

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protopic 0,03% unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Butilhidroxitoluen (E321) 15 micrograme/g unguent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent

Unguent de culoare alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Protopic 0,03% unguent este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani.

Tratamentul recurențelor

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

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.

Copii (cu vârsta peste 2 ani)

Tratamentul dermatitelor atopice moderate până la severe la copiii care nu au răspuns adecvat la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici.

Tratamentul de întreținere

Tratamentul dermatitelor atopice moderate până la severe pentru prevenirea apariției recurențelor și pentru prelungirea intervalului de timp între două recurențe la pacienții la care apariția episoadelor de exacerbare se înregistrează cu o frecvență crescută (adică, de 4 ori sau mai mult pe an) care au avut un răspuns inițial după maxim 6 săptămâni de tratament cu aplicații zilnice de două ori pe zi (dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Protopic este disponibil în două concentrații, Protopic 0,03% unguent și Protopic 0,1% unguent.

Doze

Tratamentul recurențelor

Protopic poate fi utilizat în tratamentul de scurtă durată și intermitent în tratamentul de lungă durată. Pe termen lung, tratamentul nu poate fi administrat continuu.

Tratamentul cu Protopic trebuie să înceapă la prima apariție a semnelor și simptomelor. Fiecare regiune afectată a pielii trebuie tratată cu Protopic până la dispariția completă a leziunilor, dispariția parțială sau ameliorarea acestora. După aceasta, pacienții sunt considerați a fi potriviți pentru tratamentul de întreținere (vezi mai jos). La primele semne de recurență a simptomelor bolii, tratamentul trebuie reînceput.

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

Tratamentul cu Protopic 0,1% trebuie început de două ori pe zi și trebuie continuat până la dispariția leziunii. Dacă simptomele reapar, tratamentul cu aplicare de două ori pe zi cu Protopic 0,1% trebuie reînceput. Trebuie făcută o încercare de a reduce frecvența de aplicare sau de a folosi unguentul cu concentrație mai redusă Protopic 0,03% dacă starea clinică o permite.

În general, ameliorarea este observată într-o săptămână de la începerea tratamentului. Dacă nu se observă semne de ameliorare după două săptămâni de tratament, trebuie luate în considerare și alte opțiuni de tratament.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți vârstnici. Totuși, experiența clinică disponibilă la această categorie de pacienți nu a indicat necesitatea vreunei ajustări a dozei.

Copii și adolescenți

Copiii (cu vârsta peste 2 ani) trebuie să utilizeze unguentul cu concentrație mai redusă Protopic 0,03%. Tratamentul trebuie inițiat cu aplicații de două ori pe zi pentru o perioadă de până la trei săptămâni. După aceasta, frecvența de aplicare trebuie redusă la o aplicare pe zi până la dispariția leziunii (vezi pct. 4.4).

Protopic unguent nu trebuie folosit la copii cu vârsta sub 2 ani până ce nu vor fi disponibile date suplimentare.

Tratamentul de întreținere

Tratamentul de întreținere se recomandă pacienților care răspund în interval de până la 6 săptămâni la tratamentul cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi (dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora).

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

La pacienții adulți se recomandă utilizarea de Protopic 0,1% unguent.

Protopic unguent trebuie aplicat o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de ex. luni și joi) pe zonele de obicei afectate de dermatita atopică, pentru prevenirea apariției recăderilor. Între două aplicări, trebuie să existe o perioadă de 2-3 zile fără tratament cu Protopic.

Medicul trebuie să facă o evaluare a stării pacientului după 12 luni de tratament, în vederea luării deciziei de continuare a tratamentului de întreținere, în lipsa datelor de siguranță privind tratamentul de întreținere pe o perioadă mai mare de 12 luni.

Dacă reapar semnele de recurență, se recomandă reinițierea tratamentului cu aplicare de două ori pe zi (vezi secțiunea privind tratamentul recurențelor de mai sus).

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți vârstnici (vezi secțiunea privind tratamentul recurențelor de mai sus).

Copii și adolescenți

Copiii (cu vârsta peste 2 ani) trebuie să utilizeze unguentul cu concentrație mai redusă Protopic 0,03%. Protopic unguent trebuie aplicat o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de ex. luni și joi) pe zonele de obicei afectate de dermatita atopică, pentru prevenirea apariției recăderilor. Între două aplicări, trebuie să existe o perioadă de 2-3 zile fără tratament cu Protopic.

Evaluarea stării copilului după 12 luni de tratament trebuie să includă suspendarea tratamentului pentru a se stabili nevoia de a continua acest regim de dozare și pentru evaluarea cursului bolii.

Protopic unguent nu trebuie folosit la copii cu vârsta sub 2 ani până ce nu vor fi disponibile date suplimentare.

Mod de administrare

Protopic unguent trebuie aplicat în strat subțire pe suprafețele afectate sau pe suprafețele de obicei afectate ale pielii. Protopic unguent poate fi folosit în orice regiune a corpului, inclusiv la nivelul feței, gâtului și zonelor de flexie, cu excepția membranelor mucoase. Protopic unguent nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv fiindcă acest mod de administrare nu a fost studiat la pacienți (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la macrolide în general, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Expunerea cutanată la soare trebuie redusă la minim, iar expunerea la razele ultraviolete (UV) de la solar și tratamentul cu UVB sau UVA în asociere cu psoraleni (PUVA terapie, PUVA) trebuie evitate pe perioada administrării Protopic unguent (vezi pct. 5.3). Medicii trebuie să recomande pacienților metodele corespunzătoare de protecție solară, cum sunt limitarea timpului de expunere la soare, folosirea cremelor ce formează o peliculă de protecție și acoperirea suprafețelor cutanate cu îmbrăcăminte adecvată. Protopic unguent nu trebuie aplicat pe leziuni considerate a avea potențial pre-malign sau malign. Medicul trebuie să verifice apariția oricărei modificări cutanate, în plus față de eczema tratată anterior, la nivelul suprafeței pe care a fost aplicat tratamentul.

Nu se recomandă utilizarea tacrolimus unguent la pacienții cu defecte ale barierei cutanate, cum sunt sindromul Netherton, ihtioza lamelară, eritrodermia generalizată, piodermia gangrenoasă sau boala cutanată „grefă contra gazdă”. Aceste afecțiuni cutanate pot crește absorbția sistemică de tacrolimus. După punerea pe piață a medicamentului, în cazul acestor afecțiuni au fost raportate cazuri cu concentrații plasmatice crescute de tacrolimus. Protopic nu trebuie utilizat la pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite sau la pacienții cărora li se administrează un tratament care determină imunosupresie.

Este necesară prudență în cazul aplicării Protopic la pacienți cu zone extinse de afectare cutanată și pentru o perioadă mare de timp, mai ales la copii (vezi pct. 4.2). Pacienții, în special copiii și adolescenții, trebuie monitorizați continuu pe parcursul tratamentului cu Protopic cu privire la evaluarea răspunsului la tratament și la necesitatea de continuare a tratamentului. După 12 luni, această evaluare trebuie să includă oprirea tratamentului cu Protopic în cazul pacienților copii și adolescenți (vezi pct. 4.2). Nu a fost stabilit efectul tratamentului cu Protopic unguent asupra dezvoltării sistemului imunitar la copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.1).

Protopic 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 cu dermatită atopică tratați cu Protopic nu s-au găsit concentrații sistemice semnificative de tacrolimus și rolul imunosupresiei locale este necunoscut.

Pe baza rezultatelor studiilor pe termen lung și a experienței pe termen lung, nu a fost confirmată o legătură între tratamentul cu Protopic unguent și dezvoltarea malignității, dar o concluzie definitivă nu poate fi trasă. Se recomandă să se utilizeze unguentul cu tacrolimus cu cea mai mică concentrație și la cea mai mică frecvență de administrare, pentru cea mai scurtă durată de administrare necesară, în conformitate cu evaluarea situației clinice de către medic (vezi pct. 4.2).

Limfadenopatia raportată în studiile clinice este puțin frecventă (0,8%). Majoritatea acestor cazuri au fost legate de infecții (cutanate, ale tractului respirator, dinților) și se pot rezolva cu antibioterapie

adecvată. 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 Protopic. Pacienții care, în timpul tratamentului, dezvoltă limfadenopatii, trebuie monitorizați pentru a vă asigura că limfadenopatia se remite.

Pacienții cu dermatită atopică sunt predispuși la infecții superficiale ale pielii. Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța utilizării Protopic unguent în tratamentul dermatitelor atopice infectate clinic. Înaintea începerii tratamentului cu Protopic unguent, trebuie vindecate infecțiile clinice ale regiunii afectate. Tratamentul cu Protopic este asociat cu o creștere a riscului apariției foliculitei și a infecțiilor virale herpetice (dermatita herpetică cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex [infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente], erupție variceliformă Kaposi) (vezi pct. 4.8). În cazul existenței acestor infecții, trebuie evaluată balanța între beneficiile și riscurile asociate cu tratamentul cu Protopic unguent.

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

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 Protopic unguent sub ocluzie. Nu se recomandă bandaje 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 plasmatice sunt mici în cazul administrării topice, unguentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Atenționări privind excipienții

Protopic unguent conține excipientul butilhidroxitoluen (E321) care poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau a mucoaselor.

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.

Copii și adolescenți

Un studiu de interacțiune cu vaccinul conjugat proteic împotriva *Neisseria meningitidis* serogrup C a fost efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Nu s-au observat efecte asupra răspunsului imediat la vaccin, generării de memorie imună, sau asupra imunității umorale sau a celei mediate celular (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tacrolimus unguent la 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.

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

Alăptarea

Datele la om arată că, după administrarea sistemică, tacrolimus este excretat în laptele uman. Deși datele clinice au arătat că, după aplicarea topică de tacrolimus unguent, expunerea sistemică este mică, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Protopic unguent.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea

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

Protopic unguent nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă 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 (eritemul facial 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 ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, organe și sisteme	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Infecții și infestări		Infecții cutanate locale indiferent de etiologia specifică, incluzând, însă fără a se limita la: Eczema herpeticum, Foliculită, Herpes simplex, infecție cu virusul herpetic, erupție variceliformă Kaposi*		Infecție herpetică oftalmică*
Tulburări metabolice și de nutriție		Intoleranță la alcool (eritem facial sau iritație cutanată după consumul băuturilor alcoolice)		
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezii și disestezii (hiperestezie, senzație de arsură)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	Acnee*	Rozacee* Lentigo*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de arsură la locul de aplicare Prurit la locul de aplicare	Senzație de căldură la locul de aplicare Eritem la locul de aplicare Durere la locul de aplicare Iritație la locul de aplicare Parestezie la locul de aplicare Erupție cutanată tranzitorie la locul de aplicare		Edem la locul de aplicare*
Investigații				Creșterea concentrației plasmatice a medicamentului* (vezi pct.4.4)

*Reacția adversă a fost raportată după punerea pe piață.

Tratamentul de întreținere

Într-un studiu privind tratamentul de întreținere (cu aplicări de două ori pe săptămână) la copii și adulți cu dermatită atopică forme moderate și severe s-au înregistrat următoarele evenimente adverse mai frecvent comparativ cu grupul de control: impetigo la locul de aplicare (7,7% la copii) și infecții la locul de aplicare (6,4% la copii și 6,3% la adulți).

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare celor raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

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: Agenți pentru dermatită, cu excepția corticosteroizilor, codul ATC: D11AH01

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- α și IFN- γ .

In vitro, în celulele Langerhans izolate din pielea umană îndemnă, 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 pe celulele Langerhans și cu reducerea activității acestora de hiperstimulare a limfocitelor T. La om, tacrolimus unguent nu afectează sinteza collagenului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Protopic au fost evaluate la peste 18500 de pacienți tratați cu tacrolimus unguent în studii clinice de Fază I până la Fază III. În continuare, sunt prezentate datele din șase 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 cu 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 (eritem facial 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 concentrații) 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 eficient 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 ≥ 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.

Eficacitatea și siguranța tacrolimus unguent pentru tratamentul de întreținere al formelor moderate și severe de dermatită atopică au fost evaluate la 524 de pacienți în două studii de fază III multicentrice cu același design, un studiu fiind la pacienți adulți (≥ 16 ani) și celălalt studiu fiind la pacienți copii și adolescenți (2-15 ani). În ambele studii, pacienții cu boală activă au intrat inițial într-o perioadă deschisă a studiului (PD), timp în care leziunile afectate au fost tratate cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi, pentru o perioadă de maxim 6 săptămâni, până când gradul de vindecare a atins un scor predefinit (Evaluarea Globală a Investigatorului (EGI) ≤ 2 , adică dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora). După această perioadă, pacienții au intrat într-o perioadă de control dublu orb (PCD) timp de până la 12 luni. Pacienții au fost randomizați să li se administreze tratament fie cu tacrolimus unguent (0,1% pentru adulți; 0,03% pentru copii) fie cu un vehicul, o dată pe zi, de două ori pe săptămână, luni și joi. În cazul apariției episoadelor de exacerbare, pacienții intrau într-o perioadă deschisă de tratament cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi pe o perioadă de maxim 6 săptămâni, până când scorul de EGI revenea la valori ≤ 2 .

Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost numărul de episoade de exacerbare a bolii care au necesitat o „intervenție terapeutică substanțială” în cursul PCD, definite ca exacerbări cu un scor de EGI între 3-5 (adică, boală moderată, severă și foarte severă) în prima zi de apariție a recăderii și care necesită mai mult de 7 zile de tratament. Ambele studii au arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului cu tacrolimus unguent cu aplicări de două ori pe săptămână, în ceea ce privește criteriile finale principale și secundare de evaluare, pe o perioadă de 12 luni pentru pacienții cu dermatită atopică moderată până la severă. Într-o subanaliză a populației globale de pacienți cu dermatită atopică moderată până la severă aceste diferențe au rămas semnificative statistic (Tabelul 4). În aceste studii, nu au fost observate evenimente adverse diferite de cele raportate inițial.

Tabelul 4: Eficacitatea (subpopulația cu forme moderate până la severe)

	Adulți ≥ 16 ani		Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2-15 ani	
	Tacrolimus 0,1% De două ori pe săptămână (N=80)	Vehicul De două ori pe săptămână (N=73)	Tacrolimus 0,03% De două ori pe săptămână (N=78)	Vehicul De două ori pe săptămână (N=75)
Numărul median de episoade de EB necesitând intervenție substanțială ajustat în funcție de întârzierea recăderii (% de pacienți fără EB necesitând intervenție substanțială)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Timpul median până la apariția primului episod de EB care necesită intervenție substanțială	142 zile	15 zile	217 zile	36 zile
Numărul median de episoade de EB ajustat în funcție de întârzierea recăderii (% de pacienți fără nicio EB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Timpul median până la apariția primului episod de EB	123 zile	14 zile	146 zile	17 zile
Media (DS) procentului zilelor de tratament al EB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EB: exacerbaria bolii

p < 0,001 în favoarea tacrolimus unguent 0,1% (adulți) și 0,03% (copii) pentru criteriile finale principale și secundare de evaluare.

A fost efectuat un studiu clinic dublu-orb, randomizat, paralel, desfășurat pe o durată de 7 luni, efectuat pe populație pediatrică de pacienți (cu vârste între 2-11 ani), cu dermatită atopică moderată până la severă. În primul lot pacienții (n=121) au fost tratați cu Protopic 0,03 % unguent cu aplicații de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, apoi cu aplicații o dată pe zi până la dispariția completă a leziunilor. În lotul comparativ, pacienții (n=111) au fost tratați cu hidrocortizon acetat 1% unguent la nivelul capului și gâtului, și cu hidrocortizon butirat 0,1% unguent la nivelul trunchiului și membrelor, cu aplicații de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, și ulterior cu hidrocortizon acetat 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, pe toate zonele afectate. În această perioadă, toți pacienții și subiecții de control (n=44) au primit o imunizare primară și un rapel al vaccinului conjugat proteic împotriva bacteriei *Neisseria meningitidis* de serogroup C.

Criteriul final principal de evaluare al acestui studiu a fost rata de răspuns la vaccinare, definită ca fiind procentul de pacienți cu un nivel al valorilor serice ale anticorpilor bactericizi ≥ 8 la vizita din săptămâna 5. Analiza ratei de răspuns în săptămâna 5 a arătat o echivalență între grupurile de tratament (hidrocortizon 98,3%, tacrolimus unguent 95,4%; copii cu vârsta între 7 și 11 ani: 100% în ambele loturi de tratament). Rezultatele din grupul de control au fost similare.

Răspunsul primar la vaccinare nu a fost afectat.

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.

Concentrațiile țintă pentru imunosupresia sistemică pentru tacrolimus oral sunt de 5-20 ng/ml la pacienții cu transplant. 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 plasmatice < 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 Protopic unguent este de aproximativ 30 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 plasmatice (> 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 ore pentru copii.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tacrolimus după aplicare topică este similară celei raportate la adulți, cu expunere sistemică minimă și nicio dovadă de acumulare (vezi mai sus).

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 durată 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. Acest efect a apărut la concentrații mai mari de 0,3% și 0,1%.

Relevanța la om este în prezent necunoscută. 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

Butilhidroxitoluen (E321)

All-*rac*- α -tocoferol

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.

Mărimi de ambalaj: 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 februarie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protopic 0,1% unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Butilxidroxitoluen (E321) 15 micrograme/g unguent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent

Unguent de culoare alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Protopic 0,1% unguent este indicat la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani).

Tratamentul recurențelor

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

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 de întreținere

Tratamentul dermatitelor atopice moderate până la severe pentru prevenirea apariției recurențelor și pentru prelungirea intervalului de timp între două recurențe la pacienții la care apariția episoadelor de exacerbare se înregistrează cu o frecvență crescută (adică, de 4 ori sau mai mult pe an) care au avut un răspuns inițial după maxim 6 săptămâni de tratament cu aplicații zilnice de două ori pe zi (dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Protopic este disponibil în două concentrații, Protopic 0,03% unguent și Protopic 0,1% unguent.

Doze

Tratamentul recurențelor

Protopic poate fi utilizat în tratamentul de scurtă durată și intermitent în tratamentul de lungă durată. Pe termen lung, tratamentul nu poate fi administrat continuu.

Tratamentul cu Protopic trebuie să înceapă la prima apariție a semnelor și simptomelor. Fiecare regiune afectată a pielii trebuie tratată cu Protopic până la dispariția completă a leziunilor, dispariția parțială sau ameliorarea acestora.

După aceasta, pacienții sunt considerați a fi potriviți pentru tratamentul de întreținere (vezi mai jos). La primele semne de recurență a simptomelor bolii, tratamentul trebuie reînceput.

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

Tratamentul cu Protopic 0,1% trebuie început de două ori pe zi și trebuie continuat până la dispariția leziunii. Dacă simptomele reapar, tratamentul cu aplicare de două ori pe zi cu Protopic 0,1% trebuie reînceput. Trebuie făcută o încercare de a reduce frecvența de aplicare sau de a folosi unguentul cu concentrație mai redusă Protopic 0,03% dacă starea clinică o permite.

În general, ameliorarea este observată într-o săptămână de la începerea tratamentului. Dacă nu se observă semne de ameliorare după două săptămâni de tratament, trebuie luate în considerare și alte opțiuni de tratament.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți vârstnici. Totuși, experiența clinică disponibilă la această categorie de pacienți nu a indicat necesitatea vreunei ajustări a dozei.

Copii și adolescenți

Numai Protopic 0,03% unguent trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani. Protopic unguent nu trebuie folosit la copii cu vârsta sub 2 ani până ce nu vor fi disponibile date suplimentare.

Tratamentul de întreținere

Tratamentul de întreținere se recomandă pacienților care răspund în interval de până la 6 săptămâni la tratamentul cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi (dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora).

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

La pacienții adulți (cu vârsta peste 16 ani) se recomandă utilizarea de Protopic 0,1% unguent. Protopic unguent trebuie aplicat o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de ex. luni și joi) pe zonele de obicei afectate de dermatita atopică, pentru prevenirea apariției recăderilor. Între două aplicări, trebuie să existe o perioadă de 2-3 zile fără tratament cu Protopic.

Medicul trebuie să facă o evaluare a stării pacientului după 12 luni de tratament, în vederea luării deciziei de continuare a tratamentului de întreținere în lipsa datelor de siguranță privind tratamentul de întreținere pe o perioadă mai mare de 12 luni.

Dacă reapar semnele de recurență, se recomandă reinițierea tratamentului cu aplicare de două ori pe zi (vezi secțiunea privind tratamentul recurențelor de mai sus).

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți vârstnici (vezi secțiunea privind tratamentul recurențelor de mai sus).

Copii și adolescenți

Numai Protopic 0,03% unguent trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani. Protopic unguent nu trebuie folosit la copii cu vârsta sub 2 ani până ce nu vor fi disponibile date suplimentare.

Mod de administrare

Protopic unguent trebuie aplicat în strat subțire pe suprafețele afectate sau pe suprafețele de obicei afectate ale pielii. Protopic unguent poate fi folosit în orice regiune a corpului, inclusiv la nivelul feței, gâtului și zonelor de flexie, cu excepția membranelor mucoase. Protopic unguent nu trebuie utilizat sub pansament ocluziv fiindcă acest mod de administrare nu a fost studiat la pacienți (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la macrolide în general, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Expunerea cutanată la soare trebuie redusă la minim, iar expunerea la razele ultraviolete (UV) de la solar și tratamentul cu UVB sau UVA în asociere cu psoraleni (PUVA terapie, PUVA) trebuie evitate pe perioada administrării Protopic unguent (vezi pct. 5.3). Medicii trebuie să recomande pacienților metodele corespunzătoare de protecție solară, cum sunt limitarea timpului de expunere la soare, folosirea cremelor ce formează o peliculă de protecție și acoperirea suprafețelor cutanate cu îmbrăcăminte adecvată. Protopic unguent nu trebuie aplicat pe leziuni considerate a avea potențial pre-malign sau malign. Medicul trebuie să verifice apariția oricărei modificări cutanate, în plus față de eczema tratată anterior, la nivelul suprafeței pe care a fost aplicat tratamentul.

Nu se recomandă utilizarea tacrolimus unguent la pacienții cu defecte ale barierei cutanate, cum sunt sindromul Netherton, ihtioza lamelară, eritrodermia generalizată, piodermia gangrenoasă sau boala cutanată „grefă contra gazdă”. Aceste afecțiuni pot crește absorbția sistemică a tacrolimus. După punerea pe piață s-au raportat cazuri cu nivele sanguine crescute de tacrolimus în cazul acestor afecțiuni. Protopic nu trebuie utilizat la pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite sau la pacienții cărora li se administrează un tratament care determină imunosupresie.

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

Pacienții, în special copiii și adolescenții, trebuie monitorizați continuu pe parcursul tratamentului cu Protopic cu privire la evaluarea răspunsului la tratament și la necesitatea de continuare a tratamentului. După 12 luni, această evaluare trebuie să includă oprirea tratamentului cu Protopic în cazul pacienților copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Protopic 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 cu dermatită atopică tratați cu Protopic nu s-au găsit concentrații sistemice semnificative de tacrolimus și rolul imunosupresiei locale este necunoscut.

Pe baza rezultatelor studiilor pe termen lung și a experienței pe termen lung, nu a fost confirmată o legătură între tratamentul cu Protopic unguent și dezvoltarea malignității, dar o concluzie definitivă nu poate fi trasă. Se recomandă să se utilizeze unguentul cu tacrolimus cu cea mai mică concentrație și la cea mai mică frecvență de administrare, pentru cea mai scurtă durată de administrare necesară, în conformitate cu evaluarea situației clinice de către medic (vezi pct. 4.2).

Limfadenopatia raportată în studiile clinice este puțin frecventă (0,8%). Majoritatea acestor cazuri au fost legate de infecții (cutanate, ale tractului respirator, dinților) și se pot rezolva cu antibioterapie adecvată. 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 Protopic. Pacienții care, în timpul tratamentului, dezvoltă limfadenopatii, trebuie monitorizați pentru a vă asigura că limfadenopatia se remite.

Pacienții cu dermatită atopică sunt predispuși la infecții superficiale ale pielii. Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța utilizării Protopic unguent în tratamentul dermatitelor atopice infectate clinic. Înaintea începerii tratamentului cu Protopic unguent, trebuie vindecate infecțiile clinice ale regiunii afectate. Tratamentul cu Protopic este asociat cu o creștere a riscului apariției foliculitei și a infecțiilor virale herpetice (dermatita herpetică cu herpes simplex [eczemă herpetică], herpes simplex [infecții herpetice cutaneo-mucoase recurente], erupție variceliformă Kaposi) (vezi pct. 4.8). În cazul existenței acestor infecții, trebuie evaluată balanța între beneficiile și riscurile asociate cu tratamentul cu Protopic unguent.

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

Trebuie avut grijă să se evite contactul cu ochii sau cu mucoasele. Dacă unguentul este aplicat accidental pe aceste zone, acesta trebuie îndepărtat complet și/sau zona respectivă trebuie clătită cu apă.

Nu a fost studiată utilizarea Protopic unguent sub pansament ocluziv. Bandajele ocluzive nu sunt recomandate.

Ca și în cazul utilizării altor preparate topice, pacienții trebuie să se spele pe mâini după aplicare, dacă tratamentul nu este indicat pentru zona mâinilor.

Tacrolimus este metabolizat hepatic în proporție mare și, cu toate că în cazul administrării topice concentrațiile plasmatice atinse sunt mici, unguentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Atenționări privind excipientii

Protopic unguent conține excipientul butilhidroxitoluen (E321) care poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau a mucoaselor.

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.

Copii și adolescenți

Un studiu de interacțiune cu vaccinul conjugat proteic împotriva *Neisseria meningitidis* serogrup C a fost efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Nu s-au observat efecte asupra răspunsului imediat la vaccin, generării de memorie imună, sau asupra imunității umorale sau a celei mediate celular (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adevcate privind utilizarea tacrolimus unguent la 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.

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

Alăptarea

Datele la om arată că, după administrarea sistemică, tacrolimus este excretat în laptele uman. Deși datele clinice au arătat că, după aplicarea topică de tacrolimus unguent, expunerea sistemică este mică, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Protopic unguent.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea

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

Protopic unguent nu are nicio influență sau are influență neglijabilă 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 (eritemul facial 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 ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, organe și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Infecții și infestări		Infecții cutanate locale indiferent de etiologia specifică, incluzând, însă fără a se limita la: Eczema herpeticum, Foliculită, Herpes simplex, infecție cu virusul herpetic, erupție variceliformă Kaposi*		Infecție herpetică oftalmică*
Tulburări metabolice și de nutriție		Intoleranță la alcool (eritem facial sau iritație cutanată după consumul băuturilor alcoolice)		
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezii și disestezii (hiperestezie, senzație de arsură)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	Acnee*	Rozacee* Lentigo*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de arsură la locul de aplicare Prurit la locul de aplicare	Senzație de căldură la locul de aplicare Eritem la locul de aplicare Durere la locul de aplicare Iritație la locul de aplicare Parestezie la locul de aplicare		Edem la locul de aplicare*

		Erupție cutanată tranzitorie la locul de aplicare		
Investigații				Creșterea concentrației plasmatică a medicamentului* (vezi pct. 4.4)

*Reacția adversă a fost raportată după punerea pe piață.

Tratamentul de întreținere

Într-un studiu privind tratamentul de întreținere (cu aplicări de două ori pe săptămână) la copii și adulți cu dermatită atopică forme moderate și severe s-au înregistrat următoarele evenimente adverse mai frecvent comparativ cu grupul de control: impetigo la locul de aplicare (7,7% la copii) și infecții la locul de aplicare (6,4% la copii și 6,3% la adulți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

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: Agenți pentru dermatită, cu excepția corticosteroizilor, codul ATC: D11AH01

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- α și IFN- γ .

In vitro, în celulele Langerhans izolate din pielea umană îndemnă, 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 pe celulele Langerhans și cu reducerea activității acestora de hiperstimulare a limfocitelor T. La om, tacrolimus unguent nu afectează sinteza collagenului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Protopic au fost evaluate la peste 18500 de pacienți tratați cu tacrolimus unguent în studii clinice de Fază I până la Fază III. În continuare, sunt prezentate datele din șase 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 cu 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 (eritem facial 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 concentrații) 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 ≥ 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 eficient 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 ≥ 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.

Eficacitatea și siguranța tacrolimus unguent pentru tratamentul de întreținere al formelor moderate și severe de dermatită atopică au fost evaluate la 524 de pacienți în două studii de fază III multicentrice cu același design, un studiu fiind la pacienți adulți (≥ 16 ani) și celălalt studiu fiind la pacienți copii și adolescenți (2-15 ani). În ambele studii, pacienții cu boală activă au intrat inițial într-o perioadă deschisă a studiului (PD), timp în care leziunile afectate au fost tratate cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi, pentru o perioadă de maxim 6 săptămâni, până când gradul de vindecare a atins un scor predefinit (Evaluarea Globală a Investigatorului (EGI) ≤ 2 , adică dispariție completă a leziunilor, dispariție parțială sau ameliorarea acestora). După această perioadă, pacienții au intrat într-o perioadă de control dublu orb (PCD) timp de până la 12 luni. Pacienții au fost randomizați să li se administreze tratament fie cu tacrolimus unguent (0,1% pentru adulți; 0,03% pentru copii) fie cu un vehicul, o dată pe zi, de două ori pe săptămână, luni și joi. În cazul apariției episoadelor de exacerbare, pacienții intrau într-o perioadă deschisă de tratament cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi pe o perioadă de maxim 6 săptămâni, până când scorul de EGI revenea la valori ≤ 2 .

Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost numărul de episoade de exacerbare a bolii care au necesitat o „intervenție terapeutică substanțială” în cursul PCD, definite ca exacerbări cu un scor de EGI între 3-5 (adică, boală moderată, severă și foarte severă) în prima zi de apariție a recăderii și care necesită mai mult de 7 zile de tratament. Ambele studii au arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului cu tacrolimus unguent cu aplicări de două ori pe săptămână, în ceea ce privește criteriile finale principale și secundare de evaluare, pe o perioadă de 12 luni pentru pacienții cu dermatită atopică moderată până la severă. Într-o subanaliză a populației globale de pacienți cu dermatită atopică moderată până la severă aceste diferențe au rămas semnificative statistic (Tabelul 4). În aceste studii, nu au fost observate evenimente adverse diferite de cele raportate inițial.

Tabelul 4: Eficacitatea (subpopulația cu forme moderate până la severe)

	Adulți ≥ 16 ani		Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2-15 ani	
	Tacrolimus 0,1% De două ori pe săptămână (N=80)	Vehicul De două ori pe săptămână (N=73)	Tacrolimus 0,03% De două ori pe săptămână (N=78)	Vehicul De două ori pe săptămână (N=75)
Numărul median de episoade de EB necesitând intervenție substanțială ajustat în funcție de întârzierea recăderii (% de pacienți fără EB necesitând intervenție substanțială)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Timpul median până la apariția primului episod de EB care necesită intervenție substanțială	142 zile	15 zile	217 zile	36 zile
Numărul median de episoade de EB ajustat în funcție de întârzierea recăderii (% de pacienți fără nicio EB)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Timpul median până la apariția primului episod de EB	123 zile	14 zile	146 zile	17 zile
Media (DS) procentului zilelor de tratament al EB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EB: exacerbarea bolii

p < 0,001 în favoarea tacrolimus unguent 0,1% (adulți) și 0,03% (copii) pentru criteriile finale principale și secundare de evaluare.

A fost efectuat un studiu clinic dublu-orb, randomizat, paralel, desfășurat pe o durată de 7 luni, efectuat pe populație pediatrică de pacienți (cu vârste între 2-11 ani), cu dermatită atopică moderată până la severă. În primul lot-pacienții (n=121) au fost tratați cu Protopic 0,03 % unguent cu aplicații de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, apoi cu aplicații o dată pe zi până la dispariția completă a leziunilor. În lotul comparativ, pacienții (n=111) au fost tratați cu hidrocortizon acetat 1% unguent la nivelul capului și gâtului, și cu hidrocortizon butirat 0,1% unguent la nivelul trunchiului și membrelor, cu aplicații de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, și ulterior cu hidrocortizon acetat 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, pe toate zonele afectate. În această perioadă, toți pacienții și subiecții de control (n=44) au primit o imunizare primară și un rapel al vaccinului conjugat proteic împotriva bacteriei *Neisseria meningitidis* de serogroup C.

Criteriul final principal de evaluare al acestui studiu a fost rata de răspuns la vaccinare, definită ca fiind procentul de pacienți cu un nivel al valorilor serice ale anticorpilor bactericizi ≥ 8 la vizita din săptămâna 5. Analiza ratei de răspuns în săptămâna 5 a arătat o echivalență între grupurile de

tratament (hidrocortizon 98,3%, tacrolimus unguent 95,4%; copii cu vârsta între 7 și 11 ani: 100% în ambele loturi de tratament). Rezultatele din grupul de control au fost similare. Răspunsul primar la vaccinare nu a fost afectat.

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.

Concentrațiile țintă pentru imunosupresia sistemică pentru tacrolimus oral sunt de 5-20 ng/ml la pacienții cu transplant. 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 plasmatice < 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 Protopic unguent este de aproximativ 30 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 plasmatice (> 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 ore pentru copii.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tacrolimus după aplicare topică este similară celei raportate la adulți, cu expunere sistemică minimă și nicio dovadă de acumulare (vezi mai sus).

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 greutatei 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. Acest efect a apărut la concentrații mai mari de 0,3% și 0,1%.

Relevanța la om este în prezent necunoscută. 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

Butilhidroxitoluen (E321)

All-*rac*- α -tocoferol

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.

Mărimi de ambalaj: 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 februarie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PROTOPIC 0,03% UNGUENT (10 g, 30 g, 60 g PE CUTIE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopic 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, butilhidroxitoluen (E321), all-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

10 g
30 g
60 g

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Protopic 0,03%

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PROTOPIC 0,03% UNGUENT (TUB A 10 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Protopic 0,03% Unguent
Tacrolimus monohidrat
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 g

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PROTOPIC 0,03% UNGUENT (TUB A 30 g, 60 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopic 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, butilhidroxitoluen (E321), all-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

30 g

60 g

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PROTOPIC 0,1% UNGUENT (10 g, 30 g, 60 g PE CUTIE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopic 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, butilhidroxitoluen (E321), all-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

10 g
30 g
60 g

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Protopic 0,1%

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PROTOPIC 0,1% UNGUENT (TUB A 10 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Protopic 0,1% Unguent
Tacrolimus monohidrat
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 g

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PROTOPIC 0,1% UNGUENT (TUB A 30 g, 60 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Protopic 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, butilhidroxitoluen (E321), all-*rac*- α -tocoferol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

30 g

60 g

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Protopic 0,03% unguent

Tacrolimus monohidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Protopic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Protopic
3. Cum să utilizați Protopic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Protopic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Protopic și pentru ce se utilizează

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

Protopic 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.

Atunci când dermatita atopică moderată până la severă este vindecată sau aproape vindecată într-un interval de până la 6 săptămâni de tratament al episodului acut și dacă vi se întâmplă să aveți recăderi frecvente (adică, 4 sau mai multe episoade de acutizare pe an), se poate preveni apariția recăderilor sau prelungi intervalul în care nu aveți recăderi prin folosirea Protopic unguent 0,03% de două ori pe săptămână.

În dermatitele atopice, o hiperreacție a sistemului imunitar al pielii determină inflamația acesteia (mâncărime, roșeață, uscăciune). Protopic modifică răspunsul imun anormal, reducând inflamația și mâncărimea pielii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Protopic

Nu utilizați Protopic

- dacă sunteți alergic la tacrolimus, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6) sau la antibioticele macrolidice (de exemplu azitromicină, claritromicină, eritromicină).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Protopic discutați cu medicul dumneavoastră:

- Dacă aveți **insuficiență hepatică**.
- Dacă aveți **afecțiuni maligne ale pielii** (tumori) sau aveți un **sistem imunitar scăzut** (imunocompromis), oricare ar fi cauza.

- Dacă aveți o **boală moștenită de barieră a pielii** cum ar fi sindromul Netherton, ihtioza lamelară (descumare extensivă a pielii din cauza subțierii stratului superficial al pielii) sau dacă aveți o boală inflamatorie a pielii, cum ar fi **piodermia gangrenoasă** sau dacă suferiți de **eritrodermie generalizată** (înroșire și descumare de cauză inflamatorie a întregii suprafețe a pielii).
- Dacă aveți o afecțiune numită „grefă contra gazdă” (o reacție imună a pielii, care apare ca o complicație frecvent întâlnită la pacienții cu transplant de măduvă osoasă).
- Dacă aveți **noduli limfatici inflamați** la inițierea tratamentului. Dacă nodulii dumneavoastră limfatici se inflamează în timpul tratamentului cu Protopic, consultați medicul.
- Dacă aveți **leziuni infectate**. Nu aplicați unguentul pe leziuni infectate.
- Dacă observați **orice modificare a aspectului pielii dumneavoastră**, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.
- Pe baza rezultatelor studiilor clinice pe termen lung și experienței pe termen lung, nu a fost confirmată o legătură între tratamentul cu Protopic unguent și dezvoltarea malignității, dar o concluzie definitivă nu poate fi trasă.
- Evitați expunerea prelungită a pielii la lumina soarelui sau la lumină artificială, cum sunt solarele. Dacă petreceți timpul afară după aplicarea Protopic, folosiți o protecție solară 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, spuneți medicului dumneavoastră că folosiți Protopic și că nu este recomandat să folosiți Protopic și terapie cu raze luminoase în același timp.
- Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă utilizarea Protopic de două ori pe săptămână pentru a menține dermatita atopică vindecată, starea dumneavoastră trebuie reevaluată de medic la un interval de cel puțin 12 luni, chiar dacă totul este sub control. La copii și adolescenți cu vârstă sub 16 ani, tratamentul de întreținere trebuie întrerupt după 12 luni pentru a se stabili dacă încă mai este necesară continuarea tratamentului.
- Se recomandă să se utilizeze Protopic unguent cu cea mai mică concentrație posibilă și la cea mai mică frecvență de administrare, pentru cea mai scurtă durată de administrare necesară. Această decizie trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul dumneavoastră a modului în care eczema dumneavoastră răspunde la tratamentul cu Protopic.

Copii

- **Nu este aprobată utilizarea Protopic 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 Protopic asupra dezvoltării sistemului imunitar la copii, mai ales la cei mici.

Protopic împreună cu alte medicamente sau produse cosmetice

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

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

Nu s-a studiat utilizarea Protopic 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.

Protopic împreună cu alcool

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Protopic conține butilhidroxitoluen (E321)

Protopic conține butilhidroxitoluen (E321) care poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau mucoaselor.

3. Cum să utilizați Protopic

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Aplicați Protopic în strat subțire pe zonele afectate ale pielii.
- Protopic 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 Protopic, cu excepția cazurilor în care și pielea de la nivelul mâinilor trebuie tratată.
- Înaintea utilizării Protopic după baie sau duș, asigurați-vă că pielea este complet uscată.

Copii (cu vârstă de 2 ani și peste)

Aplicați Protopic 0,03% unguent 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 și adolescenți (cu vârsta de 16 ani și peste) sunt disponibile două concentrații ale Protopic (Protopic 0,03% unguent și Protopic 0,1% unguent). Medicul dumneavoastră va decide care este concentrația cea mai bună pentru dumneavoastră.

De regulă, tratamentul se începe cu Protopic 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, până la dispariția eczemei. 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, Protopic 0,03% unguent.

Tratați fiecare zonă afectată până la dispariția eczemei. În mod obișnuit, îmbunătățirile se văd după o săptămână de tratament. Dacă nu vedeți nicio îmbunătățire după două săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră despre alte tratamente posibile.

Medicul vă poate recomanda utilizarea Protopic unguent de două ori pe săptămână atunci când dermatita atopică este vindecată sau aproape vindecată (Protopic 0,03% pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani și Protopic 0,1% pentru adulți). În această situație, Protopic unguent trebuie aplicat o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de exemplu luni și joi) pe suprafețele pielii afectate de obicei de dermatita atopică. Între aplicări, trebuie să fie o pauză de 2-3 zile fără tratament cu Protopic. Dacă simptomele reapar, trebuie reînceput tratamentul cu aplicări de 2 ori pe zi de Protopic, așa cum este menționat mai sus, și programați-vă o vizită la medicul dumneavoastră pentru reevaluarea tratamentului.

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 Protopic

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 medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- senzație de arsură și mâncărime

Aceste simptome sunt de obicei blânde până la moderate și, în general, dispar după prima săptămână de tratament cu Protopic.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- roșeață
- senzație de căldură locală
- durere
- creșterea sensibilității pielii (mai ales la fierbinte și rece)
- furnicături ale pielii
- erupție trecătoare pe piele
- infecție locală la nivelul pielii, indiferent de cauza specifică, incluzând dar fără a se limita la: foliculi piloși inflamați sau infectați, herpes bucal, infecții generalizate cu herpes simplex
- înroșirea feței sau iritația pielii după consumul de băuturi alcoolice sunt, de asemenea, frecvente

Rare (pot afecta mai puțin de 1 din 100 pacienți):

- acnee

După tratamentul prin aplicarea de două ori pe săptămână, s-au raportat infecții la locul de aplicare la copii și adulți. Impetigo, o infecție bacteriană superficială a pielii care provoacă de obicei bășici sau leziuni pe piele, a fost raportat la copii.

Rozaceea (înroșirea feței), dermatita de tip rozacee, lentigo (prezența de pete plate de culoare maro pe piele), edem la locul de aplicare și infecții herpetice ale ochilor au fost raportate în timpul experienței de după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Protopic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Protopic

- Substanța activă este tacrolimus monohidrat.
Un gram Protopic 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, butilhidroxitoluen (E321) și all-*rac*- α -tocoferol.

Cum arată Protopic și conținutul ambalajului

Protopic 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. Protopic este disponibil în două concentrații (Protopic 0,03% și Protopic 0,1% unguent).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

Fabricant

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Protopic 0,1% unguent

Tacrolimus monohidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Protopic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Protopic
3. Cum să utilizați Protopic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Protopic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Protopic și pentru ce se utilizează

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

Protopic 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.

Atunci când dermatita atopică moderată până la severă este vindecată sau aproape vindecată într-un interval de până la 6 săptămâni de tratament al episodului acut și dacă vi se întâmplă să aveți recăderi frecvente (adică, 4 sau mai multe episoade de acutizare pe an), se poate preveni apariția recăderilor sau prelungi intervalul în care nu aveți recăderi prin folosirea Protopic unguent 0,1% de două ori pe săptămână.

În dermatitele atopice, o hiperreacție a sistemului imunitar al pielii determină inflamația acesteia (mâncărime, roșeață, uscăciune). Protopic modifică răspunsul imun anormal, reducând inflamația și mâncărimea pielii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Protopic

Nu utilizați Protopic

- dacă sunteți alergic la tacrolimus, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la antibioticele macrolidice (de exemplu: azitromicină, claritromicină, eritromicină).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Protopic adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă aveți **insuficiență hepatică**.
- Dacă aveți **afecțiuni maligne ale pielii** (tumori) sau aveți un **sistem imunitar scăzut** (imunocompromis), oricare ar fi cauza.
- Dacă aveți o **boală moștenită de barieră a pielii** cum ar fi sindromul Netherton, ihtioza lamelară (descumare extensivă a pielii din cauza subțierii stratului superficial al pielii) sau dacă

aveți o boală inflamatorie a pielii, cum ar fi **piodermia gangrenoasă** sau dacă suferiți de **eritrodermie generalizată** (înroșire și descuamare de cauză inflamatorie a întregii suprafețe a pielii).

- Dacă aveți o afecțiune numită „grefă-contra-gazdă” (o reacție imună a pielii, care apare ca o complicație frecvent întâlnită la pacienții cu transplant de măduvă osoasă).
- Dacă aveți **noduli limfatici inflamați** la inițierea tratamentului. Dacă nodulii dumneavoastră limfatici se inflamează în timpul tratamentului cu Protopic, consultați medicul.
- Dacă aveți **leziuni infectate**. Nu aplicați unguentul pe leziuni infectate.
- Dacă observați **orice modificare a aspectului pielii dumneavoastră, vă rugăm** să spuneți medicului dumneavoastră.
- Pe baza rezultatelor studiilor clinice pe termen lung și experienței pe termen lung, nu a fost confirmată o legătură între tratamentul cu Protopic unguent și dezvoltarea malignității, dar o concluzie definitivă nu poate fi trasă.
- Evitați expunerea prelungită a pielii la lumina soarelui sau la lumină artificială, cum sunt solarele. Dacă petreceți timpul afară după aplicarea Protopic, folosiți o protecție solară 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, spuneți medicului dumneavoastră că folosiți Protopic și că nu este recomandat să folosiți Protopic și terapie cu raze luminoase în același timp.
- Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă utilizarea Protopic de două ori pe săptămână pentru a menține dermatita atopică vindecată, starea dumneavoastră trebuie reevaluată de medic la un interval de cel puțin 12 luni, chiar dacă totul este sub control. La copii și adolescenți cu vârstă sub 16 ani, tratamentul de întreținere trebuie întrerupt după 12 luni pentru a se stabili dacă încă mai este necesară continuarea tratamentului.
- Se recomandă să se utilizeze Protopic unguent cu cea mai mică concentrație posibilă și la cea mai mică frecvență de administrare, pentru cea mai scurtă durată de administrare necesară. Această decizie trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul dumneavoastră a modului în care eczema dumneavoastră răspunde la tratamentul cu Protopic.

Copii

- **Nu este aprobată utilizarea** Protopic 0,1% unguent **la copii cu vârste mai mici de 16 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 Protopic asupra dezvoltării sistemului imunitar la copii, mai ales la cei mici.

Protopic împreună cu alte medicamente sau produse cosmetice

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

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

Nu s-a studiat utilizarea Protopic 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.

Protopic împreună cu alcool

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Protopic conține butilhidroxitoluen (E321)

Protopic conține butilhidroxitoluen (E321) care poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau mucoaselor.

3. Cum să utilizați Protopic

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Aplicați Protopic în strat subțire pe zonele afectate ale pielii.
- Protopic 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 Protopic, cu excepția cazurilor în care și pielea de la nivelul mâinilor trebuie tratată.
- Înaintea utilizării Protopic după baie sau duș, asigurați-vă că pielea este complet uscată.

Adulți (cu vârsta de 16 ani și peste)

Pentru adulți (cu vârsta de 16 ani și peste) sunt disponibile două concentrații ale Protopic (Protopic 0,03% unguent și Protopic 0,1% unguent). Medicul dumneavoastră va decide care este concentrația cea mai bună pentru dumneavoastră.

De regulă, tratamentul se începe cu Protopic 0,1% unguent aplicat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, până la dispariția eczemei. 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, Protopic 0,03% unguent.

Tratați fiecare zonă afectată până la dispariția eczemei. În mod obișnuit, îmbunătățirile se văd după o săptămână de tratament. Dacă nu vedeți nicio îmbunătățire după două săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră despre alte tratamente posibile.

Medicul vă poate recomanda utilizarea Protopic 0,1% unguent de două ori pe săptămână atunci când dermatita atopică este vindecată sau aproape vindecată. În această situație, Protopic 0,1% unguent trebuie aplicat o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de exemplu luni și joi) pe suprafețele pielii afectate de obicei de dermatita atopică. Între aplicări, trebuie să fie o pauză de 2-3 zile fără tratament cu Protopic.

Dacă simptomele reapar, trebuie reînceput tratamentul cu aplicări de 2 ori pe zi de Protopic, așa cum este menționat mai sus, și programați-vă o vizită la medicul dumneavoastră pentru reevaluarea tratamentului.

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 Protopic

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 medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- senzație de arsură și mâncărime

Aceste simptome sunt de obicei blânde până la moderate și, în general, dispar după prima săptămână de tratament cu Protopic.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- roșeață
- senzație de căldură locală
- durere
- creșterea sensibilității pielii (mai ales la fierbinte și rece)
- furnicături ale pielii
- erupție trecătoare pe piele
- infecție locală la nivelul pielii, indiferent de cauza specifică, incluzând dar fără a se limita la: foliculi piloși inflamați sau infectați, herpes bucal, infecții generalizate cu herpes simplex
- înroșirea feței sau iritația pielii după consumul de băuturi alcoolice sunt, de asemenea, frecvente

Rare (pot afecta mai puțin de 1 din 100 pacienți):

- acnee

După tratamentul prin aplicarea de două ori pe săptămână, s-au raportat infecții la locul de aplicare la adulți.

Rozaceea (înroșirea feței), dermatita de tip rozacee, lentigo (prezența de pete plate de culoare maro pe piele), edem la locul de aplicare și infecții herpetice ale ochilor au fost raportate în timpul experienței de după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Protopic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Protopic

- Substanța activă este tacrolimus monohidrat.

Un gram Protopic unguent 0,1% conține tacrolimus 1,0 mg (sub formă de tacrolimus monohidrat).

- Celelalte componente sunt parafină albă moale, parafină lichidă, propilen carbonat, ceară albă, parafină tare, butilhidroxitoluen (E321) și all-*rac*- α -tocoferol.

Cum arată Protopic și conținutul ambalajului

Protopic 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. Protopic este disponibil în două concentrații (Protopic 0,03% și Protopic 0,1% unguent).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danemarca

Fabricant

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irlanda

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

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

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tacrolimus (formulări topice), concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile în literatură privind riscul unei absorbții sistemice semnificative atunci când este utilizat în afara indicațiilor aprobate pentru a trata piodermia gangrenoasă, PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin tacrolimus administrat topic ar trebui modificate pentru a adăuga piodermia gangrenoasă la lista afecțiunilor menționate în RCP pentru care nu este recomandată administrarea tacrolimus unguent.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tacrolimus (formulări topice), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin tacrolimus (formulări topice) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă ca termenii autorizăției (autorizațiilor) de introducere pe piață să fie modificați.