație de căldură la locul de aplicare, eritem la locul de aplicare, durere la locul de aplicare, iritație cutanată la locul de aplicare, parestezie la locul de aplicare, erupție cutanată tranzitorie la locul de aplicare

##### Infecții și infestări

Frecvente:	Infecții virale herpetice (dermatită cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex (infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente), erupție variceliformă Kaposi)
------------	---

##### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Foliculite, prurit
Mai puțin frecvente:	Acnee

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:	Parestezie și disestezie (hiperestezie, senzație de arsură)
------------	---

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente:	Intoleranță la alcool (înroșirea feței sau iritații cutanate după consumul băuturilor alcoolice)
------------	--

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a produsului:

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: acnee rozacee.

După punerea pe piață: la pacienții care au utilizat tacrolimus unguent au fost raportate cazuri de malignitate, incluzând limfoame cutanate, alte tipuri de limfoame și cancere cutanate (vezi pct. 4.4).

#### 4.9 Supradozaj

După administrare topică este puțin probabil să se producă supradozaj.

Dacă unguentul este înghițit, pot fi necesare măsuri de susținere generale. Acestea pot include monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice. Datorită vehiculului de tip unguent, nu se recomandă provocarea vărsăturilor sau lavajul gastric.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse dermatologice, codul ATC: D11AX14

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Mecanismul de acțiune al tacrolimus în dermatitele atopice nu este pe deplin cunoscut. Cu toate că au fost observate următoarele acțiuni, nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații în dermatita atopică.

Prin legarea sa de o imunofilină citoplasmatică specifică (FKBP12), tacrolimus inhibă căile de transducție a semnalului calciu-dependent din celulele T, prevenind astfel transcripția și sinteza interleukinelor IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 și a altor citokine cum ar fi GM-CSF, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, în celulele Langerhans izolate din pielea umană îndemnată, tacrolimus reduce activitatea de stimulare a limfocitelor T. De asemenea, s-a dovedit că tacrolimus inhibă eliberarea de mediatori ai inflamației din celulele mastocitare, bazofilele și eozinofilele din piele.

La animale, tacrolimus unguent determină supresia reacției inflamatorii în modelele spontane și experimentale de dermatite similare cu dermatitele atopice umane. Tacrolimus unguent nu determină reducerea grosimii pielii și nu determină atrofia tegumentară la animale.

La pacienții cu dermatită atopică, în timpul tratamentului cu tacrolimus unguent, ameliorarea leziunilor cutanate a fost asociată cu reducerea exprimării receptorilor Fc $\epsilon$  pe celulele Langerhans și cu reducerea activității acestora de hiperstimulare a limfocitelor T. La om, tacrolimus unguent nu afectează sinteza colagenului.

#### Rezultate din studiile clinice la pacienți

Eficacitatea și siguranța Protopy au fost evaluate la peste 13500 de pacienți tratați cu tacrolimus unguent în studii clinice de Fază I până la Fază III. În continuare, sunt prezentate datele din patru studii principale.

Într-un studiu desfășurat timp de șase luni, multicentric, randomizat, dublu-orb, a fost administrat tacrolimus unguent 0,1% de două ori pe zi la adulți cu dermatită atopică moderată până la severă și a fost comparat cu un regim de tratament corticosteroid topic (0,1% butirat de hidrocortizon pe trunchi și extremități, 1% acetat de hidrocortizon pe față și gât). Obiectivul final principal a fost rata de răspuns în luna a 3-a definită ca proporția de pacienți cu cel puțin 60% îmbunătățire a mAEIS (modificarea ariei eczemei și indicelui de severitate) între starea inițială și luna a 3-a. Rata de răspuns în grupul de pacienți tratați cu tacrolimus 0,1% (71,6%) a fost semnificativ mai mare decât în grupul de pacienți tratați cu regimul pe bază de corticosteroizi topici (50,8% ; p<0,001; Tabelul 1). Ratele de răspuns în luna a 6-a au fost comparabile cu rezultatele din luna a 3-a.

Tabelul 1 Eficacitatea în luna a 3-a

	Regimul bazat pe corticosteroizi topici § (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Rata de răspuns $\geq$ 60% îmbunătățirea a mAEIS (Obiectiv final principal) §§	50,8%	71,6%
Îmbunătățire $\geq$ 90% în evaluarea globală a medicului	28,5%	47,7%

§ Regimul bazat pe corticosteroizi topici = 0,1% butirat de hidrocortizon pe trunchi și extremități, 1% acetat de hidrocortizon pe față și gât

§§ valorile mai mari = îmbunătățiri mai mari

Incidența și natura majorităților evenimentelor adverse au fost similare în cele două grupuri de tratament. Senzația de arsură cutanată, herpesul simplex, intoleranța la alcool (înroșirea feței sau sensibilitatea feței după ingestia de alcool), furnicăturile pielii, hiperestezia, acneea și dermatitele

fungice au apărut mai frecvent în grupul tratat cu tacrolimus unguent. Pe parcursul studiului, nu s-au înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în niciunul dintre grupurile de tratament.

În cel de-al doilea studiu, copiii cu vârste cuprinse între 2 și 15 ani cu dermatite atopice de la moderate până la severe au fost tratați timp de trei săptămâni, în aplicații de două ori pe zi, cu tacrolimus unguent 0,03%, tacrolimus unguent 0,1% sau acetat de hidrocortizon unguent 1%. Obiectivul final principal a fost aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a mAEIS exprimată ca procent al valorilor medii inițiale pe toată durata tratamentului. Rezultatele acestui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb au arătat că tacrolimus unguent, 0,03% și 0,1% este semnificativ mai eficace ( $p < 0,001$  pentru ambele) decât acetat de hidrocortizon unguent 1% (Tabelul 2).

Tabelul 2 Eficacitatea în săptămâna a 3-a

	Acetat de hidrocortizon 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Media mAEIS ca procent al valorii inițiale medii a ASC (Obiectiv final principal)§	64,0%	44,8%	39,8%
Îmbunătățire $\geq 90\%$ în evaluarea globală a medicului	15,7%	38,5%	48,4%

§ valorile mai mici = îmbunătățiri mai mari

Incidența senzației de arsură locală a fost mai mare în grupul tratat cu tacrolimus decât în grupul tratat cu hidrocortizon. Pruritul a scăzut în timpul tratamentului în grupul tratat cu tacrolimus, dar nu și în grupul tratat cu hidrocortizon. Pe parcursul studiului clinic, nu s-au înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în ambele grupuri de tratament.

Scopul celui de-al treilea studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb a fost evaluarea eficacității și siguranței tacrolimus unguent 0,03% aplicat o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu acetat de hidrocortizon unguent 1% administrat de două ori pe zi, la copii cu dermatită atopică moderată până la severă. Durata tratamentului a fost de până la trei săptămâni.

Tabelul 3 Eficacitatea în săptămâna a 3-a

	Acetat de hidrocortizon 1% De două ori pe zi (N=207)	Tacrolimus 0,03% O dată pe zi (N=207)	Tacrolimus 0,03% De două ori pe zi (N=210)
Valoarea mediană a scăderii procentuale a mAEIS (Obiectiv final principal)§	47,2%	70,0%	78,7%
Îmbunătățire $\geq 90\%$ în evaluarea globală a medicului	13,6%	27,8%	36,7%

§ valorile mai mari = îmbunătățiri mai mari

Obiectivul final principal a fost definit ca procentul de reducere a mAEIS de la valoarea inițială până la sfârșitul tratamentului. O îmbunătățire semnificativ statistic mai mare s-a constatat pentru tacrolimus unguent 0,03%, în cazul aplicării o dată pe zi și de două ori pe zi, comparativ cu acetat de hidrocortizon unguent aplicat de două ori pe zi ( $p < 0,001$  pentru ambele). Tratamentul cu tacrolimus unguent 0,03% aplicat de două ori pe zi a fost mult mai eficace decât cel cu o singură aplicare pe zi (Tabelul 3). Incidența senzației de arsură locală a fost mai mare în grupul tratat cu tacrolimus decât în grupul tratat cu hidrocortizon. Pe parcursul studiului, nu s-au înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în ambele grupuri de tratament.

În cel de-al patrulea studiu, aproximativ 800 de pacienți (cu vârste  $\geq 2$  ani) au fost tratați cu tacrolimus unguent 0,1% în regim intermitent sau continuu într-un studiu deschis, de evaluare a siguranței pe termen lung, până la patru ani, cu 300 de pacienți care au fost tratați pentru cel puțin trei ani și 79 de pacienți care au fost tratați timp de minimum 42 de luni. Pe baza modificărilor față de valoarea inițială a scorului AEIS și a ariei regiunii afectate, indiferent de vârstă, pacienții au prezentat o îmbunătățire a simptomatologiei dermatitei atopice la toate momentele ulterioare de evaluare. În plus, nu s-a evidențiat pierderea eficacității pe tot parcursul studiului clinic. Incidența globală de apariție a evenimentelor adverse a prezentat o tendință de scădere în timpul progresiei studiului, pentru toți pacienții, indiferent de vârstă. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost trei: simptomele asemănătoare gripei (răceala, răceala obișnuită, gripa, infecțiile tractului respirator superior etc.), pruritul și senzația de arsură a pielii. În acest studiu pe termen lung nu s-au observat evenimente adverse neraportate anterior în studiile de scurtă durată și/sau în studiile anterioare.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele clinice au arătat că, după administrare topică, concentrațiile de tacrolimus în circulația sistemică sunt mici și, când sunt măsurabile, sunt tranzitorii.

### Absorbție

Date obținute la subiecți umani sănătoși arată că, după o singură aplicare sau după aplicări repetate de tacrolimus unguent, expunerea sistemică la tacrolimus este mică sau inexistentă. Majoritatea pacienților cu dermatită atopică (adulți și copii) tratați cu o singură aplicare sau cu aplicări repetate de tacrolimus unguent (0,03-0,1%) și sugarii cu vârsta peste 5 luni tratați cu tacrolimus unguent (0,03%) au avut concentrații plasmatică  $< 1,0$  ng/ml. Când au fost observate concentrațiile mai mari de 1,0 ng/ml, acestea au fost tranzitorii. Expunerea sistemică se mărește odată cu creșterea suprafeței regiunii tratate. Cu toate acestea, atât gradul cât și viteza absorbției tacrolimus scad odată cu însănătoșirea pielii. Atât la adulți, cât și la copii la care media suprafeței afectate tratate este de 50% din totalul suprafeței corporale, expunerea sistemică (adică ASC) la tacrolimus din Protopy este de aproximativ 30 de ori mai mică decât cea obținută la dozele imunosupresive administrate oral la pacienții cu transplant renal și hepatic. Nu se cunoaște concentrația sanguină minimă de tacrolimus la care se pot observa efecte sistemice. Nu există dovada acumulării sistemice de tacrolimus la pacienții (adulți și copii) tratați perioade prelungite de timp (până la un an) cu tacrolimus unguent.

### Distribuție

Deoarece în cazul tacrolimus unguent expunerea sistemică este mică, legarea sa în proporție mare de proteinele plasmatică ( $> 98,8\%$ ) nu se consideră a avea relevanță clinică. După aplicarea topică de tacrolimus unguent, tacrolimus este selectiv eliberat în piele cu o difuzie minimă în circulația sistemică.

### Metabolizare

La om, nu s-a constatat metabolizarea tacrolimus la nivel cutanat. Tacrolimus disponibil în circulația sistemică este metabolizat în proporție mare în ficat prin intermediul CYP3A4.

### Eliminare

Când se administrează intravenos, s-a dovedit că tacrolimus are o rată mică a clearance-ului. Valoarea medie totală a clearance-ului corporal este de aproximativ 2,25 l/oră. Clearance-ul hepatic al tacrolimusului care este prezent în circulația sistemică poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la subiecții care sunt tratați concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4.

După aplicări repetate de unguent, timpul de înjumătățire mediu al tacrolimus este estimat a fi de 75 de ore pentru adulți și de 65 de ore pentru copii.



### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitatea după doze repetate și toleranța locală

Administrarea topică repetată de tacrolimus unguent sau a vehiculului unguentului la șobolani, iepuri și porci pitici a fost asociată cu mici modificări la nivel dermal, cum sunt eritem, edem și papule. Tratatamentul topic pe termen lung cu tacrolimus la șobolani a dus la toxicitate sistemică, incluzând alterări ale funcțiilor rinichilor, pancreasului, ochilor și sistemului nervos. Modificările au fost determinate de expunerea sistemică mare a rozătoarelor ca urmare a unei mari absorbții transdermice a tacrolimus. O ușoară creștere a greutateii corporale la femele a fost singura modificare sistemică observată la porci mici la concentrații mari ale unguentului (3%). Iepurii s-au dovedit a fi în mod special sensibili la administrarea intravenoasă a tacrolimus, fiind observate efecte cardiotoxice reversibile.

#### Mutagenitate.

Testele *in vitro* and *in vivo* nu au indicat un potențial genotoxic al tacrolimus.

#### Carcinogenitate

Studiile de carcinogenitate sistemică la șoareci (18 luni) și șobolani (24 luni) au arătat că tacrolimus nu are potențial carcinogen.

Într-un studiu de carcinogenitate dermală cu durata de 24 de luni efectuat la șoarece, cu unguent 0,1%, nu au fost observate tumori cutanate. În același studiu a fost observată o incidență crescută a limfomului asociată cu expunere sistemică mare.

Într-un studiu de fotocarcinogenitate, șoarecii albi fără păr au fost tratați cronic cu tacrolimus unguent și radiații UV. La animalele tratate cu tacrolimus unguent s-a observat o reducere în timp semnificativă statistic până la dezvoltarea tumorilor cutanate (carcinom cu celule scuamoase) și o creștere a numărului de tumori. Este neclar dacă efectul tacrolimus se datorează imunosupresiei sistemice sau unui efect local. Riscul pentru oameni nu poate fi complet exclus, deoarece nu se cunoaște potențialul de imunosupresie locală în cazul utilizării pe termen lung a tacrolimus unguent.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embrionară/fetală, dar numai la doze care determină toxicitate semnificativă la mame. Reducerea funcției spermatozoare a fost observată la șobolani de sex masculin la doze subcutanate mari de tacrolimus.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Parafină albă moale  
Parafină lichidă  
Propilen carbonat  
Ceară albă  
Parafină tare

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tub laminat cu căptușală interioară din polietilenă de joasă densitate, prevăzut cu capac cu filet din polipropilenă albă.

Mărimea ambalajului: 10 g, 30 g și 60 g. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28/02/2002  
Data reînnoirii autorizației: 20/11/2006

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{ZZ/LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopy 0,1% unguent

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

1 g Protopy unguent 0,1% conține tacrolimus 1,0 mg sub formă de tacrolimus monohidrat (0,1%)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Unguent

Unguent de culoare alb-gălbui.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul dermatitelor atopice de gravitate moderată până la severă la adulții care nu au răspuns adecvat la sau nu au tolerat terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Protopy trebuie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice.

Tratamentul trebuie să fie intermitent, și nu continuu.

Protopy unguent trebuie aplicat în strat subțire pe suprafețele afectate ale pielii. Protopy unguent poate fi folosit în orice regiune a corpului, inclusiv la nivelul feței, gâtului și zonelor de flexie, cu excepția mucoaselor. Protopy unguent nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv (vezi pct. 4.4).

Fiecare regiune afectată a pielii trebuie să fie tratată cu Protopy până la refacerea completă a zonei, când tratamentul trebuie întrerupt. În general, ameliorarea se observă în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului. Dacă nu apar semne de ameliorare după două săptămâni de tratament, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Protopy poate fi folosit pentru tratamentul de scurtă durată și pentru tratamentul intermitent, de lungă durată. La primele semne de recurență (activare) ale simptomelor bolii, tratamentul trebuie reinițiat.

Protopy nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani până când nu vor fi disponibile mai multe date.

### **Utilizarea la adulți (cu vârsta de 16 ani și peste)**

Protopy este disponibil în două concentrații, Protopy 0,03% și Protopy 0,1% unguent. Tratamentul trebuie început cu Protopy 0,1% aplicat de două ori pe zi și trebuie continuat până la refacerea zonei afectate. Dacă simptomele reapar, tratamentul cu Protopy 0,1% trebuie reînceput. Dacă starea clinică permite, se poate încerca reducerea frecvenței de aplicare sau utilizarea concentrației mai mici, Protopy 0,03% unguent.

#### Utilizarea la vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă la această populație de pacienți nu a arătat necesitatea ajustării dozei.

Deoarece studiile de eficacitate s-au efectuat cu întreruperea bruscă a tratamentului, nu sunt disponibile informații dacă scăderea treptată a dozei duce la scăderea frecvenței de apariție a recurențelor.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la macrolide în general, la tacrolimus sau la oricare dintre excipienți.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Protopy nu trebuie utilizat la pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite sau la pacienții aflați sub terapie care determină imunosupresie.

Expunerea pielii la lumina soarelui trebuie să fie cât mai mică, iar utilizarea razelor ultraviolete (UV) de la solar, terapia cu UVB sau UVA în combinație cu psoraleni (PUVA) trebuie evitată în timpul tratamentului cu Protopy unguent (vezi pct. 5.3). Medicii trebuie să-i sfătuiască pe pacienți cu privire la metodele corespunzătoare de protecție solară, cum sunt minimalizarea timpului de expunere la soare, folosirea produselor ce formează o peliculă protectoare față de razele solare și acoperirea cu haine adecvate. Protopy unguent nu trebuie aplicat pe leziuni considerate a avea potențial malign sau premalign.

Emolienții nu trebuie să fie aplicați în aceeași regiune timp de 2 ore după aplicarea Protopy unguent. Nu s-a evaluat utilizarea concomitentă a altor preparate topice. Nu există experiență privind utilizarea concomitentă a steroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor.

Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța utilizării Protopy unguent în tratamentul dermatitelor atopice infectate clinic. Înaintea începerii tratamentului cu Protopy unguent, trebuie vindecate infecțiile clinice ale regiunii afectate. Pacienții cu dermatită atopică sunt predispuși a face infecții superficiale ale pielii. Tratamentul cu Protopy poate fi asociat cu o creștere a riscului apariției infecțiilor virale herpetice (dermatita herpetică cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex (infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente), erupție variceliformă Kaposi). În cazul existenței acestor infecții, trebuie evaluată balanța între beneficiile și riscurile asociate cu tratamentul cu Protopy unguent.

Nu se cunoaște potențialul de imunosupresie locală (care poate duce la infecții sau malignizări cutanate) în cazul tratamentului de lungă durată (adică după o perioadă de ani) (vezi pct. 5.1).

Protopy conține ca substanță activă tacrolimus, un inhibitor de calcineurină. La pacienții transplantați, expunerea sistemică prelungită la imunosupresia intensă apărută după administrarea sistemică de inhibitori de calcineurină a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a limfoamelor și malignizărilor cutanate. La pacienții care utilizează tacrolimus unguent, s-au raportat cazuri de malignitate, incluzând limfoame cutanate, alte tipuri de limfoame și cancere cutanate (vezi pct. 4.8). La pacienții cu dermatită atopică tratați cu Protopy nu s-au găsit concentrații sistemice semnificative de tacrolimus.

Limfadenopatia raportată în studiile clinice este puțin frecventă (0,8%). Majoritatea acestor cazuri sunt legate de infecții (cutanate, ale tractului respirator, dinților) și se pot rezolva cu antibioterapie adecvată. Pacienții transplantați care primesc un regim imunosupresor (de exemplu tacrolimus pe cale sistemică) au un risc crescut de a dezvolta limfom; de aceea, pacienții care primesc Protopy și care dezvoltă limfadenopatie trebuie monitorizați pentru asigurarea rezolvării limfadenopatiei.

Limfadenopatia prezentă la inițierea tratamentului trebuie investigată și ținută sub observație. În cazul limfadenopatiei persistente, trebuie investigată etiologia acesteia. În absența unei etiologii clare a limfadenopatiei sau în prezența unei mononucleoze infecțioase acute, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Protopy.

Trebuie avut grijă să se evite contactul cu ochii sau cu mucoasele. Dacă unguentul este aplicat accidental în aceste regiuni, acesta trebuie îndepărtat complet și/sau zona clătită cu apă. La pacienți nu s-a studiat utilizarea Protopy unguent sub ocluzie. Nu se recomandă haine ocluzive. Ca și în cazul utilizării altor preparate topice, pacienții trebuie să se spele pe mâini după aplicare, dacă mâinile nu fac parte din regiunea care necesită tratament.

Tacrolimus este intens metabolizat în ficat și, deși concentrațiile serice sunt mici în cazul administrării topice, unguentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă utilizarea Protopy unguent la pacienții cu defecte genetice ale barierei epidermice, cum sunt sindromul Netherton, datorită potențialului creșterii permanente a absorbției sistemice a tacrolimus. Siguranța Protopy unguent nu fost stabilită la pacienții cu eritrodermie generalizată.

Este necesară prudență în cazul aplicării Protopy la pacienții cu zone cutanate largi afectate, pe o perioadă mare de timp, mai ales la copii (vezi pct. 4.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune topică medicamentoasă cu tacrolimus unguent.

Tacrolimus nu este metabolizat în pielea umană, aceasta indicând că nu sunt posibile interacțiuni percutanate care să afecteze metabolismul tacrolimus.

Tacrolimus disponibil sistemic este metabolizat prin citocromul hepatic P450 3A4 (CYP3A4). După aplicarea topică de tacrolimus unguent, expunerea sistemică este mică (< 1,0 ng/ml) și este puțin probabil să fie afectată de utilizarea concomitentă a substanțelor cunoscute ca inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, posibilitatea interacțiunilor nu poate fi exclusă, iar, la pacienții cu afectări întinse și/sau eritrodermie, administrarea sistemică concomitentă de inhibitori cunoscuți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, itraconazol, ketoconazol și diltiazem) trebuie făcută cu precauție.

Nu a fost studiată o posibilă interacțiune între vaccinare și aplicarea Protopy unguent. Datorită riscului potențial de eșec al vaccinării, vaccinul trebuie administrat înaintea începerii tratamentului sau în perioada fără tratament, lasând un interval de 14 zile între ultima aplicare a Protopy și vaccinare. În cazul vaccinurilor vii atenuate, această perioadă trebuie prelungită la 28 de zile sau trebuie luată în considerare folosirea unui alt vaccin.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

Nu există date adecvate privind utilizarea tacrolimus unguent la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării sistemice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Protopy unguent nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Studiile arată că, după administrarea sistemică, tacrolimus este excretat în laptele matern. Deși datele clinice au arătat că, după aplicarea topică de Protopy unguent, expunerea sistemică este mică, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Protopy unguent.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Protopy unguent se administrează topic și este puțin probabil să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, aproximativ 50% dintre pacienți au avut ca reacție adversă un grad de iritare cutanată la locul de aplicare. Senzația de arsură și pruritul au fost foarte frecvente, obișnuit de intensitate ușoară până la moderată, și cu tendință de dispariție în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului. O reacție adversă iritativă cutanată frecventă a fost eritemul. De asemenea, au fost observate frecvent senzație de căldură, durere, parestezie și erupții cutanate tranzitorii la locul de aplicare. Intoleranța la alcool (înroșirea feței sau iritația cutanată apărută după consumul băuturilor alcoolice) a fost frecventă.

Pacienții pot avea un risc crescut de apariție a foliculitei, acneei și infecțiilor virale herpetice.

Reacțiile adverse care sunt suspectate a fi în relație cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite ca fiind foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10) și mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Senzație de arsură la locul de aplicare, senzație de prurit la locul de aplicare  
Frecvente: Senzație de căldură la locul de aplicare, eritem la locul de aplicare, durere la locul de aplicare, iritație cutanată la locul de aplicare, parestezie la locul de aplicare, erupție cutanată tranzitorie la locul de aplicare

##### Infecții și infestări

Frecvente: Infecții virale herpetice (dermatită cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex (infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente), erupție variceliformă Kaposi)

##### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Foliculite, prurit  
Mai puțin frecvente: Acnee

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Parestezie și disestezie (hiperestezie, senzație de arsură)

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Intoleranță la alcool (înroșirea feței sau iritații cutanate după consumul băuturilor alcoolice)

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a produsului:

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: acnee rozacee.

După punerea pe piață: la pacienții care au utilizat tacrolimus unguent au fost raportate cazuri de malignitate, incluzând limfoame cutanate, alte tipuri de limfoame și cancere cutanate (vezi pct. 4.4).

#### 4.9 Supradozaj

După administrare topică este puțin probabil să se producă supradozaj.

Dacă unguentul este înghițit, pot fi necesare măsuri de susținere generale. Acestea pot include monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice. Datorită vehiculului de tip unguent, nu se recomandă provocarea vărsăturilor sau lavajul gastric.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse dermatologice, codul ATC: D11AX14

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Mecanismul de acțiune al tacrolimus în dermatitele atopice nu este pe deplin cunoscut. Cu toate că au fost observate următoarele acțiuni, nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații în dermatita atopică.

Prin legarea sa de o imunofilină citoplasmatică specifică (FKBP12), tacrolimus inhibă căile de transducție a semnalului calciu-dependent din celulele T, prevenind astfel transcripția și sinteza interleukinelor IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 și a altor citokine cum ar fi GM-CSF, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, în celulele Langerhans izolate din pielea umană îndemnată, tacrolimus reduce activitatea de stimulare a limfocitelor T. De asemenea, s-a dovedit că tacrolimus inhibă eliberarea de mediatori ai inflamației din celulele mastocitare, bazofilele și eozinofilele din piele.

La animale, tacrolimus unguent determină supresia reacției inflamatorii în modelele spontane și experimentale de dermatite similare cu dermatitele atopice umane. Tacrolimus unguent nu determină reducerea grosimii pielii și nu determină atrofie tegumentară la animale.

La pacienții cu dermatită atopică, în timpul tratamentului cu tacrolimus unguent, ameliorarea leziunilor cutanate a fost asociată cu reducerea exprimării receptorilor Fc $\epsilon$  pe celulele Langerhans și cu reducerea activității acestora de hiperstimulare a limfocitelor T. La om, tacrolimus unguent nu afectează sinteza colagenului.

#### Rezultate din studiile clinice la pacienți

Eficacitatea și siguranța Protopy au fost evaluate la peste 13500 de pacienți tratați cu tacrolimus unguent în studii clinice de Fază I până la Fază III. În continuare, sunt prezentate datele din patru studii principale.

Într-un studiu desfășurat timp de șase luni, multicentric, randomizat, dublu-orb, a fost administrat tacrolimus unguent 0,1% de două ori pe zi la adulți cu dermatită atopică moderată până la severă și a fost comparat cu un regim de tratament corticosteroid topic (0,1% butirat de hidrocortizon pe trunchi și extremități, 1% acetat de hidrocortizon pe față și gât). Obiectivul final principal a fost rata de răspuns în luna a 3-a definită ca proporția de pacienți cu cel puțin 60% îmbunătățire a mAEIS (modificarea ariei eczemei și indicelui de severitate) între starea inițială și luna a 3-a. Rata de răspuns în grupul de pacienți tratați cu tacrolimus 0,1% (71,6%) a fost semnificativ mai mare decât în grupul de pacienți tratați cu regimul pe bază de corticosteroizi topici (50,8% ;  $p < 0,001$ ; Tabelul 1). Ratele de răspuns în luna a 6-a au fost comparabile cu rezultatele din luna a 3-a.

Tabelul 1 Eficacitatea în luna a 3-a

	Regimul bazat pe corticosteroizi topici § (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Rata de răspuns $\geq 60\%$ îmbunătățirea a mAEIS (Obiectiv final principal) §§	50,8%	71,6%
Îmbunătățire $\geq 90\%$ în evaluarea globală a medicului	28,5%	47,7%

§ Regimul bazat pe corticosteroizi topici = 0,1% butirat de hidrocortizon pe trunchi și extremități, 1% acetat de hidrocortizon pe față și gât

§§ valorile mai mari = îmbunătățiri mai mari

Incidența și natura majorităților evenimentelor adverse au fost similare în cele două grupuri de tratament. Senzația de arsură cutanată, herpesul simplex, intoleranța la alcool (înroșirea feței sau sensibilitatea feței după ingestia de alcool), furnicăturile pielii, hiperestezia, acneea și dermatitele fungice au apărut mai frecvent în grupul tratat cu tacrolimus unguent. Pe parcursul studiului, nu s-au

înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în niciunul dintre grupurile de tratament.

În cel de-al doilea studiu, copiii cu vârste cuprinse între 2 și 15 ani cu dermatite atopice de la moderate până la severe au fost tratați timp de trei săptămâni, în aplicații de două ori pe zi, cu tacrolimus unguent 0,03%, tacrolimus unguent 0,1% sau acetat de hidrocortizon unguent 1%. Obiectivul final principal a fost aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a mAEIS exprimată ca procent al valorilor medii inițiale pe toată durata tratamentului. Rezultatele acestui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb au arătat că tacrolimus unguent, 0,03% și 0,1% este semnificativ mai eficace ( $p < 0,001$  pentru ambele) decât acetat de hidrocortizon unguent 1% (Tabelul 2).

Tabelul 2 Eficacitatea în săptămâna a 3-a

	Acetat de hidrocortizon 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Media mAEIS ca procent al valorii inițiale medii a ASC (Obiectiv final principal)§	64,0%	44,8%	39,8%
Îmbunătățire $\geq 90\%$ în evaluarea globală a medicului	15,7%	38,5%	48,4%

§ valorile mai mici = îmbunătățiri mai mari

Incidența senzației de arsură locală a fost mai mare în grupul tratat cu tacrolimus decât în grupul tratat cu hidrocortizon. Pruritul a scăzut în timpul tratamentului în grupul tratat cu tacrolimus, dar nu și în grupul tratat cu hidrocortizon. Pe parcursul studiului clinic, nu s-au înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în ambele grupuri de tratament.

Scopul celui de-al treilea studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb a fost evaluarea eficacității și siguranței tacrolimus unguent 0,03% aplicat o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu acetat de hidrocortizon unguent 1% administrat de două ori pe zi, la copii cu dermatită atopică moderată până la severă. Durata tratamentului a fost de până la trei săptămâni.

Tabelul 3 Eficacitatea în săptămâna a 3-a

	Acetat de hidrocortizon 1% De două ori pe zi (N=207)	Tacrolimus 0,03% O dată pe zi (N=207)	Tacrolimus 0,03% De două ori pe zi (N=210)
Valoarea mediană a scăderii procentuale a mAEIS (Obiectiv final principal)§	47,2%	70,0%	78,7%
Îmbunătățire $\geq 90\%$ în evaluarea globală a medicului	13,6%	27,8%	36,7%

§ valorile mai mari = îmbunătățiri mai mari

Obiectivul final principal a fost definit ca procentul de reducere a mAEIS de la valoarea inițială până la sfârșitul tratamentului. O îmbunătățire semnificativ statistic mai mare s-a constatat pentru tacrolimus unguent 0,03%, în cazul aplicării o dată pe zi și de două ori pe zi, comparativ cu acetat de hidrocortizon unguent aplicat de două ori pe zi ( $p < 0,001$  pentru ambele). Tratamentul cu tacrolimus unguent 0,03% aplicat de două ori pe zi a fost mult mai eficace decât cel cu o singură aplicare pe zi (Tabelul 3). Incidența senzației de arsură locală a fost mai mare în grupul tratat cu tacrolimus decât în grupul tratat cu hidrocortizon. Pe parcursul studiului, nu s-au înregistrat modificări relevante clinic ale valorilor analizelor de laborator sau ale semnelor vitale în ambele grupuri de tratament.

În cel de-al patrulea studiu, aproximativ 800 de pacienți (cu vârste  $\geq 2$  ani) au fost tratați cu tacrolimus unguent 0,1% în regim intermitent sau continuu într-un studiu deschis, de evaluare a siguranței pe



termen lung, până la patru ani, cu 300 de pacienți care au fost tratați pentru cel puțin trei ani și 79 de pacienți care au fost tratați timp de minimum 42 de luni. Pe baza modificărilor față de valoarea inițială a scorului AEIS și a ariei regiunii afectate, indiferent de vârstă, pacienții au prezentat o îmbunătățire a simptomatologiei dermatitei atopice la toate momentele ulterioare de evaluare. În plus, nu s-a evidențiat pierderea eficacității pe tot parcursul studiului clinic. Incidența globală de apariție a evenimentelor adverse a prezentat o tendință de scădere în timpul progresiei studiului, pentru toți pacienții, indiferent de vârstă. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost trei: simptomele asemănătoare gripei (răceala, răceala obișnuită, gripa, infecțiile tractului respirator superior etc.), pruritul și senzația de arsură a pielii. În acest studiu pe termen lung nu s-au observat evenimente adverse neraportate anterior în studiile de scurtă durată și/sau în studiile anterioare.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele clinice au arătat că, după administrare topică, concentrațiile de tacrolimus în circulația sistemică sunt mici și, când sunt măsurabile, sunt tranzitorii.

### Absorbție

Date obținute la subiecți umani sănătoși arată că, după o singură aplicare sau după aplicări repetate de tacrolimus unguent, expunerea sistemică la tacrolimus este mică sau inexistentă. Majoritatea pacienților cu dermatită atopică (adulți și copii) tratați cu o singură aplicare sau cu aplicări repetate de tacrolimus unguent (0,03-0,1%) și sugarii cu vârsta peste 5 luni tratați cu tacrolimus unguent (0,03%) au avut concentrații plasmatiche < 1,0 ng/ml. Când au fost observate concentrațiile mai mari de 1,0 ng/ml, acestea au fost tranzitorii. Expunerea sistemică se mărește odată cu creșterea suprafeței regiunii tratate. Cu toate acestea, atât gradul cât și viteza absorbției tacrolimus scad odată cu însănătoșirea pielii. Atât la adulți, cât și la copii la care media suprafeței afectate tratate este de 50% din totalul suprafeței corporale, expunerea sistemică (adică ASC) la tacrolimus din Protopy este de aproximativ 30 de ori mică decât cea obținută la dozele imunosupresive administrate oral la pacienții cu transplant renal și hepatic. Nu se cunoaște concentrația sanguină minimă de tacrolimus la care se pot observa efecte sistemice.

Nu există dovada acumulării sistemice de tacrolimus la pacienții (adulți și copii) tratați perioade prelungite de timp (până la un an) cu tacrolimus unguent.

### Distribuție

Deoarece în cazul tacrolimus unguent expunerea sistemică este mică, legarea sa în proporție mare de proteinele plasmatiche (> 98,8%) nu se consideră a avea relevanță clinică.

După aplicarea topică de tacrolimus unguent, tacrolimus este selectiv eliberat în piele cu o difuzie minimă în circulația sistemică.

### Metabolizare

La om, nu s-a constatat metabolizarea tacrolimus la nivel cutanat. Tacrolimus disponibil în circulația sistemică este metabolizat în proporție mare în ficat prin intermediul CYP3A4.

### Eliminare

Când se administrează intravenos, s-a dovedit că tacrolimus are o rată mică a clearance-ului. Valoarea medie totală a clearance-ului corporal este de aproximativ 2,25 l/oră. Clearance-ul hepatic al tacrolimusului care este prezent în circulația sistemică poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la subiecții care sunt tratați concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4.

După aplicări repetate de unguent, timpul de înjumătățire mediu al tacrolimus este estimat a fi de 75 de ore pentru adulți și de 65 de ore pentru copii.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitatea după doze repetate și toleranța locală

Administrarea topică repetată de tacrolimus unguent sau a vehiculului unguentului la șobolani, iepuri și porci pitici a fost asociată cu mici modificări la nivel dermal, cum sunt eritem, edem și papule.

Tratamentul topic pe termen lung cu tacrolimus la șobolani a dus la toxicitate sistemică, incluzând alterări ale funcțiilor rinichilor, pancreasului, ochilor și sistemului nervos. Modificările au fost determinate de expunerea sistemică mare a rozătoarelor ca urmare a unei mari absorbții transdermice a tacrolimus. O ușoară creștere a greutateii corporale la femele a fost singura modificare sistemică observată la porci mici la concentrații mari ale unguentului (3%).

Iepurii s-au dovedit a fi în mod special sensibili la administrarea intravenoasă a tacrolimus, fiind observate efecte cardiotoxice reversibile.

#### Mutagenitate.

Testele *in vitro* and *in vivo* nu au indicat un potențial genotoxic al tacrolimus.

#### Carcinogenitate

Studiile de carcinogenitate sistemică la șoareci (18 luni) și șobolani (24 luni) au arătat că tacrolimus nu are potențial carcinogen.

Într-un studiu de carcinogenitate dermală cu durata de 24 de luni efectuat la șoarece, cu unguent 0,1%, nu au fost observate tumori cutanate. În același studiu a fost observată o incidență crescută a limfomului asociată cu expunere sistemică mare.

Într-un studiu de fotocarcinogenitate, șoarecii albi fără păr au fost tratați cronic cu tacrolimus unguent și radiații UV. La animalele tratate cu tacrolimus unguent s-a observat o reducere în timp semnificativă statistic până la dezvoltarea tumorilor cutanate (carcinom cu celule scuamoase) și o creștere a numărului de tumori. Este neclar dacă efectul tacrolimus se datorează imunosupresiei sistemice sau unui efect local. Riscul pentru oameni nu poate fi complet exclus, deoarece nu se cunoaște potențialul de imunosupresie locală în cazul utilizării pe termen lung a tacrolimus unguent.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embrionară/fetală, dar numai la doze care determină toxicitate semnificativă la mame. Reducerea funcției spermatice a fost observată la șobolanii de sex masculin la doze subcutanate mari de tacrolimus.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Parafină albă moale  
Parafină lichidă  
Propilen carbonat  
Ceară albă  
Parafină tare

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tub laminat cu căptușală interioară din polietilenă de joasă densitate, prevăzut cu capac cu filet din polipropilenă albă.

Mărimea ambalajului: 10 g, 30 g și 60 g. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28/02/2002  
Data reînnoirii autorizației: 20/11/2006

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{ZZ/LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

**ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**PROTOPY 0,03% UNGUENT (10 g, 30 g, 60 g PE CUTIE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopy 0,03% Unguent  
Tacrolimus monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

1 g unguent conține: 0,3 mg tacrolimus (sub formă de monohidrat),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Unguent

10 g  
30 g  
60 g

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Protopy 0.03%

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PROTOPY 0,03% UNGUENT (TUB A 10 g)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Protopy 0,03% Unguent  
Tacrolimus monohidrat  
Cutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

10 g

**6. ALTE INFORMAȚII**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

EU/1/02/202/005

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**PROTOPY 0,03% UNGUENT (TUB A 30 g, 60 g)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopy 0,03% Unguent  
Tacrolimus monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

1 g unguent conține: 0,3 mg tacrolimus (sub formă de monohidrat),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Unguent

30 g  
60 g

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**PROTOPY 0,1% UNGUENT (10 g, 30 g, 60 g PE CUTIE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopy 0,1% Unguent  
Tacrolimus monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

1 g unguent conține: 1,0 mg tacrolimus (sub formă de monohidrat),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Unguent

10 g  
30 g  
60 g

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Protopy 0.1%

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PROTOPY 0,1% UNGUENT (TUB A 10 g)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Protopy 0,1% Unguent  
Tacrolimus monohidrat  
Cutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

10 g

**6. ALTE INFORMAȚII**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

EU/1/02/202/006

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**PROTOPY 0,1% UNGUENT (TUB A 30 g, 60 g)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopy 0,1% Unguent  
Tacrolimus monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

1 g unguent conține: 1,0 mg tacrolimus (sub formă de monohidrat),

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Unguent

30 g

60 g

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot: {număr}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Produsul medicinal numai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Protopy 0,03% unguent

Tacrolimus monohidrat

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Protopy și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Protopy
3. Cum să utilizați Protopy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Protopy
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE PROTOPY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Substanța activă a medicamentului Protopy, tacrolimus monohidrat, este un imunomodulator.

Protopy 0,03% unguent este folosit pentru tratamentul dermatitelor atopice (eczeme) moderate până la severe la adulții care nu au răspuns adecvat sau au intoleranță la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici, și la copiii (cu vârstă de 2 ani și peste), care nu au răspuns adecvat la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici. În dermatitele atopice, o hiperreacție a sistemului imunitar al pielii determină inflamația acesteia (mâncărime, roșeață, uscăciune). Protopy modifică răspunsul imun anormal, reducând inflamația și mâncărimea pielii.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI PROTOPY**

#### **Nu utilizați Protopy**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la tacrolimus, la oricare dintre celelalte componente ale Protopy sau la antibioticele macrolidice (de exemplu: azitromicina, claritromicina, eritromicina).

#### **Aveți grijă deosebită când utilizați Protopy**

- Nu este aprobată utilizarea Protopy unguent la copii cu vârste mai mici de 2 ani. De aceea, nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă. Vă rugăm să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
- Nu a fost stabilit efectul tratamentului cu Protopy asupra dezvoltării sistemului imunitar la copii, mai ales la cei mici.
- Nu se cunoaște siguranța utilizării Protopy unguent pe termen lung. Un număr foarte mic de oameni care au utilizat Protopy unguent au avut afecțiuni maligne (de exemplu: cutanate sau limfoame). Cu toate acestea, nu a fost demonstrată o legătură cu tratamentul cu Protopy unguent.
- Dacă aveți leziunile infectate. Nu aplicați unguentul pe leziunile infectate.
- Dacă aveți insuficiență hepatică. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy.
- De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy unguent, dacă aveți afecțiuni maligne ale pielii (tumori) sau dacă aveți un sistem imunitar slăbit (imunocompromis), indiferent de cauză.

- Dacă aveți o tulburare moștenită genetic a funcției de barieră a pielii, cum este sindromul Netherton, sau dacă suferiți de eritrodermie generalizată (înroșire și descumare pe toată suprafața pielii). Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy.
- Trebuie să vă informați medicul dacă aveți noduli limfatici umflați la inițierea tratamentului. Dacă nodulii limfatici se măresc în timpul tratamentului cu Protopy, informați-l pe medicul dumneavoastră.
- Înainte de a fi vaccinat, spuneți medicului că utilizați Protopy. Vaccinurile nu trebuie administrate în timpul tratamentului și o anumită perioadă după tratamentul cu Protopy. Pentru vaccinurile vii atenuate (de exemplu: rujeolic, urlian, rubeolic și poliomielitice oral) perioada de așteptare este de 28 de zile, iar pentru vaccinurile inactivate (de exemplu: tetanic, difteric, pertussis sau gripal) perioada de așteptare este de 14 zile.
- Evitați expunerea prelungită a pielii la lumina soarelui sau la lumină artificială, cum sunt solarele. Dacă petreceți timpul afară după aplicarea Protopy, folosiți un ecran protector și purtați haine lejere adecvate care să vă protejeze pielea de razele soarelui. În plus, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre alte măsuri adecvate de protecție împotriva soarelui, pe care le puteți folosi. Dacă vi s-a recomandat terapie cu raze luminoase, informați-vă medicul să folosiți Protopy și că nu este recomandat să folosiți Protopy și terapie cu raze luminoase în același timp.
- Evitați contactul cu ochii sau cu mucoasele (mucoasa din interiorul nasului sau gurii).

#### **Folosirea sau utilizarea altor medicamente sau produse cosmetice**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Puteți folosi creme sau loțiuni hidratante în timpul tratamentului cu Protopy, dar aceste produse nu trebuie utilizate timp de două ore după aplicarea Protopy.

Nu s-a studiat utilizarea Protopy în același timp cu alte preparate care se administrează pe piele sau în timpul administrării orale de corticosteroizi (de exemplu cortizon) sau de medicamente care afectează sistemul imunitar.

Înainte de a vă vaccinați spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Protopy (vezi subpct. "Aveți grijă deosebită când utilizați Protopy").

#### **Utilizarea Protopy cu alimente și băuturi**

În timpul utilizării Protopy, consumul de băuturi alcoolice poate determina ca pielea feței să devină hiperemică sau roșie și fierbinte.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu folosiți Protopy dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **3. CUM SĂ UTILIZAȚI PROTOPY**

Utilizați întotdeauna Protopy exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Aplicați Protopy în strat subțire pe regiunile afectate ale pielii.

Protopy poate fi utilizat în aproape toate regiunile corpului, incluzând fața și gâtul, și în zonele de îndoire de la nivelul coatelor și genunchilor.

Evitați utilizarea unguentului în interiorul nasului sau gurii și la nivelul ochilor. Dacă unguentul ajunge în aceste zone trebuie îndepărtat complet și/sau zona clătită cu apă.

Nu acoperiți pielea tratată cu bandaje sau alte pansamente.

Spălați-vă pe mâini după aplicarea de Protopy, cu excepția cazurilor în care și pielea de la nivelul mâinilor trebuie tratată.

Înainte de utilizarea Protopy după baie sau duș, asigurați-vă că pielea este complet uscată.

#### Copii (cu vârstă de 2 ani și peste)

Aplicați Protopy de două ori pe zi pe o perioadă de până la trei săptămâni, o dată dimineața și o dată seara. Apoi unguentul poate fi utilizat o dată pe zi pe fiecare regiune afectată a pielii până la dispariția eczemei.

#### Adulți (cu vârsta de 16 ani și peste)

Pentru adulți sunt disponibile două concentrații ale Protopy (Protopy 0,03% unguent și Protopy 0,1% unguent). Medicul dumneavoastră va decide care este concentrația cea mai bună pentru dumneavoastră. De obicei, tratamentul se începe cu Protopy 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, până la dispariția eczemei. Dacă simptomele reapar, trebuie reînceput tratamentul cu Protopy 0,1% de două ori pe zi. În funcție de evoluția sub tratament a eczemei, medicul dumneavoastră va decide dacă frecvența de aplicare poate fi redusă la o dată pe zi sau dacă poate fi folosită concentrația mai mică, Protopy 0,03% unguent.

Tratați fiecare regiune afectată până la dispariția eczemei. Obișnuit, îmbunătățirile se văd după o săptămână de tratament. Dacă nu vedeți nici o îmbunătățire după două săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră despre alte tratamente posibile. Tratamentul cu Protopy poate fi repetat dacă simptomele reapar.

#### **Dacă, accidental, înghițiți unguent**

Dacă, accidental, înghițiți unguentul, adresați-vă medicului sau farmacistului cât mai curând posibil. Nu încercați să vă provocați vărsături.

#### **Dacă uitați să utilizați Protopy**

Dacă ați uitat să aplicați unguentul la momentul recomandat, aplicați-l imediat ce vă reamintiți, apoi continuați conform schemei de aplicare recomandate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Protopy poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La aproximativ jumătate din pacienții care utilizează Protopy apare un fel de iritație a pielii la locul de aplicare al unguentului. Senzația de arsură și mâncărimea sunt foarte frecvente (>10%). Aceste simptome sunt de obicei blânde până la moderate și, în general, dispar după prima săptămână de tratament cu Protopy. Alte reacții adverse frecvente (>1%) sunt roșeața, senzația de căldură locală, durerea, creșterea sensibilității pielii (mai ales la fierbinte și rece), furnicăturile pielii, erupția trecătoare pe piele, foliculita (inflamația sau infecția foliculului pilos) și infecțiile virale herpetice (de exemplu: infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente, infecții generalizate cu herpes simplex). De asemenea, este frecventă înroșirea feței sau iritarea feței după ingestia de băuturi alcoolice. Acneea este o reacție adversă mai puțin frecventă. Au fost raportate și acnee rozacee și dermatita de tip acnee rozacee.

De când a devenit disponibil pe piață, un număr foarte mic de oameni care au utilizat Protopy unguent au avut afecțiuni maligne (de exemplu: ale pielii sau limfoame). Cu toate acestea, până acum nu a fost confirmată sau infirmată o legătură causală cu tratamentul cu Protopy unguent.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ PROTOPY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Protopy după data de expirare înscrisă pe tub și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Protopy

- Substanța activă este tacrolimus monohidrat.  
Un gram Protopy unguent 0,03% conține tacrolimus 0,3 mg (sub formă de tacrolimus monohidrat).
- Celelalte componente sunt parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

### Cum arată Protopy și conținutul ambalajului

Protopy este un unguent de culoare alb-gălbui. Este ambalat în tuburi care conțin 10, 30, 60 grame de unguent. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Protopy este disponibil în două concentrații (Protopy 0,03% și Protopy 0,1% unguent).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

**Producătorul:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### 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 Юрџп Б.В./ЕВАГ  
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: +420 226 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 14-2<sup>a</sup>  
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

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Protopy 0,1% unguent Tacrolimus monohidrat

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Protopy și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Protopy
3. Cum să utilizați Protopy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Protopy
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE PROTOPY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Substanța activă a medicamentului Protopy, tacrolimus monohidrat, este un imunomodulator.

Protopy 0,1% unguent este folosit pentru tratamentul dermatitelor atopice (eczeme) moderate până la severe la adulții care nu au răspuns adecvat sau au intoleranță la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici. În dermatitele atopice, o hiperreacție a sistemului imunitar al pielii determină inflamația acesteia (mâncărime, roșeață, uscăciune). Protopy modifică răspunsul imun anormal, reducând inflamația și mâncărimea pielii.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI PROTOPY**

#### **Nu utilizați Protopy**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la tacrolimus, la oricare dintre celelalte componente ale Protopy sau la antibioticele macrolidice (de exemplu: azitromicina, claritromicina, eritromicina).

#### **Aveți grijă deosebită când utilizați Protopy**

- Nu este aprobată utilizarea Protopy unguent la copiii cu vârste mai mici de 2 ani. De aceea, nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă. Vă rugăm să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
- Nu se cunoaște siguranța utilizării Protopy unguent pe termen lung. Un număr foarte mic de oameni care au utilizat Protopy unguent au avut afecțiuni maligne (de exemplu: cutanate sau limfoame). Cu toate acestea, nu a fost demonstrată o legătură cu tratamentul cu Protopy unguent.
- Dacă aveți leziunile infectate. Nu aplicați unguentul pe leziunile infectate.
- Dacă aveți insuficiență hepatică. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy.
- De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy unguent, dacă aveți afecțiuni maligne ale pielii (tumori) sau dacă aveți un sistem imunitar slăbit (imunocompromis), indiferent de cauză.
- Dacă aveți o tulburare moștenită genetic a funcției de barieră a pielii, cum este sindromul Netherton, sau dacă suferiți de eritrodermie generalizată (înroșire și descuamare pe toată suprafața pielii). Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Protopy.

- Trebuie să vă informați medicul dacă aveți noduli limfatici umflați la inițierea tratamentului. Dacă nodulii limfatici se măresc în timpul tratamentului cu Protopy, informați-l pe medicul dumneavoastră.
- Înainte de a fi vaccinat, spuneți medicului că utilizați Protopy. Vaccinurile nu trebuie administrate în timpul tratamentului și o anumită perioadă după tratamentul cu Protopy. Pentru vaccinurile vii atenuate (de exemplu: rujeolic, urlian, rubeolic și poliomielitice oral) perioada de așteptare este de 28 de zile, iar pentru vaccinurile inactivate (de exemplu: tetanic, difteric, pertussis sau gripal) perioada de așteptare este de 14 zile.
- Evitați expunerea prelungită a pielii la lumina soarelui sau la lumină artificială, cum sunt solarele. Dacă petreceți timpul afară după aplicarea Protopy, folosiți un ecran protector și purtați haine lejere adecvate care să vă protejeze pielea de razele soarelui. În plus, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre alte măsuri adecvate de protecție împotriva soarelui, pe care le puteți folosi. Dacă vi s-a recomandat terapie cu raze luminoase, informați-vă medicul că folosiți Protopy și că nu este recomandat să folosiți Protopy și terapie cu raze luminoase în același timp.
- Evitați contactul cu ochii sau cu mucoasele (mucoasa din interiorul nasului sau gurii).

#### **Folosirea sau utilizarea altor medicamente sau produse cosmetice**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Puteți folosi creme sau loțiuni hidratante în timpul tratamentului cu Protopy, dar aceste produse nu trebuie utilizate timp de două ore după aplicarea Protopy.

Nu s-a studiat utilizarea Protopy în același timp cu alte preparate care se administrează pe piele sau în timpul administrării orale de corticosteroizi (de exemplu cortizon) sau de medicamente care afectează sistemul imunitar.

Înainte de a utiliza Protopy spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Protopy (vezi subpct. "Aveți grijă deosebită când utilizați Protopy").

#### **Utilizarea Protopy cu alimente și băuturi**

În timpul utilizării Protopy, consumul de băuturi alcoolice poate determina ca pielea feței să devină hiperemică sau roșie și fierbinte.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu folosiți Protopy dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **3. CUM SĂ UTILIZAȚI PROTOPY**

Utilizați întotdeauna Protopy exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Aplicați Protopy în strat subțire pe regiunile afectate ale pielii.

Protopy poate fi utilizat în aproape toate regiunile corpului, incluzând fața și gâtul, și în zonele de îndoire de la nivelul coatelor și genunchilor.

Evitați utilizarea unguentului în interiorul nasului sau gurii și la nivelul ochilor. Dacă unguentul ajunge în aceste zone trebuie îndepărtat complet și/sau zona clătită cu apă.

Nu acoperiți pielea tratată cu bandaje sau alte pansamente.

Spălați-vă pe mâini după aplicarea de Protopy, cu excepția cazurilor în care și pielea de la nivelul mâinilor trebuie tratată.

Înainte de utilizarea Protopy după baie sau duș, asigurați-vă că pielea este complet uscată.

Pentru adulți (cu vârsta de 16 ani și peste) sunt disponibile două concentrații ale Protopy (Protopy 0,03% unguent și Protopy 0,1% unguent). Medicul dumneavoastră va decide care este concentrația cea mai bună pentru dumneavoastră. De obicei, tratamentul se începe cu Protopy 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, până la dispariția eczemei. Dacă simptomele reapar, trebuie reînceput tratamentul cu Protopy 0,1% de două ori pe zi. În funcție de evoluția sub tratament a eczemei, medicul dumneavoastră va decide dacă frecvența de aplicare poate fi redusă la o dată pe zi sau dacă poate fi folosită concentrația mai mică, Protopy 0,03% unguent.

Tratați fiecare regiune afectată până la dispariția eczemei. Obișnuit, îmbunătățirile se văd după o săptămână de tratament. Dacă nu vedeți nici o îmbunătățire după două săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră despre alte tratamente posibile. Tratamentul cu Protopy poate fi repetat dacă simptomele reapar.

#### **Dacă, accidental, înghițiți unguent**

Dacă, accidental, înghițiți unguentul, adresați-vă medicului sau farmacistului cât mai curând posibil. Nu încercați să vă provocați vărsături.

#### **Dacă uitați să utilizați Protopy**

Dacă ați uitat să aplicați unguentul la momentul recomandat, aplicați-l imediat ce vă reamintiți, apoi continuați conform schemei de aplicare recomandate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Protopy poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La aproximativ jumătate din pacienții care utilizează Protopy apare un fel de iritație a pielii la locul de aplicare al unguentului. Senzația de arsură și mâncărimea sunt foarte frecvente (>10%). Aceste simptome sunt de obicei blânde până la moderate și, în general, dispar după prima săptămână de tratament cu Protopy. Alte reacții adverse frecvente (>1%) sunt roșeața, senzația de căldură locală, durerea, creșterea sensibilității pielii (mai ales la fierbinte și rece), furnicăturile pielii, erupția trecătoare pe piele, foliculita (inflamația sau infecția foliculului pilos) și infecțiile virale herpetice (de exemplu: infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente, infecții generalizate cu herpes simplex). De asemenea, este frecventă înroșirea feței sau iritarea feței după ingestia de băuturi alcoolice. Acneea este o reacție adversă mai puțin frecventă. Au fost raportate și acnee rozacee și dermatita de tip acnee rozacee.

De când a devenit disponibil pe piață, un număr foarte mic de oameni care au utilizat Protopy unguent au avut afecțiuni maligne (de exemplu: ale pielii sau limfoame). Cu toate acestea, până acum nu a fost confirmată sau infirmată o legătură causală cu tratamentul cu Protopy unguent.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ PROTOPY**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Protopy după data de expirare înscrisă pe tub și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Protopy

- Substanța activă este tacrolimus monohidrat.  
Un gram Protopy unguent 0,1% conține tacrolimus 0,1 mg (sub formă de tacrolimus monohidrat).
- Celelalte componente sunt parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare.

### Cum arată Protopy și conținutul ambalajului

Protopy este un unguent de culoare alb-gălbui. Este ambalat în tuburi care conțin 10, 30, 60 grame de unguent. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Protopy este disponibil în două concentrații (Protopy 0,03% și Protopy 0,1% unguent).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Germania.

**Producătorul:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irlanda.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### 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 Юрџп Б.В./ЕВАГ  
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: +420 226 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 14-2<sup>a</sup>  
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

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat