

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,03 % tepalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Protopic 0,03 % tepalo grame yra 0,3 mg takrolimuzo monohidrato (*tacrolimusum monohydricum*) (0,03 %).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas  
Butilhidroksitoluenas (E321) 15 mikrogramų/g tepalo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tepalas

Baltos arba gelsvos spalvos tepalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Protopic 0,03 % tepalas skirtas vartoti suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 2 metų.

#### Ligos paūmėjimų gydymas

*Suaugusieji ir paaugliai (16 metų bei vyresni)*

Suaugusiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadaeda arba tokio gydymo ligonis netoleruoja, gydyti.

*Vaikai (2 metų bei vyresni)*

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadaeda, gydyti.

#### Palaikomasis gydymas

Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, gydymas, siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimų ir pailginti laikotarpį tarp paūmėjimų, kai pacientai patiria labai dažnus ligos paūmėjimus (t. y. jie pasireiškia 4 kartus per metus ar dažniau) ir kai buvo stebėtas atsakas į pradinį daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Protopic turi pradėti gydytojai, patyrę diagnozuojant ir gydant atopinį dermatitą.

Protopic yra dvejopo stiprumo: Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas.

#### Dozavimas

#### Ligos paūmėjimų gydymas

Protopic gali būti skiriamas trumpalaikiam ar ilgalaikiam protarpiniam gydymui. Gydymas neturi būti ilgalaikis ir nepertraukiamas.

Gydymą Protopic reikia pradėti pasirodžius pirmiesiems ligos požymiams ir simptomams. Visas pažeistas odos sritis reikia tepti Protopic tepalu tol, kol pažeidimas išnyksta, beveik išnyksta arba lieka nežymus. Vėliau reikia nuspręsti, ar pacientui tikslingas palaikomasis gydymas (žr. toliau). Pastebėjus pirmus ligos simptomų pasikartojimo požymius (paūmėjimus), gydymą reikia vėl atnaujinti.

#### *Suaugusiesiems ir paaugliams (16 metų bei vyresniems)*

Gydymą reikia pradėti Protopic 0,1 % tepalu ir tepti juo du kartus per parą tol, kol išnyks ligos požymiai. Jei ligos simptomai kartojasi, reikia vėl du kartus per parą vartoti Protopic 0,1 % tepalą. Jei ligos požymiai leidžia, reikia mėginti vaistą vartoti rečiau arba vartoti silpnesnį Protopic 0,03 % tepalą.

Paprastai būklė pagerėja per vieną savaitę nuo gydymo pradžios. Jei po dviejų gydymo savaičių ligos eiga nepagerėja, reikėtų iš naujo įvertinti tolesnio gydymo pasirinkimą.

#### *Senyviems žmonėms*

Specifinių senyvų žmonių tyrimų neatlikta. Tačiau turimi klinikinės vaisto vartojimo patirties šioje pacientų populiacijoje duomenys rodo, kad jiems dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikams (2 metų bei vyresniems) reikia vartoti silpnesnį Protopic 0,03 % tepalą. Gydymą reikia pradėti skiriant vaistą tepti du kartus per parą iki trijų savaičių. Paskui vartojimo dažnumą reikia sumažinti iki vieno karto per parą tol, kol ligos požymiai visiškai išnyks (žr. 4.4 skyrių).

Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

#### Palaikomasis gydymas

Pacientams, kuriems stebėtas atsakas į daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus), galima skirti palaikomąjį gydymą.

#### *Suaugusieji ir paaugliai (16 metų bei vyresni)*

Suaugę pacientai turi vartoti Protopic 0,1 % tepalą. Protopic tepalu reikia tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį), siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimo. Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką.

Kadangi ilgesnio kaip 12 mėnesių palaikomojo gydymo saugumo duomenų nėra, po 12 mėnesių gydytojas turėtų iš naujo įvertinti paciento būklę ir nuspręsti, ar tikslinga tęsti palaikomąjį gydymą.

Jei pasireiškia ligos paūmėjimo požymių, reikia atnaujinti gydymą tepant du kartus per parą (žr. pirmiau esantį skyrių apie paūmėjimų gydymą).

#### *Senyviems žmonėms*

Specifinių senyvų žmonių tyrimų neatlikta (žr. pirmiau esantį skyrių apie paūmėjimų gydymą).

#### *Vaikų populiacija*

Vaikams (2 metų bei vyresniems) reikia vartoti silpnesnį Protopic 0,03 % tepalą. Protopic tepalu reikia tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį), siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimo. Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką. Vaiko būklės apžiūra po 12 mėnesių gydymo turi būti atliekama nutraukus gydymą tam, kad būtų galima nustatyti ligos eigą ir ar reikia tęsti gydymą šiuo režimu.

Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

#### Vartojimo metodas

Protopic tepalu pažeista arba dažniausiai pažeidžiama odos vieta tepama plonu sluoksniu. Protopic tepalu galima tepti visas kūno sritis, tarp jų veidą, kaklą, lenkiamuosius paviršius, išskyrus gleivines. Vartojant Protopic tepalą, negalima naudoti dengiamojo tvarsčio, nes šio vartojimo metodo tyrimų neatlikta (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, makrolidams apskritai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Vartojant Protopic tepalą, odą turi kuo mažiau veikti saulės spinduliai, negalima degintis ultravioletiniais (UV) spinduliais soliariume, taikyti gydymą UVB ar UVA deriniu su psoralenu (PUVA) (žr. 5.3 skyrių). Gydytojas turi paaiškinti pacientui tinkamus apsisaugojimo nuo saulės būdus – buvimo saulėje laiko trumpinimą, apsauginius saulės kremus ir odos uždengimą tinkamais drabužiais. Protopic tepalo negalima vartoti galimai piktybinio arba ikipiktybinio proceso pažeistose vietose. Bet kokius naujus gydomos vietos pokyčius, skirtingus nuo buvusios egzemos, turi įvertinti gydytojas.

Takrolimuzo tepalo nerekomenduojama vartoti pacientams, turintiems odos barjero defektą – sergantiems Netherton sindromu, lamelarine ichtioze, išplitusia eritrodermija arba odos „transplantatas prieš šeimininką“ liga. Dėl šių odos ligų gali padidėti takrolimuzo sisteminė absorbcija. Vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie padidėjusią takrolimuzo koncentraciją šiomis ligomis sergančių pacientų kraujyje. Protopic negalima vartoti pacientams, kurie serga įgimtu ar įgytu imunodeficitu arba pacientams, kuriems taikomas gydymas, sukeliantis imuniteto slopinimą.

Vartojant Protopic didelių odos plotų pažeidimų ilgalaikiam gydymui, ypač vaikams, būtina imtis atsargumo priemonių (žr. 4.2 skyrių). Būtina nuolat vertinti Protopic vartojančių pacientų, ypač vaikų, organizmo atsaką į gydymą ir tolesnio gydymo poreikį. Vienas iš tokio vertinimo vaikams etapų turi būti laikinas Protopic vartojimo nutraukimas po 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių). Protopic tepalo vartojimo poveikis besivystančiai vaikų iki 2 metų amžiaus imuninei sistemai neištirtas (žr. 4.1 skyrių).

Protopic sudėtyje yra veikliosios medžiagos takrolimuzo – kalcineurino inhibitoriaus. Po organų persodinimo ilgalaikis stiprus imuniteto slopinimas, sukeltas sisteminio veikimo kalcineurino inhibitorių, didina limfomų ir odos piktybinių navikų riziką. Atopiniu dermatitu sergančių pacientų, vartojančių Protopic, reikšmingų sisteminių takrolimuzo koncentracijų neaptikta ir lokalaus imuniteto slopinimo vaidmuo nežinomas.

Remiantis ilgalaikių tyrimų rezultatais ir patirtimi ryšys tarp Protopic tepalo vartojimo ir piktybinių navikų atsiradimo nėra patvirtintas, tačiau negalima daryti jokių galutinių išvadų. Rekomenduojama takrolimuzo tepalą vartoti mažiausio stiprumo ir mažesniu dažniu trupiausiai būtiną laiką, nustatytą pagal gydytojo atliktą klinikinės būklės vertinimą (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie nedažnus (0,8 %) limfadenopatijos atvejus. Dažniausiai ji būdavo susijusi su odos, kvėpavimo takų arba dantų infekcija ir praeidavo tinkamai gydant antibiotikais. Jei limfadenopatija yra iki pradedant gydyti, ją reikia iširti ir vėliau stebėti. Jei limfadenopatija nepraeina, reikia iširti jos priežastį. Jeigu aiškios limfadenopatijos priežasties nerandama arba pacientas serga ūmine infekcine mononukleoze, svarstytinas Protopic vartojimo nutraukimo tikslingumas. Pacientus, kuriems gydymo metu pasireiškia limfadenopatija, reikia stebėti, siekiant įsitikinti, jog limfadenopatija išnyko.

Sergantieji atopiniu dermatitu turi polinkį odos paviršiniams infekciniams pažeidimams. Ar Protopic tepalas veiksmingas ir saugus gydant atopinį dermatitą, kuris komplikavosi odos infekcija, neištirta. Prieš pradedant gydyti Protopic tepalu, numatomoje vietoje reikia išgydyti odos infekcijos židinius. Dėl gydymo Protopic tepalu padidėja pavojus atsirasti folikulitui ir herpes viruso sukeltai odos infekcijai [*herpes simplex* dermatitui (*eczema herpeticum*), paprastajai pūslelinei (*herpes*

*simplex*), į vėjaraupius panašiam Kaposi bėrimui] (žr. 4.8 skyrių). Esant šiems pažeidimams, reikia įvertinti Protopic tepalo vartojimo naudą ir galimą pavojų.

2 val. iki Protopic tepalo ir 2 val. paskui negalima tepti tos pačios vietos minkštinimo priemonėmis. Kitų vietinio veikimo preparatų vartojimas kartu netirtas. Sisteminio veikimo steroidų ar imunosupresantų vartojimo kartu patirties nėra.

Reikia stengtis, kad tepalo nepatektų į akis, ant gleivinės. Jei vis tik netyčia vaisto pateko į šias vietas, reikia tepalą atidžiai nuvalyti ir (arba) nuplauti vandeniu.

Ar patepus Protopic tepalu galima tą vietą uždengti, su pacientais neištirta. Dengiamųjų tvarsčių naudoti nepatariama.

Kaip ir vartojant kitus vietoje veikiančius vaistus, tepalu patepus ligos židinį, reikia nusiplauti rankas, išskyrus tuos atvejus, kai gydomas būtent rankos.

Takrolimuzas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse: nors vartojant lokaliai, vaistinio preparato koncentracija kraujyje yra maža, tepalą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 5.2 skyrių).

#### Ispėjimas dėl pagalbinių medžiagų

Protopic tepale yra pagalbinių medžiagų butilhidroksitoluenu (E321), kuris gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formaliai vietinė vaistų sąveika su takrolimuzo tepalu netirta.

Takrolimuzas žmogaus odoje nemetabolizuojamas, ir tai rodo, kad odoje sąveikos, turinčios įtakos takrolimuzo metabolizmui, galimybės nėra.

Sisteminėje kraujotakoje takrolimuzas metabolizuojamas kepenyse veikiant citochromui P450 3A4 (CYP3A4). Vartojant takrolimuzo tepalą lokaliai, jo sisteminė koncentracija būna maža (< 1,0 ng/ml) ir mažai tikėtina, kad ji kinta, jei kartu vartojamos medžiagos, slopinančios CYP3A4. Tačiau tokios sąveikos atmesti negalima ir todėl, gydant pacientus, kurių liga išplitusi arba kuriems yra eritrodermija, kartu skirti CYP3A4 slopinančius vaistus (pvz., eritromiciną, itrakonazolą, ketokonazolą ir diltiazemą) reikia atsargiai.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimas su baltymo konjugato vakcina nuo infekcijų, kurias sukelia *Neisseria meningitidis* C serogrupė, atliktas 2–11 metų amžiaus vaikams. Poveikio tiesioginiam atsakui į vakcinaciją, imuninės atminties susidarymui arba humoraliniam ir ląstelių sąlygojamam imunitetui nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie takrolimuzo tepalo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai po sisteminio vaisto vartojimo (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Protopic tepalo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

#### Žindymas

Duomenys, sukaupti žmonių stebėjimo metu, rodo, kad skiriant takrolimuzą sisteminiam gydymui, jo patenka į motinos pieną. Nors klinikiniais tyrimais nustatyta, kad, skiriant vartoti takrolimuzo tepalą, į

sistemine kraujotaka jo patenka nedaug, gydymo Protopic tepalu laikotarpiu kūdikio žindyti nepatariama.

#### Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Protopic tepalas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad apie 50 % pacientų vartojimo vietoje kyla odos dirginimo reakcija. Nestiprus ar vidutinio stiprumo deginimo pojūtis, niežulys pasitaiko labai dažnai ir paprastai išnyksta praėjus vienai savaitei nuo gydymosi pradžios. Eritema buvo dažna nepageidaujama odos dirginimo reakcija. Pateptoje vietoje dažnai taip pat buvo juntama šiluma, skausmas, parestезija, atsirado bėrimas. Dažnai buvo netoleruojamas alkoholis (pavartojus alkoholio parausdavo veidas, atsiradavo odos sudirginimas).

Pacientams gali padidėti folikulito, spuogų, *herpes* viruso sukeltos infekcijos pavojus.

Nepageidaujamos reakcijos, kurių atsiradimas gali būti susijęs su vaisto vartojimu, žemiau išvardytos pagal organų sistemų klases. Jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas ( $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos		Lokali odos infekcija, nepriklausomai nuo specifinės etiologijos, be kitų, įskaitant šias: herpinė egzema ( <i>eczema herpeticum</i> ), folikulitas, paprastoji pūslelinė ( <i>herpes simplex</i> ), <i>herpes</i> viruso infekcija, į vėjaraupius panašus Kaposi bėrimas*		<i>Herpes</i> viruso sukelta akies infekcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Alkoholio netoleravimas (pavartojus alkoholio, parausta veidas, sudirginama oda)		
Nervų sistemos sutrikimai		Parestезija ir dizesteziја (hiperesteziја, deginimo pojūtis)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys	Spuogai*	Rožinė* <i>Lentigo</i> *
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Deginimo pojūtis vartojimo vietoje,	Šilumos pojūtis vartojimo vietoje, eritema vartojimo vietoje,		Edema vartojimo vietoje*

	niežulys vartojimo vietoje	skausmas vartojimo vietoje, dirginimas vartojimo vietoje, parestezija vartojimo vietoje, bėrimas vartojimo vietoje		
Tyrimai				Padidėjusi vaistinio preparato koncentracija* (žr. 4.4 skyrių)

\*Nepageidaujama reakcija pastebėta po vaistinio preparato patekimo į rinką.

#### Palaikomasis gydymas

Klinikinio tyrimo, kurio metu buvo skiriamas palaikomasis gydymas (du kartus per savaitę), duomenimis, vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems ir vaikams pasireiškė tokių toliau nurodytų nepageidaujamų reiškinių, kurie buvo dažnesni nei kontrolinės grupės asmenims: vartojimo vietos impetiga (7,7 % vaikų) ir vartojimo vietos infekcija (6,4 % vaikų ir 6,3 % suaugusiųjų).

#### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašus į nustatytą suaugusiesiems.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Kai vaistas vartojamas vietiniam gydymui, perdozavimas nelauktinas.

Jei vaisto nuryjama, reikia taikyti bendras palaikomąsias priemones. Tai apima gyvybės funkcijų kontrolę ir ligojimo stebėjimą. Dėl vaisto sudedamųjų medžiagų pobūdžio nepatariama sukelti vėmimo ar plauti skrandžio.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – medžiagos nuo dermatito, išskyrus kortikosteroidus, ATC kodas – D11AH01

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Takrolimuzo veikimo mechanizmas gydant atopinį dermatitą nėra galutinai išaiškintas. Žemiau pateikiami stebėjimai, kurių klinikinė reikšmė sergant atopiniu dermatitu nėra aiški.

Susijungęs su specifiniu ląstelės citoplazmos imunofilinu (FKBP 12), takrolimuzas slopina nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimą T limfocituose, tuo būdu sulaikydamas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ir kitų citokinų kaip GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  transkripciją bei sintezę.

Iš normalios žmogaus odos išskirtose Langerhanso ląstelėse *in vitro* takrolimuzas mažina T limfocitų stimuliaciją. Taip pat nustatyta, kad takrolimuzas slopina uždegimo mediatorių atsipalaidavimą odos tukliosiose ląstelėse, bazofiluose ir eozinofiluose.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzo tepalas slopina į žmogaus atopinį dermatitą panašaus eksperimentinio arba savaiminio dermatito metu vykstančią uždegimo reakciją. Gyvūnams takrolimuzo tepalas nesumažina odos slauksnio, nesukėlė odos atrofijos.

Pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, odos pažeidimų pagerėjimas gydant takrolimuzo tepalu buvo susijęs su Fc receptorių ekspresijos Langerhanso ląstelėse ir jų hiperstimuliacijos T limfocitams sumažėjimu. Takrolimuzo tepalas neturi įtakos žmogaus kolageno sintezei.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Protopic veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų I–III fazėse gydant takrolimuzo tepalu daugiau kaip 18 500 pacientų. Pateikiami šešių didžiausių tyrimų duomenys.

Šešių mėnesių trukmės daugiacentrio dvigubai aklo, randomizuoto tyrimo metu 0,1 % takrolimuzo tepalo buvo skiriama du kartus per parą suaugusiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, lyginta su lokaliai vartojamais kortikosteroidais (0,1 % hidrokortizono butirato tepalu liemeniui ir galūnėms, 1 % hidrokortizono acetato tepalu veidui ir kaklui). Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo trečiąjį mėnesį nustatytas atsako dažnis. Pastarasis apibūdinamas kaip procentas pacientų, kurių mEASI (modifikuotas egzemos pažeisto ploto ir jos sunkumo rodiklis) pagerėjo bent 60 % (lyginant nustatytą iki gydymo ir trečią gydymo mėnesį). Atsako dažnis ligoniu grupėje, kurie buvo gydyti 0,1 % takrolimuzo tepalu, buvo gerokai didesnis (71,6 %), palyginus su ligoniais, gydytais kortikosteroidais (50,8 %;  $p < 0,001$ ; 1 lentelė). Atsako dažnis po 6 gydymo mėnesių buvo panašus į rezultatus po 3 mėnesių.

#### **1 lentelė: Veiksmingumas po 3 mėnesių**

	Gydymas vietiniais kortikosteroidais <sup>§</sup> (N=485)	Takrolimuzas 0,1 % (N=487)
Atsako dažnis $\geq 60$ % mEASI pagerėjimas (pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§§</sup>	50,8 %	71,6 %
Pagerėjimas $\geq 90$ % pagal gydytojo bendrą vertinimą	28,5 %	47,7 %

§ Vietinis gydymas kortikosteroidais: 0,1 % hidrokortizono butirato tepalu liemeniui ir galūnėms, 1 % hidrokortizono acetato tepalu veidui ir kaklui

§§ Didesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Nepageidaujamų reiškinių dažnis ir forma abiejose pacientų grupėse buvo panašūs. Deginantis pojūtis, *herpes simplex* infekcija, alkoholio netoleravimas (veido paraudimas ar padidėjęs odos jautrumas pavartojus alkoholio), odos peršėjimas, padidėjęs jautrumas, spuogai, grybelių sukeltas odos uždegimas dažniau pasitaikė pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje. Gydymo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Antrojo klinikinio tyrimo metu 2–15 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, du kartus per parą tris savaites buvo skiriamas gydymas 0,03 % takrolimuzo, 0,1 % takrolimuzo arba 1 % hidrokortizono acetato tepalu. Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo ploto po mEASI kreive (AUC) vidurkis gydymo laikotarpiu (skaičiuojant procentais nuo buvusio iki gydymo). Šio daugiacentrio, dvigubai aklo, randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis, 0,03 % ir 0,1 % takrolimuzo tepalas buvo reikšmingai veiksmingesnis ( $p < 0,001$  abiemis vaisto formoms), palyginti su 1 % hidrokortizono acetato tepalu (2 lentelė).

#### **2 lentelė: Veiksmingumas po 3 savaičių**

	Hidrokortizono acetatas 1 % (N=185)	Takrolimuzas 0,03 % (N=189)	Takrolimuzas 0,1 % (N=186)
mEASI mediana, skaičiuojant procentais nuo pradinio AUC	64,0 %	44,8 %	39,8 %



(pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§</sup>			
Pagerėjimas $\geq 90$ % pagal gydytojo bendrą vertinimą	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Mažesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Vietinio odos deginimo pojūčio dažnis buvo didesnis pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje, palyginus su gydytais hidrokortizonu. Gydomo laikotarpiu niežulys sumažėjo pacientams, gydytiems takrolimuzu, bet nepakito gydytų hidrokortizonu pacientų grupėje. Gydomo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Trečiojo daugiacentrio, dvigubai aklo, randomizuoto tyrimo tikslas buvo įvertinti 0,03 % takrolimuzo tepalo, kai jis buvo vartojamas vieną ar du kartus per parą, veiksmingumą ir saugumą, palyginus su du kartus per parą skiriamu 1 % hidrokortizono acetato tepalu vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu. Gydytas truko iki 3 savaičių.

### 3 lentelė: Veiksmingumas po 3 savaičių

	Hidrokortizono acetatas 1 % Vartotas 2 kartus per parą (N=207)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas vieną kartą per parą (N=207)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas 2 kartus per parą (N=210)
mEASI sumažėjimo procentais mediana (pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§</sup>	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Pagerėjimas $\geq 90$ % pagal gydytojo bendrą vertinimą	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Didesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo procentinis mEASI sumažėjimas (lyginant jį iki gydymo ir gydymo pabaigoje). Statistiškai reikšmingas ryškesnis pagerėjimas nustatytas tuomet, kai kartą ar du kartus per parą buvo vartojamas 0,03 % takrolimuzo tepalas, palyginus su tais atvejais, kai du kartus per parą buvo vartojamas hidrokortizono acetato tepalas ( $p < 0,001$  abiemis). 0,03 % takrolimuzo tepalo vartojimas du kartus per parą buvo veiksmingesnis nei vieną kartą per parą (3 lentelė). Vietinio odos deginimo pojūčio dažnis buvo didesnis pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje, palyginus su gydytais hidrokortizonu. Gydomo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Ketvirtojo atviro, ilgalaikio saugumo tyrimo metu apie 800 pacientų (vyresnių nei 2 metų) buvo gydyti 0,1 % takrolimuzo tepalu nuolat arba su pertraukomis iki 4 metų trukmės; 300 pacientų buvo gydyti mažiausiai trejus metus, 79 pacientai – mažiausiai 42 mėnesius. Remiantis EASI rodiklio ir pažeisto kūno paviršiaus ploto pokyčiais (palyginus su buvusiais iki gydymo), atopinio dermatito eiga pagerėjo, nežiūrint amžiaus, visu vėlesniu laikotarpiu. Be to, viso klinikinio tyrimo metu vaisto veiksmingumas nesumažėjo. Nepriklausomai nuo pacientų amžiaus, bendrasis nepageidaujamų reiškinių dažnis viso tyrimo metu turėjo tendenciją mažėti. Trys dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai buvo į gripą panaši būklė (peršalimas, persišaldymas, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir kt.), niežulys ir odos deginimo pojūtis. Šio ilgalaikio tyrimo metu jokių iki tol tiek trumpesnių gydymo kursų, tiek ankstesnių tyrimų metu neužregistruotų nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

Dviejų III fazės daugiacentrių panašaus dizaino klinikinių tyrimų metu buvo tirtas palaikomojo gydymo takrolimuzo tepalu veiksmingumas ir saugumas, gydant nuo lengvo iki sunkaus laipsnio atopiniu dermatitu sergančius 524 pacientus. Viename iš šių tyrimų dalyvavo suaugusieji pacientai ( $\geq 16$  metų), o kitame – pediatriiniai pacientai (2-15 metų). Abiejų tyrimų metu pacientams, kurių liga buvo aktyvi, pradėtas atviras gydymo etapas, kurio metu jie pažeistas odos sritis tepė takrolimuzo tepalu du kartus per parą daugiausia 6 savaites, kol buvo pasiektas pagerėjimas iki iš anksto pasirinkto

rezultato (Bendrojo tyrėjų įvertinimo skalės, angl. Investigator's Global Assessment – IGA, įvertinimas  $\leq 2$  balai, t. y. odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liga tapo lengvo laipsnio). Vėliau pacientams pradėtas dvigubai aklas ligos kontroliavimo laikotarpis (LKL), kuris truko iki 12 mėnesių. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes: vieniems kartą per parą dvi dienas per savaitę pirmadieniais ir ketvirtadieniais buvo skiriamas takrolimuzo tepalas (0,1 % suaugusiesiems; 0,03 % vaikams), o kitai grupei – tepalo pagrindo pagalbinės medžiagos. Jei liga paūmėdavo, pacientai buvo pradėdami gydyti takrolimuzo tepalu du kartus per parą daugiausia 6 savaites, kol IGA skalės rezultatas vėl tapdavo  $\leq 2$  balai.

Abiejų tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo ligos paūmėjimų, dėl kurių reikėjo „esminių gydymųjų intervencijų“ LKL laikotarpiu, skaičius; ligos paūmėjimu buvo laikoma būklė, pirmąją paūmėjimo dieną įvertinta 3–5 balais IGA skalėje (t. y. vidutinio sunkumo, sunki ir labai sunki liga), ir kai reikėjo gydyti ilgiau kaip 7 dienas. Apibendrinus nuo lengvo iki sunkaus laipsnio atopiniu dermatitu sirgusių pacientų populiacijos duomenis, abiejų klinikinių tyrimų rezultatai rodo reikšmingą du kartus per savaitę skiriamo gydymo takrolimuzo tepalu naudą 12 mėnesių laikotarpiu, atsižvelgiant į pirminę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis. Analizuojant tik tą populiacijos dalį, kurią sudarė vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sirgę pacientai, minėti skirtumai išliko statistiškai patikimi (žr. 4 lentelę). Šių tyrimų metu jokių iki tol neužregistruotų nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

**4 lentelė: Veiksmingumas (vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sirgusių pacientų populiacijoje)**

	Suaugusieji, $\geq 16$ metų		Vaikai, 2-15 metų	
	Takrolimuzas 0,1 % Vartotas du kartus per savaitę (N=80)	Tepalo pagrindas Vartotas du kartus per savaitę (N=73)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas du kartus per savaitę (N=78)	Tepalo pagrindas Vartotas du kartus per savaitę (N=75)
LP, dėl kurių reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, skaičiaus mediana, pakoregavus pagal rizikos laiką (pacientų, kuriems nepasireiškė LP, dėl kurių reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, dalis%)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Laiko iki pirmojo LP, dėl kurio reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, pasireiškimo mediana	142 dienos	15 dienų	217 dienų	36 dienos
LP skaičiaus mediana, pakoregavus pagal rizikos laiką (pacientų, kuriems nepasireiškė jokių LP, dalis%)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Laiko iki pirmojo LP pasireiškimo mediana	123 dienos	14 dienų	146 dienos	17 dienų
LP gydymo trukmės dienomis vidurkis (Standartinis nuokrypis)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

LP: ligos paūmėjimas;

$p < 0,001$  takrolimuzo tepalo 0,1 % (suaugusiesiems) ir 0,03 % (vaikams) naudai, atsižvelgiant į pirminę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis

Buvo atliktas septynių mėnesių trukmės, dvigubai aklo, randomizuoto lygiagrečių grupių vaikų (2–11 metų amžiaus), sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, tyrimas. Vienoje

atšakoje pacientai vartojo Protopic 0,03 % tepalą (n=121) du kartus per parą 3 savaites ir po to kartą per parą, kol ligos požymiai visiškai išnyko. Lyginamojo preparato atšakoje pacientai vartojo 1 % hidrokortizono acetato tepalą (HA) galvai bei kaklui ir 0,1 % hidrokortizono butirato tepalą liemeniui bei galūnėms (n=111) du kartus per parą 2 savaites, po to HA du kartus per parą visoms pažeistoms sritims. Per šį laikotarpį visiems pacientams ir kontroliniams tiriamiesiems (n=44) buvo atlikta pirminė imunizacija ir pakartotinai suleista proteino konjugato vakcina nuo C serogrupės *Neisseria meningitidis*.

Pagrindinis tyrimo veiksmingumo rodiklis buvo atsako į vakcinaciją dažnis, apibūdinamas kaip procentas pacientų, kurių baktericidinių antikūnų serume (BAS) titras 5 savaitės apsilankymo metu buvo  $\geq 8$ . Atsako dažnio analizė 5 savaitę parodė gydymo grupių (hidrokortizono 98,3 %, takrolimuzo tepalo 95,4 %; 7–11 metų: 100 % abiejose atšakose) ekvivalentiškumą. Rezultatai kontrolinėje grupėje buvo panašūs.

Pirminis atsakas į vakcinaciją nepakito.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad, vartojant vietiniam gydymui, takrolimuzo koncentracija sisteminėje kraujotakoje yra nedidelė ir kai įmanoma ją nustatyti – trumpalaikė.

### Absorbcija

Tyrimais su sveikais asmenimis nustatyta, kad po vietinio takrolimuzo tepalo vienkartinio ar kartotinio pavartojimo jo į sisteminę kraujotaką nepatenka arba patenka mažai.

Tikslinės mažiausios geriamojo takrolimuzo koncentracijos slopinti imuninei sistemai pacientams po transplantacijos yra 5–20 ng/ml. Daugumos sergančiųjų atopiniu dermatitu (tiek vaikų, tiek suaugusiųjų), vieną ar kelis kartus gydytų takrolimuzo tepalu (0,03–0,1 %), vaikų, nuo 5 mėnesių amžiaus, gydytų takrolimuzo tepalu (0,03 %), kraujyje vaistinio preparato koncentracija buvo  $< 1,0$  ng/ml. Jei ir pasitaikė didesnės nei 1,0 ng/ml koncentracijos, jos buvo trumpalaikės. Sisteminis poveikis didėjo, kai buvo gydomas didesnis odos plotas. Tačiau ligai rimstant, takrolimuzo rezorbcijos apimtis ir greitis mažėjo. Kai gydomas vidutiniškai 50 % kūno paviršiaus plotas, tiek vaikams, tiek suaugusiesiems Protopic tepalo sudėtyje esančio takrolimuzo sisteminis poveikis (t. y., AUC) yra apytikriai 30 kartų mažesnis negu tas, kuris nustatomas gydant imuninę sistemą slopinančiomis geriamosiomis dozėmis pacientus po inkstų ar kepenų transplantacijos. Mažiausia takrolimuzo koncentracija kraujyje, kuri sukelia sisteminį poveikį, nenustatyta.

Takrolimuzo sisteminio kaupimosi požymių pacientams (tiek vaikams, tiek suaugusiesiems), gydytiems ilgą laiką (iki vienerių metų), nenustatyta.

### Pasiskirstymas

Kadangi takrolimuzo tepalo sisteminis poveikis menkas, didelis takrolimuzo junginasis su kraujo plazmos baltymais ( $> 98,8$  %) klinikiniu požiūriu nereikšmingas.

Vartojant takrolimuzo tepalą vietiniam gydymui, takrolimuzas patenka išskirtinai į odą, jo difuzija į sisteminę kraujotaką minimali.

### Biotransformacija

Takrolimuzo metabolizmo žmogaus odoje nenustatyta. Patekęs į sisteminę kraujotaką, takrolimuzas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse veikiant CYP3A4.

### Eliminacija

Nustatyta, kad sušvirkšto į veną, takrolimuzo klirensas yra mažas. Vidutinis viso kūno klirensas apytikriai yra 2,25 l/val. Sisteminėje kraujotakoje esančio takrolimuzo išsiskyrimas metabolizuojant kepenyse gali sumažėti asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat asmenims, kurie kartu gydomi CYP3A4 slopinančiais vaistais.

Kai vaistas vietiniam gydymui vartojamas kartotinai, vidutinis takrolimuzo pusinės eliminacijos periodas suaugusiesiems yra 75 val., vaikams – 65 val.

### Vaikų populiacija

Takrolimuzo farmakokinetika po vietinio vartojimo yra panaši į nustatytą suaugusiesiems: sisteminė ekspozicija buvo minimali, sisteminio kaupimosi požymių nenustatyta (žr. pirmiau).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Kartotinių dozių toksiškumas ir vietinė tolerancija

Kai takrolimuzo tepalo ar tepalo sudedamųjų medžiagų buvo kartotinai lokaliai vartojama žiurkėms, triušiams ir mažosioms kiaulėms, atsirado neryškių odos pakitimų – paraudimų, patinimų ir mazgelių. Ilgalaikis vietinis takrolimuzo vartojimas žiurkėms sukėlė sisteminį toksinį poveikį, kuris reiškėsi inkstų, kasos, akių ir nervų sistemos pakitimais. Šie pokyčiai susiję su ryškiu sisteminiu poveikiu graužikams, kuris atsiranda dėl didelės takrolimuzo rezorbcijos per odą. Kai didelės koncentracijos (3 %) tepalu buvo tepamos mažosios kiaulės, sisteminis poveikis patelėms reiškėsi tik lėtesniu kūno svorio didėjimu. Triušiai pasirodė besą labai jautrūs į veną leidžiamam takrolimuzui; pastebėtas laikino pobūdžio kardiotoksinis poveikis.

#### Mutageniškumas

*In vitro* ir *in vivo* tyrimais takrolimuzo genotoksinio poveikio nenustatyta.

#### Kancerogeniškumas

Sisteminiais kancerogeniškumo tyrimais su pelėmis (18 mėnesių) ir žiurkėmis (24 mėnesių) takrolimuzo kancerogeninio poveikio nenustatyta.

Kai 24 mėnesių trukmės kancerogeninio poveikio pelių odai tyrimas buvo atliekamas vartojant 0,1 % tepalą, odos navikų nepastebėta. Tuo pačiu tyrimu nustatytas padidėjęs limfomos dažnis, susijęs su sisteminiu vaisto poveikiu.

Atliekant fotokancerogeniškumo tyrimą, beplaukės albinosės pelės buvo ilgai tepamos takrolimuzo tepalu ir švitinamos ultravioletiniais spinduliais. Takrolimuzo tepalu gydytoms pelėms statistiškai reikšmingai greičiau atsirado odos navikų (žvyninių ląstelių karcinoma), padidėjo jų skaičius. Šis poveikis pasireiškė vartojant didesnių koncentracijų tepalą (0,3 % ir 1 %). Reikšmė žmonėms šiuo metu nėra žinoma. Neaišku, ar tai susiję su takrolimuzo sisteminiu slopinamuoju poveikiu imuninei sistemai, ar dėl vietinio poveikio. Rizika žmonėms negali būti visiškai atmetama, nes vietinio imuninio slopinimo galimybė ilgai vartojant takrolimuzo tepalą yra nežinoma.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui nustatytas žiurkėms ir triušiams, bet tik tuomet, kai vaisto dozė sukėlė toksinį poveikį vaikingai patelei. Kai didelės takrolimuzo dozės buvo vartojamos po oda žiurkių patinams, nustatyta susilpnėjusi spermatozoidų funkcija.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Minkštasis baltas parafinas  
Skystasis parafinas  
Propileno karbonatas  
Baltasis vaškas  
Kietasis parafinas  
Butilhidroksitoluenas (E321)  
Visų racematų *alfa*-tokoferolis

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Laminuota tūbelė, kurios vidinis paviršius padengtas mažo tankio polietilenu, su balto polipropileno užsukamuoju dangteliu.

Pakuotės dydis: 10 g, 30 g ir 60 g.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2002 m. vasario 28 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2006 m. lapkričio 20 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,1 % tepalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Protopic 0,1 % tepalo grame yra 1,0 mg takrolimuzo monohidrato (*tacrolimusum monohydricum*) (0,1 %).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas  
Butilhidroksitoluenas (E321) 15 mikrogramų/g tepalo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tepalas

Baltos arba gelsvos spalvos tepalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Protopic 0,1 % tepalas skirtas vartoti suaugusiesiems ir paaugliams (16 metų bei vyresniems).

#### Ligos paūmėjimų gydymas

*Suaugusieji ir paaugliai (16 metų bei vyresni)*

Suaugusiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadaeda arba tokio gydymo ligonis netoleruoja, gydyti.

#### Palaikomasis gydymas

Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, gydymas, siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimų ir pailginti laikotarpį tarp paūmėjimų, kai pacientai patiria labai dažnus ligos paūmėjimus (t. y. jie pasireiškia 4 kartus per metus ar dažniau) ir kai buvo stebėtas atsakas į pradinį daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Protopic turi pradėti gydytojai, patyrę diagnozuojant ir gydant atopinį dermatitą.

Protopic yra dvejopo stiprumo: Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas.

#### Dozavimas

#### Ligos paūmėjimų gydymas

Protopic gali būti skiriamas trumpalaikiam ar ilgalaikiam protarpiniam gydymui. Gydymas neturi būti ilgalaikis ir nepertraukiamas.

Gydymą Protopic reikia pradėti pasirodžius pirmiesiems ligos požymiams ir simptomams. Visas pažeistas odos sritis reikia tepti Protopic tepalu tol, kol pažeidimas išnyksta, beveik išnyksta arba lieka nežymus. Vėliau reikia nuspręsti, ar pacientui tikslingas palaikomasis gydymas (žr. toliau). Pastebėjus pirmus ligos simptomų pasikartojimo požymius (paūmėjimus), gydymą reikia vėl atnaujinti.

#### *Suaugusiesiems ir paaugliams (16 metų bei vyresniems)*

Gydymą reikia pradėti Protopic 0,1 % tepalu ir tepti juo du kartus per parą tol, kol išnyks ligos požymiai. Jei ligos simptomai kartojasi, reikia vėl du kartus per parą vartoti Protopic 0,1 % tepalą. Jei ligos požymiai leidžia, reikia mėginti vaistą vartoti rečiau arba vartoti silpnesnį Protopic 0,03 % tepalą.

Paprastai būklė pagerėja per vieną savaitę nuo gydymo pradžios. Jei po dviejų gydymo savaičių ligos eiga nepagerėja, reikėtų iš naujo įvertinti tolesnio gydymo pasirinkimą.

#### *Senyviems žmonėms*

Specifinių senyvų žmonių tyrimų neatlikta. Tačiau turimi klinikinės vaisto vartojimo patirties šioje pacientų populiacijoje duomenys rodo, kad jiems dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikams nuo 2 iki 16 metų reikia vartoti tik Protopic 0,03 % tepalą. Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

#### Palaikomasis gydymas

Pacientams, kuriems stebėtas atsakas į daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus), galima skirti palaikomąjį gydymą.

#### *Suaugusieji ir paaugliai (16 metų bei vyresni)*

Suaugę pacientai (16 metų bei vyresni) turi vartoti Protopic 0,1 % tepalą. Protopic tepalu reikia tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį), siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimo. Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką.

Kadangi ilgesnio kaip 12 mėnesių palaikomojo gydymo saugumo duomenų nėra, po 12 mėnesių gydytojas turėtų iš naujo įvertinti paciento būklę ir nuspręsti, ar tikslinga tęsti palaikomąjį gydymą.

Jei pasireiškia ligos paūmėjimo požymių, reikia atnaujinti gydymą tepant du kartus per parą (žr. pirmiau esantį skyrių apie paūmėjimų gydymą).

#### *Senyviems žmonėms*

Specifinių senyvų žmonių tyrimų neatlikta (žr. pirmiau esantį skyrių apie paūmėjimų gydymą).

#### *Vaikų populiacija*

Vaikams nuo 2 iki 16 metų reikia vartoti tik Protopic 0,03 % tepalą. Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

#### Vartojimo metodas

Protopic tepalu pažeista arba dažniausiai pažeidžiama odos vieta tepama plonu sluoksniu. Protopic tepalu galima tepti visas kūno sritis, tarp jų veidą, kaklą, lenkiamuosius paviršius, išskyrus gleivines. Vartojant Protopic tepalą, negalima naudoti dengiamojo tvarsčio, nes šio vartojimo metodo tyrimų neatlikta (žr. 4.4 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, makrolidams apskritai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Vartojant Protopic tepalą, odą turi kuo mažiau veikti saulės spinduliai, negalima degintis ultravioletiniais (UV) spinduliais soliariume, taikyti gydymą UVB ar UVA deriniu su psoralenu

(PUVA) (žr. 5.3 skyrių). Gydytojas turi paaiškinti pacientui tinkamus apsaugojimo nuo saulės būdus – buvimo saulėje laiko trumpinimą, apsauginius saulės kremus ir odos uždengimą tinkamais drabužiais. Protopic tepalo negalima vartoti galimai piktybinio arba ikipiktybinio proceso pažeistose vietose. Bet kokius naujus gydomos vietos pokyčius, skirtingus nuo buvusios egzemos, turi įvertinti gydytojas.

Takrolimuzo tepalo nerekomenduojama vartoti pacientams, turintiems odos barjero defektą – sergantiems Netherton sindromu, lamelarine ichtioze, išplitusia eritrodermija arba odos „transplantatas prieš šeimininką“ liga. Dėl šių odos ligų gali padidėti takrolimuzo sisteminė absorbcija. Vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie padidėjusią takrolimuzo koncentraciją šiomis ligomis sergančių pacientų kraujyje. Protopic negalima vartoti pacientams, kurie serga įgimtu ar įgytu imunodeficitu arba pacientams, kuriems taikomas gydymas, sukeliantis imuniteto slopinimą.

Vartojant Protopic didelių odos plotų pažeidimų ilgalaikiam gydymui, ypač vaikams, būtina imtis atsargumo priemonių (žr. 4.2 skyrių). Būtina nuolat vertinti Protopic vartojančių pacientų, ypač vaikų, organizmo atsaką į gydymą ir tolesnio gydymo poreikį. Vienas iš tokio vertinimo vaikams etapų turi būti laikinas Protopic vartojimo nutraukimas po 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių).

Protopic sudėtyje yra veikliosios medžiagos takrolimuzo – kalcineurino inhibitoriaus. Po organų persodinimo ilgalaikis stiprus imuniteto slopinimas, sukeltas sisteminio veikimo kalcineurino inhibitorių, didina limfomų ir odos piktybinių navikų riziką. Atopiniu dermatitu sergančių pacientų, vartojančių Protopic, reikšmingų sisteminių takrolimuzo koncentracijų neaptikta ir lokalaus imuniteto slopinimo vaidmuo nežinomas.

Remiantis ilgalaikių tyrimų rezultatais ir patirtimi ryšys tarp Protopic tepalo vartojimo ir piktybinių navikų atsiradimo nėra patvirtintas, tačiau negalima daryti jokių galutinių išvadų. Rekomenduojama takrolimuzo tepalą vartoti mažiausio stiprumo ir mažesniu dažniu trupiausiai būtiną laiką, nustatytą pagal gydytojo atliktą klinikinės būklės vertinimą (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie nedažnus (0,8 %) limfadenopatijos atvejus. Dažniausiai ji būdavo susijusi su odos, kvėpavimo takų arba dantų infekcija ir praeidavo tinkamai gydant antibiotikais. Jei limfadenopatija yra iki pradedant gydyti, ją reikia ištirti ir vėliau stebėti. Jei limfadenopatija nepraeina, reikia ištirti jos priežastį. Jeigu aiškios limfadenopatijos priežasties nerandama arba pacientas serga ūmine infekcine mononukleoze, svarstyti Protopic vartojimo nutraukimo tikslingumas. Pacientus, kuriems gydymo metu pasireiškia limfadenopatija, reikia stebėti, siekiant įsitikinti, jog limfadenopatija išnyko.

Sergantieji atopiniu dermatitu turi polinkį odos paviršiniams infekciniams pažeidimams. Ar Protopic tepalas veiksmingas ir saugus gydant atopinį dermatitą, kuris komplikavosi odos infekcija, neištirta. Prieš pradedant gydyti Protopic tepalu, numatomoje vietoje reikia išgydyti odos infekcijos židinius. Dėl gydymo Protopic tepalu padidėja pavojus atsirasti folikulitui ir *herpes* viruso sukeltai odos infekcijai [*herpes simplex* dermatitui (*eczema herpeticum*), paprastajai pūslelinei (*herpes simplex*), į vėjaraupius panašiam Kaposi bėrimui] (žr. 4.8 skyrių). Esant šiems pažeidimams, reikia įvertinti Protopic tepalo vartojimo naudą ir galimą pavojų.

2 val. iki Protopic tepalo ir 2 val. paskui negalima tepti tos pačios vietos minkštinimo priemonėmis. Kitų vietinio veikimo preparatų vartojimas kartu netirtas. Sisteminio veikimo steroidų ar imunosupresantų vartojimo kartu patirties nėra.

Reikia stengtis, kad tepalo nepatektų į akis, ant gleivinės. Jei vis tik netyčia vaisto pateko į šias vietas, reikia tepalą atidžiai nuvalyti ir (arba) nuplauti vandeniu.

Ar patepus Protopic tepalu galima tą vietą uždengti, su pacientais neištirta. Dengiamųjų tvarsčių naudoti nepatariama.

Kaip ir vartojant kitus vietoje veikiančius vaistus, tepalu patepus ligos židinį, reikia nusiplauti rankas, išskyrus tuos atvejus, kai gydomos būtent rankos.



Takrolimuzas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse: nors vartojant lokaliai, vaistinio preparato koncentracija kraujyje yra maža, tepalą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 5.2 skyrių).

#### Ispėjimas dėl pagalbinių medžiagų

Protopic tepale yra pagalbinių medžiagų butilhidroksitoluenu (E321), kuris gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formaliai vietinė vaistų sąveika su takrolimuzo tepalu netirta.

Takrolimuzas žmogaus odoje nemetabolizuojamas, ir tai rodo, kad odoje sąveikos, turinčios įtakos takrolimuzo metabolizmui, galimybės nėra.

Sisteminėje kraujotakoje takrolimuzas metabolizuojamas kepenyse veikiant citochromui P450 3A4 (CYP3A4). Vartojant takrolimuzo tepalą lokaliai, jo sisteminė koncentracija būna maža (< 1,0 ng/ml) ir mažai tikėtina, kad ji kinta, jei kartu vartojamos medžiagos, slopinančios CYP3A4. Tačiau tokios sąveikos atmesti negalima ir todėl, gydant pacientus, kurių liga išplitusi arba kuriems yra eritrodermija, kartu skirti CYP3A4 slopinančius vaistus (pvz., eritromiciną, itrakonazolą, ketokonazolą ir diltiazemą) reikia atsargiai.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimas su baltymo konjugato vakcina nuo infekcijų, kurias sukelia *Neisseria meningitidis* C serogrupė, atliktas 2–11 metų amžiaus vaikams. Poveikio tiesioginiam atsakui į vakcinaciją, imuninės atminties susidarymui arba humoraliniam ir ląstelių sąlygojamam imunitetui nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie takrolimuzo tepalo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai po sisteminio vaisto vartojimo (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Protopic tepalo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

#### Žindymas

Duomenys, sukaupti žmonių stebėjimo metu, rodo, kad skiriant takrolimuzą sisteminiam gydymui, jo patenka į motinos pieną. Nors klinikiniais tyrimais nustatyta, kad, skiriant vartoti takrolimuzo tepalą, į sisteminę kraujotaką jo patenka nedaug, gydymo Protopic tepalu laikotarpiu kūdikio žindyti nepatariama.

#### Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Protopic tepalas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad apie 50 % pacientų vartojimo vietoje kyla odos dirginimo reakcija. Nestiprus ar vidutinio stiprumo deginimo pojūtis, niežulys pasitaiko labai dažnai ir paprastai išnyksta praėjus vienai savaitei nuo gydymosi pradžios. Eritema buvo dažna nepageidaujama odos dirginimo reakcija. Pateptoje vietoje dažnai taip pat buvo juntama šiluma, skausmas, parestезija, atsirado bėrimas. Dažnai buvo netoleruojamas alkoholis (pavartojus alkoholio parausdavo veidas,

atsirasdavo odos sudirginimas).

Pacientams gali padidėti folikulito, spuogų, herpes viruso sukeltos infekcijos pavojus.

Nepageidaujamos reakcijos, kurių atsiradimas gali būti susijęs su vaisto vartojimu, žemiau išvardytos pagal organų sistemų klases. Jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas ( $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos		Lokali odos infekcija, nepriklausomai nuo specifinės etiologijos, be kitų, įskaitant šias: herpinė egzema ( <i>eczema herpeticum</i> ), folikulitas, paprastoji pūslelinė ( <i>herpes simplex</i> ), herpes viruso infekcija, į vėjaraupius panašus Kaposi bėrimas*		Herpes viruso sukelta akies infekcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Alkoholio netoleravimas (pavartojus alkoholio, parausta veidas, sudirginama oda)		
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija ir dizestezija (hiperestezija, deginimo pojūtis)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys	Spuogai*	Rožinė* <i>Lentigo</i> *
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Deginimo pojūtis vartojimo vietoje, niežulys vartojimo vietoje	Šilumos pojūtis vartojimo vietoje, eritema vartojimo vietoje, skausmas vartojimo vietoje, dirginimas vartojimo vietoje, parestezija vartojimo vietoje, bėrimas vartojimo vietoje		Edema vartojimo vietoje*
Tyrimai				Padidėjusi vaistinio preparato koncentracija* (žr. 4.4 skyrių)

\* Nepageidaujama reakcija pastebėta po vaistinio preparato patekimo į rinką.

#### Palaikomasis gydymas

Klinikinio tyrimo, kurio metu buvo skiriamas palaikomasis gydymas (du kartus per savaitę), duomenimis, vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems ir vaikams pasireiškė tokių toliau nurodytų nepageidaujamų reiškinių, kurie buvo dažnesni nei kontrolinės grupės

asmenims: vartojimo vietos impetiga (7,7 % vaikų) ir vartojimo vietos infekcija (6,4 % vaikų ir 6,3 % suaugusiųjų).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Kai vaistas vartojamas vietiniam gydymui, perdozavimas nelauktinas.

Jei vaisto nuryjama, reikia taikyti bendras palaikomojo priemonės. Tai apima gyvybės funkcijų kontrolę ir ligoonio stebėjimą. Dėl vaisto sudedamųjų medžiagų pobūdžio nepatariama sukelti vėmimo ar plauti skrandžio.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – medžiagos nuo dermatito, išskyrus kortikosteroidus, ATC kodas – D11AH01

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Takrolimuzo veikimo mechanizmas gydant atopinį dermatitą nėra galutinai išaiškintas. Žemiau pateikiami stebėjimai, kurių klinikinė reikšmė sergant atopiniu dermatitu nėra aiški.

Susijungęs su specifiniu ląstelės citoplazmos imunofilinu (FKBP 12), takrolimuzas slopina nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimą T limfocituose, tuo būdu sulaikydamas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ir kitų citokininų kaip GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  transkripciją bei sintezę.

Iš normalios žmogaus odos išskirtose Langerhanso ląstelėse *in vitro* takrolimuzas mažina T limfocitų stimuliaciją. Taip pat nustatyta, kad takrolimuzas slopina uždegimo mediatorių atsipalaidavimą odos tukliosiose ląstelėse, bazofiluose ir eozinofiluose.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzo tepalas slopina į žmogaus atopinį dermatitą panašaus eksperimentinio arba savaiminio dermatito metu vykstančią uždegimo reakciją. Gyvūnams takrolimuzo tepalas nesumažina odos sluoksnio, nesukėlė odos atrofijos.

Pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, odos pažeidimų pagerėjimas gydant takrolimuzo tepalu buvo susijęs su Fc receptorių ekspresijos Langerhanso ląstelėse ir jų hiperstimuliacijos T limfocitams sumažėjimu. Takrolimuzo tepalas neturi įtakos žmogaus kolageno sintezei.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Protopic veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų I–III fazėse gydant takrolimuzo tepalu daugiau kaip 18 500 pacientų. Pateikiami šešių didžiausių tyrimų duomenys.

Šešių mėnesių trukmės daugiacentrio dvigubai aklo, randomizuoto tyrimo metu 0,1 % takrolimuzo tepalo buvo skiriama du kartus per parą suaugusiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, lyginta su lokaliai vartojamais kortikosteroidais (0,1 % hidrokortizono butirato tepalu liemeniui ir galūnėms, 1 % hidrokortizono acetato tepalu veidui ir kaklui). Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo trečiąjį mėnesį nustatytas atsako dažnis. Pastarasis apibūdinamas kaip procentas pacientų, kurių mEASI (modifikuotas egzemos pažeisto ploto ir jos sunkumo rodiklis) pagerėjo bent 60 % (lyginant nustatytą iki gydymo ir trečią gydymo mėnesį). Atsako dažnis ligoonių grupėje, kurie buvo gydyti 0,1 % takrolimuzo tepalu, buvo gerokai didesnis (71,6 %), palyginus su ligooniais, gydytais kortikosteroidais (50,8 %;  $p < 0,001$ ; 1 lentelė). Atsako dažnis po 6 gydymo mėnesių buvo panašus į rezultatus po 3 mėnesių.

**1 lentelė: Veiksmingumas po 3 mėnesių**

	Gydymas vietiniais kortikosteroidais <sup>§</sup> (N=485)	Takrolimuzas 0,1 % (N=487)
Atsako dažnis $\geq 60$ % mEASI pagerėjimas (pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§§</sup>	50,8 %	71,6 %
Pagerėjimas $\geq 90$ % pagal gydytojo bendrą vertinimą	28,5 %	47,7 %

§ Vietinis gydymas kortikosteroidais: 0,1 % hidrokortizono butirato tepalu liemeniui ir galūnėms, 1 % hidrokortizono acetato tepalu veidui ir kaklui

§§ Didesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Nepageidaujamų reiškinių dažnis ir forma abiejose pacientų grupėse buvo panašūs. Deginantis pojūtis, *herpes simplex* infekcija, alkoholio netoleravimas (veido paraudimas ar padidėjęs odos jautrumas pavartojus alkoholio), odos peršėjimas, padidėjęs jautrumas, spuogai, grybelių sukeltas odos uždegimas dažniau pasitaikė pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje. Gydymo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Antrojo klinikinio tyrimo metu 2–15 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, du kartus per parą tris savaites buvo skiriamas gydymas 0,03 % takrolimuzo, 0,1 % takrolimuzo arba 1 % hidrokortizono acetato tepalu. Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo ploto po mEASI kreive (AUC) vidurkis gydymo laikotarpiu (skaičiuojant procentais nuo buvusio iki gydymo). Šio daugiacentrio, dvigubai aklo, randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis, 0,03 % ir 0,1 % takrolimuzo tepalas buvo reikšmingai veiksmingesnis ( $p < 0,001$  abiemis vaisto formoms), palyginti su 1 % hidrokortizono acetato tepalu (2 lentelė).

**2 lentelė: Veiksmingumas po 3 savaitių**

	Hidrokortizono acetatas 1 % (N=185)	Takrolimuzas 0,03 % (N=189)	Takrolimuzas 0,1 % (N=186)
mEASI mediana, skaičiuojant procentais nuo pradinio AUC (pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§</sup>	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Pagerėjimas $\geq 90$ % pagal gydytojo bendrą vertinimą	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Mažesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Vietinio odos deginimo pojūčio dažnis buvo didesnis pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje, palyginus su gydytais hidrokortizonu. Gydymo laikotarpiu nežulys sumažėjo pacientams, gydytiems takrolimuzu, bet nepakito gydytų hidrokortizonu pacientų grupėje. Gydymo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Trečiojo daugiacentrio, dvigubai aklo, randomizuoto tyrimo tikslas buvo įvertinti 0,03 % takrolimuzo tepalo, kai jis buvo vartojamas vieną ar du kartus per parą, veiksmingumą ir saugumą, palyginus su du kartus per parą skiriamu 1 % hidrokortizono acetato tepalu vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu. Gydymas truko iki 3 savaitių.

### 3 lentelė: Veiksmingumas po 3 savaičių

	Hidrokortizono acetatas 1 % Vartotas 2 kartus per parą (N=207)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas vieną kartą per parą (N=207)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas 2 kartus per parą (N=210)
mEASI sumažėjimo procentais mediana (pagrindinis veiksmingumo rodiklis) <sup>§</sup>	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Pagerėjimas $\geq$ 90 % pagal gydytojo bendrą vertinimą	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Didesnė vertė = ryškesnis pagerėjimas

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo procentinis mEASI sumažėjimas (lyginant jį iki gydymo ir gydymo pabaigoje). Statistiškai reikšmingas ryškesnis pagerėjimas nustatytas tuomet, kai kartą ar du kartus per parą buvo vartojamas 0,03 % takrolimuzo tepalas, palyginus su tais atvejais, kai du kartus per parą buvo vartojamas hidrokortizono acetato tepalas ( $p < 0,001$  abiemis). 0,03 % takrolimuzo tepalo vartojimas du kartus per parą buvo veiksmingesnis nei vieną kartą per parą (3 lentelė). Vietinio odos deginimo pojūčio dažnis buvo didesnis pacientų, gydytų takrolimuzu, grupėje, palyginus su gydytais hidrokortizonu. Gydymo laikotarpiu abiejose pacientų grupėse reikšmingų laboratorinių rodmenų ar gyvybinių funkcijų pakitimų nenustatyta.

Ketvirtojo atviro, ilgalaikio saugumo tyrimo metu apie 800 pacientų (vyresnių nei 2 metų) buvo gydyti 0,1 % takrolimuzo tepalu nuolat arba su pertraukomis iki 4 metų trukmės; 300 pacientų buvo gydyti mažiausiai trejus metus, 79 pacientai – mažiausiai 42 mėnesius. Remiantis EASI rodiklio ir pažeisto kūno paviršiaus ploto pokyčiais (palyginus su buvusiais iki gydymo), atopinio dermatito eiga pagerėjo, nežiūrint amžiaus, visu vėlesniu laikotarpiu. Be to, viso klinikinio tyrimo metu vaisto veiksmingumas nesumažėjo. Nepriklausomai nuo pacientų amžiaus, bendrasis nepageidaujamų reiškinių dažnis viso tyrimo metu turėjo tendenciją mažėti. Trys dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai buvo į gripą panaši būklė (peršalimas, persišaldymas, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir kt.), niežulys ir odos deginimo pojūtis. Šio ilgalaikio tyrimo metu jokių iki tol tiek trumpesnių gydymo kursų, tiek ankstesnių tyrimų metu neužregistruotų nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

Dviejų III fazės daugiacentrių panašaus dizaino klinikinių tyrimų metu buvo tirtas palaikomojo gydymo takrolimuzo tepalu veiksmingumas ir saugumas, gydant nuo lengvo iki sunkaus laipsnio atopiniu dermatitu sergančius 524 pacientus. Viename iš šių tyrimų dalyvavo suaugusieji pacientai ( $\geq 16$  metų), o kitame – pediatriiniai pacientai (2-15 metų). Abiejų tyrimų metu pacientams, kurių liga buvo aktyvi, pradėtas atviras gydymo etapas, kurio metu jie pažeistas odos sritis tepė takrolimuzo tepalu du kartus per parą daugiausia 6 savaites, kol buvo pasiektas pagerėjimas iki iš anksto pasirinkto rezultato (Bendrojo tyrėjų įvertinimo skalės, angl. Investigator's Global Assessment – IGA, įvertinimas  $\leq 2$  balai, t. y. odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liga tapo lengvo laipsnio). Vėliau pacientams pradėtas dvigubai aklas ligos kontroliavimo laikotarpis (LKL), kuris truko iki 12 mėnesių. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes: vieniems kartą per parą dvi dienas per savaitę pirmadieniais ir ketvirtadieniais buvo skiriamas takrolimuzo tepalas (0,1 % suaugusiesiems; 0,03 % vaikams), o kitai grupei – tepalo pagrindo pagalbinės medžiagos. Jei liga paūmėdavo, pacientai buvo pradėdami gydyti takrolimuzo tepalu du kartus per parą daugiausia 6 savaites, kol IGA skalės rezultatas vėl tapdavo  $\leq 2$  balai.

Abiejų tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo ligos paūmėjimų, dėl kurių reikėjo „esminių gydomųjų intervencijų“ LKL laikotarpiu, skaičius; ligos paūmėjimu buvo laikoma būklė, pirmąją paūmėjimo dieną įvertinta 3–5 balais IGA skalėje (t. y. vidutinio sunkumo, sunki ir labai sunki liga), ir kai reikėjo gydyti ilgiau kaip 7 dienas. Apibendrinus nuo lengvo iki sunkaus laipsnio atopiniu dermatitu sirgusių pacientų populiacijos duomenis, abiejų klinikinių tyrimų rezultatai rodo reikšmingą du kartus per savaitę skiriamo gydymo takrolimuzo tepalu naudą 12 mėnesių laikotarpiu, atsižvelgiant į pirminę ir svarbiausias antrines vertinamas baigtis. Analizuojant tik tą populiacijos dalį, kurią sudarė vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sirgę pacientai, minėti skirtumai išliko

statistiškai patikimi (žr. 4 lentelę). Šių tyrimų metu jokių iki tol neužregistruotų nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

**4 lentelė: Veiksmingumas (vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sirgusių pacientų populiacijoje)**

	Suaugusieji, $\geq 16$ metų		Vaikai, 2-15 metų	
	Takrolimuzas 0,1 % Vartotas du kartus per savaitę (N=80)	Tepalo pagrindas Vartotas du kartus per savaitę (N=73)	Takrolimuzas 0,03 % Vartotas du kartus per savaitę (N=78)	Tepalo pagrindas Vartotas du kartus per savaitę (N=75)
LP, dėl kurių reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, skaičiaus mediana, pakoregavus pagal rizikos laiką (pacientų, kuriems nepasireiškė LP, dėl kurių reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, dalis%)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Laiko iki pirmojo LP, dėl kurio reikėjo esminių gydymųjų intervencijų, pasireiškimo mediana	142 dienos	15 dienų	217 dienų	36 dienos
LP skaičiaus mediana, pakoregavus pagal rizikos laiką (pacientų, kuriems nepasireiškė jokių LP, dalis%)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Laiko iki pirmojo LP pasireiškimo mediana	123 dienos	14 dienų	146 dienos	17 dienų
LP gydymo trukmės dienomis vidurkis (Standartinis nuokrypis)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

LP: ligos paūmėjimas;

$p < 0,001$  takrolimuzo tepalo 0,1 % (suaugusiesiems) ir 0,03 % (vaikams) naudai, atsižvelgiant į pirminę ir svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis

Buvo atliktas septynių mėnesių trukmės, dvigubai aklo, randomizuoto lygiagrečių grupių vaikų (2–11 metų amžiaus), sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, tyrimas. Vienoje atšakoje pacientai vartojo Protopic 0,03 % tepalą (n=121) du kartus per parą 3 savaites ir po to kartą per parą, kol ligos požymiai visiškai išnyko. Lyginamojo preparato atšakoje pacientai vartojo 1 % hidrokortizono acetato tepalą (HA) galvai bei kaklui ir 0,1 % hidrokortizono butirato tepalą liemeniui bei galūnėms (n=111) du kartus per parą 2 savaites, po to HA du kartus per parą visoms pažeistoms sritims. Per šį laikotarpį visiems pacientams ir kontroliniams tiriamiesiems (n=44) buvo atlikta pirminė imunizacija ir pakartotinai suleista proteino konjugato vakcina nuo C serogrupės *Neisseria meningitidis*.

Pagrindinis tyrimo veiksmingumo rodiklis buvo atsako į vakcinaciją dažnis, apibūdinamas kaip procentas pacientų, kurių baktericidinių antikūnų serume (BAS) titras 5 savaitės apsilankymo metu buvo  $\geq 8$ . Atsako dažnio analizė 5 savaitę parodė gydymo grupių (hidrokortizono 98,3 %, takrolimuzo tepalo 95,4 %; 7–11 metų: 100 % abiejose atšakose) ekvivalentiškumą. Rezultatai kontrolinėje grupėje buvo panašūs.

Pirminis atsakas į vakcinaciją nepakito.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad, vartojant vietiniam gydymui, takrolimuzo koncentracija sisteminėje kraujotakoje yra nedidelė ir kai įmanoma ją nustatyti – trumpalaikė.

### Absorbcija

Tyrimais su sveikais asmenimis nustatyta, kad po vietinio takrolimuzo tepalo vienkartinio ar kartotinio pavartojimo jo į sisteminę kraujotaką nepatenka arba patenka mažai.

Tikslinės mažiausios geriamojo takrolimuzo koncentracijos slopinti imuninei sistemai pacientams po transplantacijos yra 5–20 ng/ml. Daugumos sergančiųjų atopiniu dermatitu (tiek vaikų, tiek suaugusiųjų), vieną ar kelis kartus gydytų takrolimuzo tepalu (0,03–0,1 %), vaikų, nuo 5 mėnesių amžiaus, gydytų takrolimuzo tepalu (0,03 %), kraujyje vaistinio preparato koncentracija buvo < 1,0 ng/ml. Jei ir pasitaikė didesnės nei 1,0 ng/ml koncentracijos, jos buvo trumpalaikės. Sisteminis poveikis didėjo, kai buvo gydomas didesnis odos plotas. Tačiau ligai rimstant, takrolimuzo rezorbcijos apimtis ir greitis mažėjo. Kai gydomas vidutiniškai 50 % kūno paviršiaus plotas, tiek vaikams, tiek suaugusiesiems Protopic tepalo sudėtyje esančio takrolimuzo sisteminis poveikis (t. y., AUC) yra apytikriai 30 kartų mažesnis negu tas, kuris nustatomas gydant imuninę sistemą slopinančiomis geriamosiomis dozėmis pacientus po inkstų ar kepenų transplantacijos. Mažiausia takrolimuzo koncentracija kraujyje, kuri sukelia sisteminį poveikį, nenustatyta.

Takrolimuzo sisteminio kaupimosi požymių pacientams (tiek vaikams, tiek suaugusiesiems), gydytiems ilgą laiką (iki vienerių metų), nenustatyta.

### Pasiskirstymas

Kadangi takrolimuzo tepalo sisteminis poveikis menkas, didelis takrolimuzo jungimasis su kraujo plazmos baltymais (> 98,8 %) klinikiškai nereikšmingas.

Vartojant takrolimuzo tepalą vietiniam gydymui, takrolimuzas patenka išskirtinai į odą, jo difuzija į sisteminę kraujotaką minimali.

### Biotransformacija

Takrolimuzo metabolizmo žmogaus odoje nenustatyta. Patekęs į sisteminę kraujotaką, takrolimuzas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse veikiant CYP3A4.

### Eliminacija

Nustatyta, kad sušvirkšto į veną, takrolimuzo klirensas yra mažas. Vidutinis viso kūno klirensas apytikriai yra 2,25 l/val. Sisteminėje kraujotakoje esančio takrolimuzo išsiskyrimas metabolizuojant kepenyse gali sumažėti asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat asmenims, kurie kartu gydomi CYP3A4 slopinančiais vaistais.

Kai vaistas vietiniam gydymui vartojamas kartotinai, vidutinis takrolimuzo pusinės eliminacijos periodas suaugusiesiems yra 75 val., vaikams – 65 val.

### *Vaikų populiacija*

Takrolimuzo farmakokinetika po vietinio vartojimo yra panaši į nustatytą suaugusiesiems: sisteminė ekspozicija buvo minimali, sisteminio kaupimosi požymių nenustatyta (žr. pirmiau).

## 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

### Kartotinių dozių toksiškumas ir vietinė tolerancija

Kai takrolimuzo tepalo ar tepalo sudedamųjų medžiagų buvo kartotinai lokaliai vartojama žiurkėms, triušiams ir mažosioms kiaulėms, atsirado neryškių odos pakitimų – paraudimų, patinimų ir mazgelių. Ilgalaikis vietinis takrolimuzo vartojimas žiurkėms sukėlė sisteminį toksinį poveikį, kuris reiškėsi inkstų, kasos, akių ir nervų sistemos pakitimais. Šie pokyčiai susiję su ryškiu sisteminiu poveikiu graužikams, kuris atsiranda dėl didelės takrolimuzo rezorbcijos per odą. Kai didelės koncentracijos (3 %) tepalu buvo tepamos mažosios kiaulės, sisteminis poveikis patelėms reikėsi tik lėtesniu kūno svorio didėjimu. Triušiai pasirodė besą labai jautrūs į veną leidžiamam takrolimuzui; pastebėtas laikino pobūdžio kardiotoksinis poveikis.

## Mutageniškumas

*In vitro* ir *in vivo* tyrimais takrolimuzo genotoksinio poveikio nenustatyta.

## Kancerogeniškumas

Sisteminiais kancerogeniškumo tyrimais su pelėmis (18 mėnesių) ir žiurkėmis (24 mėnesių) takrolimuzo kancerogeninio poveikio nenustatyta.

Kai 24 mėnesių trukmės kancerogeninio poveikio pelių odai tyrimas buvo atliekamas vartojant 0,1 % tepalą, odos navikų nepastebėta. Tuo pačiu tyrimu nustatytas padidėjęs limfomos dažnis, susijęs su sisteminiu vaisto poveikiu.

Atliekant fotokancerogeniškumo tyrimą, beplaukės albinosės pelės buvo ilgai tepamos takrolimuzo tepalu ir švitinamos ultravioletiniais spinduliais. Takrolimuzo tepalu gydytoms pelėms statistiškai reikšmingai greičiau atsirado odos navikų (žvyninių ląstelių karcinoma), padidėjo jų skaičius. Šis poveikis pasireiškė vartojant didesnių koncentracijų tepalą (0,3 % ir 1 %). Reikšmė žmonėms šiuo metu nėra žinoma. Neaišku, ar tai susiję su takrolimuzo sisteminiu slopinamuoju poveikiu imuninei sistemai, ar dėl vietinio poveikio. Rizika žmonėms negali būti visiškai atmetama, nes vietinio imuninio slopinimo galimybė ilgai vartojant takrolimuzo tepalą yra nežinoma.

## Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui nustatytas žiurkėms ir triušiams, bet tik tuomet, kai vaisto dozė sukėlė toksinį poveikį vaikingai patelei. Kai didelės takrolimuzo dozės buvo vartojamos po oda žiurkių patinams, nustatyta susilpnėjusi spermatozoidų funkcija.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Minkštasis baltas parafinas  
Skystasis parafinas  
Propileno karbonatas  
Baltasis vaškas  
Kietasis parafinas  
Butilhidroksitoluenas (E321)  
Visų racematų *alfa*-tokoferolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Laminuota tūbelė, kurios vidinis paviršius padengtas mažo tankio polietilenu, su balto polipropileno užsukamuoju dangteliu.

Pakuotės dydis: 10 g, 30 g ir 60 g.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2002 m. vasario 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2006 m. lapkričio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Airija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### PROTOPIC 0,03 % TEPALAS (10 g, 30 g, 60 g DĖŽUTĖ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,03 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename tepalo grame yra 0,3 mg takrolimuzo (monohidrato)

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tepalas

10 g  
30 g  
60 g

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant odos

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Protopic 0,03%

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PROTOPIC 0,03 % TEPALAS (10 g TŪBELĖ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Protopic 0,03 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*  
Vartoti ant odos

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 g

**6. KITA**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

EU/1/02/201/005



## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### PROTOPIC 0,03 % TEPALAS (30 g, 60 g TŪBELĖ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,03 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename tepalo grame yra 0,3 mg takrolimuzo (monohidrato)

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tepalas

30 g  
60 g

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant odos

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### PROTOPIC 0,1 % TEPALAS (10 g, 30 g, 60 g DĖŽUTĖ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,1 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename tepalo grame yra 1,0 mg takrolimuzo (monohidrato)

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tepalas

10 g  
30 g  
60 g

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant odos

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Protopic 0,1%

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PROTOPIC 0,1 % TEPALAS (10 g TŪBELĖ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Protopic 0,1 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*  
Vartoti ant odos

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 g

**6. KITA**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

EU/1/02/201/006

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### PROTOPIC 0,1 % TEPALAS (30 g, 60 g TŪBELĖ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Protopic 0,1 % tepalas  
*tacrolimusum monohydricum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename tepalo grame yra 1,0 mg takrolimuzo (monohidrato)

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tepalas

30 g  
60 g

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant odos

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Protopic 0,03 % tepalas takrolimuzo monohidratas (*tacrolimusum monohydricum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Protopic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Protopic
3. Kaip vartoti Protopic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Protopic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Protopic ir kam jis vartojamas

Protopic veikioji medžiaga takrolimuzo monohidratas turi imunomoduliacinį poveikį.

Protopic 0,03 % tepalas vartojamas apysunkiam arba sunkiam atopiniam dermatitui (egzema) gydyti suaugusiesiems, kurie netoleruoja arba yra jautrūs įprastiniam gydymui lokaliai vartojamais kortikosteroidais, bei vaikams (dvejų metų bei vyresniems), kuriems įprastinis gydymas lokaliai vartojamais kortikosteroidais yra neveiksmingas.

Jei vidutinio sunkumo ar sunkus atopinis dermatitas po daugiausia 6 savaičių trukmės paūmėjusios ligos gydymo išnyko arba beveik išnyko, ir jei Jūs patiriate dažnus ligos paūmėjimus (t. y. jie pasireiškia 4 kartus per metus ar dažniau), Protopic 0,03 % tepalo vartojant du kartus per savaitę galima išvengti ligos atsinaujinimo ir pailginti laikotarpį tarp paūmėjimų.

Sergant atopiniu dermatitu, dėl padidėjusios odos imuninės reakcijos prasideda odos uždegimas (odą niežti, ji parausta, sausėja). Protopic atitaiso nenormaliai pakitusį imuninį atsaką, slopina odos uždegimą ir niežulį.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Protopic

##### Protopic vartoti negalima

- Jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba makrolidų grupės antibiotikams (pvz., azitromicinui, klaritromicinui, eritromicinui).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Protopic:

- jeigu Jums nustatytas **kepenų nepakankamumas**;
- jeigu turite **piktybinių odos navikų** (auglių) arba Jūsų **imuninė sistema** dėl bet kokios priežasties yra **susilpnėjusi**;
- jeigu Jums nustatyta **įgimta odos liga, kuriai būdinga sutrikusi apsauginė odos funkcija**, pvz.: Netherton'o sindromas, lamelininė ichtiozė (plačių odos plotų lupimasis dėl viršutinio

odos sluoksnio sustorėjimo) arba sergate **išplitusia eritrodermija** (visa oda dėl uždegimo parausta, pasidengia žvynais);

- jeigu Jums nustatyta odos liga „transplantatas prieš šeimininką“ (imuninė odos reakcija, kuri dažnai pasireiškia pacientams, kuriems buvo persodinti kaulų čiulpai);
- jeigu prieš pradėdant gydymą Jūs **limfmazgiai padidėję**. Jei vartojant Protopic pabrinksta limfmazgiai, pasitarkite su gydytoju;
- jeigu yra **užkrėstų odos pažeidimų**. Jų negalima tepti tepalu;
- jeigu pastebėjote bet kokį Jūsų **odos išvaizdos pakeitimą**.
- Remiantis ilgalaikių tyrimų rezultatais ir patirtimi ryšys tarp Protopic tepalo vartojimo ir piktybinių navikų atsiradimo nėra patvirtintas, tačiau negalima daryti jokių galutinių išvadų.
- Venkite ilgalaikio saulės spindulių ar dirbtinės saulės šviesos poveikio odai, pvz., soliariume. Jeigu patepę Protopic būnate lauke, naudokite nuo saulės apsaugančią priemonę ir dėvėkite laisvus drabužius, apsaugančius odą nuo saulės. Dėl kitų apsaugos nuo saulės priemonių pasitarkite su gydytoju. Jeigu Jums paskirtas gydymas šviesa, tai pasakykite gydytojui, kad vartojate Protopic, kadangi tuo pačiu metu vartoti Protopic ir gydytis šviesa nerekomenduojama.
- Jeigu gydytojas patarė vartoti Protopic 2 kartus per savaitę, kad išnyktų atopinio dermatito sukelti pokyčiai, tai jis turės tikrinti Jūsų sveikatos būklę kas 12 mėn., net jeigu ligos eiga tinkamai kontroliuojama. Po 12 mėn. vaikų palaikomąjį gydymą reikia laikinai nutraukti ir įvertinti poreikį jį tęsti toliau.
- Rekomenduojama Protopic tepalą vartoti mažiausio galimo stiprumo, kiek įmanoma rečiau ir kaip galima trumpesnę reikalingą laiką. Šis sprendimas turi būti pagrįstas gydytojo atliktu vertinimu, kaip egzema reaguoja į Protopic tepalą.

### Vaikams

- Protopic tepalas **nepatvirtintas vartoti vaikams, jaunesniems nei 2 metų amžiaus**. Todėl jis neturi būti vartojamas šioje amžiaus grupėje. Prašome pasikonsultuoti su savo gydytoju.
- Gydymo Protopic poveikis besivystančiai vaikų, ypač mažų, imuninei sistemai neiširtas.

### Kiti vaistai, kosmetika ir Protopic

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant Protopic galima teptis kitais kremis arba losjonais, bet ne anksčiau kaip praėjus dviem valandoms po Protopic vartojimo.

Apie Protopic vartojimą tuo pat metu su kitais vaistais odai gydyti arba geriamaisiais kortikosteroidais (pvz., kortizonu) bei vaistais, kurie veikia imuninę sistemą, tyrimų neatlikta.

### Protopic vartojimas su alkoholiu

Jei vartojant Protopic išgeriama alkoholio, veide ar kitose kūno vietose gali priplūsti daugiau kraujo, šios vietos gali parausti, atsirasti karščio pojūtis.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### Protopic sudėtyje yra butilhidroksitolueno (E321)

Protopic sudėtyje yra butilhidroksitolueno (E321), kuris gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.

## 3. Kaip vartoti Protopic

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Pažeistas kūno vietas tepkite plonu Protopic tepalo sluoksniu.
- Šiuo Protopic tepalu galima tepti daugelį kūno vietų, įskaitant veidą, kaklą, alkūnių ir kelių lenkiamuosius paviršius.
- Saugokitės, kad tepalo nepatektų į nosies, burnos vidų arba į akis. Jei tepalo pateko ant kurio nors išvardyto paviršiaus, jį reikia atidžiai nušluostyti ir (arba) nuplauti vandeniu.
- Patepto odos paviršiaus negalima dengti paprastu ar spaudžiamuoju tvarsčiu.
- Po Protopic vartojimo švariai nusiplaukite rankas, jei šis tepalas nevirtojamas ir joms gydyti.
- Prieš tepdami Protopic odą po vonios arba nusimaudę duše, įsitikinkite, kad oda visiškai nusausinta.

### **Vaikai (2 metų bei vyresni)**

Vartokite Protopic 0,03 % tepalą du kartus per parą iš ryto ir vakare tris savaites. Vėliau tepalu reikėtų tepti pažeistas odos vietas vieną kartą per parą tol, kol egzema visiškai išnyks.

### **Suaugusieji (16 metų bei vyresni)**

Suaugusiesiems pacientams (16 metų bei vyresniems) gydyti vartojamas dvejopo stiprumo Protopic tepalas (Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas). Kuris jų geriausiai tinka Jums, nuspręš gydytojas.

Dažniausiai gydyti pradama vartojant Protopic 0,1 % tepalą du kartus per parą iš ryto ir vakare tol, kol egzemos požymiai išnyksta. Atsižvelgiant į tai, kaip egzemos požymiai keičiasi gydymo metu, gydytojas nuspręš, ar reikia tepalą vartoti rečiau, ar skirti silpniau veikiančio Protopic 0,03 % tepalą.

Kiekvieną egzemos pažeistą odos plotą reikia gydyti tol, kol ligos požymiai išnyksta. Dažniausiai būklė pagerėja jau pirmąją gydymosi savaitę. Jei po dviejų vaisto vartojimo savaičių būklė nepagerėja, pasitarkite su gydytoju dėl kitų gydymo galimybių.

Jūsų gydytojas galėjo Jums nurodyti Protopic tepalą vartoti du kartus per savaitę, kai atopinio dermatito sukeltas odos pažeidimas išnyks arba beveik išnyks (Protopic 0,03 % tepalas skiriamas vaikams, o Protopic 0,1 % tepalas – suaugusiesiems). Protopic tepalu reikėtų tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį). Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką. Jei ligos požymiai atsinaujina, Protopic vėl reikia vartoti du kartus per parą, kaip nurodyta anksčiau, ir kreiptis į gydytoją, kad peržiūrėtų Jums skiriamą gydymą.

### **Jei atsitiktinai nurijote tepalo**

Jei atsitiktinai nurijote tepalo, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nesistenkite sukelti vėmimo.

### **Pamiršus pavartoti Protopic**

Jei pamiršote pasitepti tepalu nustatytu laiku, padarykite tai, kai tik atsiminsite, o toliau vartokite vaistą nustatyta tvarka.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- deginimo pojūtis ir niežulys.

Šie požymiai yra lengvi arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai per pirmąją Protopic vartojimo savaitę išnyksta.

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas;
- karščio pojūtis;

- skausmas;
- padidėjęs odos jautrumas (ypač karščiui ir šalčiui);
- odos išplonėjimas;
- bėrimas;
- lokali odos infekcinė liga, nepriklausomai nuo ją sukėlusios priežasties, įskaitant (bet ne vien tik) plaukų maišelių uždegimą arba užkrėtimą, paprastąją pūslelinę, išplitusią paprastąją pūslelinę;
- veido paraudimas arba odos sudirginimas po alkoholio gėrimo.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- spuogai.

Vaikams ir suaugusiesiems tepalą vartojant du kartus per savaitę, pasireiškė vartojimo vietos infekcijų vaikams ir suaugusiesiems. Vaikams nustatyta impetiga, paviršinė bakterinė odos infekcija, dėl kurios ant odos paprastai atsiranda pūslelių arba žaizdelių.

Po vaisto patekimo į rinką taip pat gauta pranešimų apie raudonuosius spuogus (veido paraudimą), į rožinę panašų odos uždegimą, šlakus (plokščios rudos dėmės odoje), pabrinkimą vartojimo vietoje ir *herpes* viruso sukeltą akies infekciją.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Protopic**

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir tūbelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Protopic sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzo monohidratas.  
Viename Protopic 0,03 % tepalo grame yra 0,3 mg takrolimuzo (monohidrato).
- Pagalbinės medžiagos yra minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

### **Protopic išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Protopic yra baltas arba gelsvas tepalas. Jis tiekiamas 10, 30 arba 60 gramų tūbelėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės. Protopic tepalas būna dvejopo stiprumo (Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas).

### **Registruotojas**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

**Gamintojas**

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Airija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Protopic 0,1 % tepalas

takrolimuzo monohidratas (*tacrolimusum monohydricum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Protopic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Protopic
3. Kaip vartoti Protopic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Protopic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Protopic ir kam jis vartojamas

Protopic veiklioji medžiaga takrolimuzo monohidratas turi imunomoduliacinį poveikį.

Protopic 0,1 % tepalas vartojamas apysunkiam arba sunkiam atopiniam dermatitui (egzema) gydyti suaugusiesiems, kurie netoleruoja arba yra jautrūs įprastiniam gydymui lokaliai vartojamais kortikosteroidais.

Jei vidutinio sunkumo ar sunkus atopinis dermatitas po daugiausia 6 savaičių trukmės paūmėjusios ligos gydymo išnyko arba beveik išnyko, ir jei Jūs patiriate dažnus ligos paūmėjimus (t. y. jie pasireiškia 4 kartus per metus ar dažniau), Protopic 0,1 % tepalo vartojant du kartus per savaitę galima išvengti ligos atsinaujinimo ir pailginti laikotarpį tarp paūmėjimų.

Sergant atopiniu dermatitu, dėl padidėjusios odos imuninės reakcijos prasideda odos uždegimas (oda niežti, ji parausta, sausėja). Protopic atitaiso nenormaliai pakitusį imuninį atsaką, slopina odos uždegimą ir niežulį.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Protopic

##### Protopic vartoti negalima

- Jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba makrolidų grupės antibiotikams (pvz., azitromicinui, klaritromicinui, eritromicinui).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Protopic:

- jeigu Jums nustatytas **kepenų nepakankamumas**;
- jeigu turite **piktybinių odos navikų** (auglių) arba Jūsų **imuninė sistema** dėl bet kokios priežasties yra **susilpnėjusi**;
- jeigu Jums nustatyta **įgimta odos liga, kuriai būdinga sutrikusi apsauginė odos funkcija**, pvz.: Netherton'o sindromas, lamelininė ichtiozė (plačių odos plotų lupimasis dėl viršutinio odos sluoksnio sustorėjimo) arba sergate **išplitusia eritrodermija** (visa oda dėl uždegimo parausta, pasidengia žvynais);

- jeigu Jums nustatyta odos liga „transplantatas prieš šeiminingą“ (imuninė odos reakcija, kuri dažnai pasireiškia pacientams, kuriems buvo persodinti kaulų čiulpai);
- jeigu prieš pradėdant gydymą Jūs **limfmazgiai padidėję**. Jei vartojant Protopic pabrinksta limfmazgiai, pasitarkite su gydytoju;
- jeigu yra **užkrėstų odos pažeidimų**. Jų negalima tepti tepalu;
- jeigu pastebėjote bet kokį Jūsų **odos išvaizdos pakeitimą**.
- Remiantis ilgalaikių tyrimų rezultatais ir patirtimi ryšys tarp Protopic tepalo vartojimo ir piktybinių navikų atsiradimo nėra patvirtintas, tačiau negalima daryti jokių galutinių išvadų.
- Venkite ilgalaikio saulės spindulių ar dirbtinės saulės šviesos poveikio odai, pvz., soliariume. Jeigu patepę Protopic būnate lauke, naudokite nuo saulės apsaugančią priemonę ir dėvėkite laisvus drabužius, apsaugančius odą nuo saulės. Dėl kitų apsaugos nuo saulės priemonių pasitarkite su gydytoju. Jeigu Jums paskirtas gydymas šviesa, tai pasakykite gydytojui, kad vartojate Protopic, kadangi tuo pačiu metu vartoti Protopic ir gydytis šviesa nerekomenduojama.
- Jeigu gydytojas patarė vartoti Protopic 2 kartus per savaitę, kad išnyktų atopinio dermatito sukelti pokyčiai, tai jis turės tikrinti Jūsų sveikatos būklę kas 12 mėn., net jeigu ligos eiga tinkamai kontroliuojama. Po 12 mėn. vaikų palaikomąjį gydymą reikia laikinai nutraukti ir įvertinti poreikį jį tęsti toliau.
- Rekomenduojama Protopic tepalą vartoti mažiausio galimo stiprumo, kiek įmanoma rečiau ir kaip galima trumpesnę reikalingą laiką. Šis sprendimas turi būti pagrįstas gydytojo atliktu vertinimu, kaip egzema reaguoja į Protopic tepalą.

#### Vaikams

- Protopic 0,1 % tepalas **nepatvirtintas vartoti vaikams, jaunesniems nei 16 metų amžiaus**. Todėl jis neturi būti vartojamas šioje amžiaus grupėje. Prašome pasikonsultuoti su savo gydytoju.
- Gydymo Protopic poveikis besivystančiai vaikų, ypač mažų, imuninei sistemai neištirtas.

#### Kiti vaistai, kosmetika ir Protopic

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant Protopic galima teptis kitais kremais arba losjonais, bet ne anksčiau kaip praėjus dviem valandoms po Protopic vartojimo.

Apie Protopic vartojimą tuo pat metu su kitais vaistais odai gydyti arba geriamaisiais kortikosteroidais (pvz., kortizonu) bei vaistais, kurie veikia imuninę sistemą, tyrimų neatlikta.

#### Protopic vartojimas su alkoholiu

Jei vartojant Protopic išgeriama alkoholio, veide ar kitose kūno vietose gali priplūsti daugiau kraujo, šios vietos gali parausti, atsirasti karščio pojūtis.

#### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### Protopic sudėtyje yra butilhidroksitolueno (E321)

Protopic sudėtyje yra butilhidroksitolueno (E321), kuris gali sukelti vietinių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.

### 3. Kaip vartoti Protopic

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Pažeistas kūno vietas tepkite plonu Protopic tepalo sluoksniu.



- Šiuo Protopic tepalu galima tepti daugelį kūno vietų, įskaitant veidą, kaklą, alkūnių ir kelių lenkiamuosius paviršius.
- Saugokitės, kad tepalo nepatektų į nosies, burnos vidų arba į akis. Jei tepalo pateko ant kurio nors išvardyto paviršiaus, jį reikia atidžiai nušluostyti ir (arba) nuplauti vandeniu.
- Patepto odos paviršiaus negalima dengti paprastu ar spaudžiamuoju tvarsčiu.
- Po Protopic vartojimo švariai nusiplaukite rankas, jei šis tepalas nevartojamas ir joms gydyti.
- Prieš tepdami Protopic odą po vonios arba nusimaudę duše, įsitikinkite, kad oda visiškai nusausinta.

### **Suaugusieji (16 metų bei vyresni)**

Suaugusiesiems pacientams (16 metų bei vyresniems) gydyti vartojamas dvejojpo stiprumo Protopic tepalas (Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas). Kuris jų geriausiai tinka Jums, nuspręš gydytojas.

Dažniausiai gydyti pradama vartojant Protopic 0,1 % tepalą du kartus per parą iš ryto ir vakare tol, kol egzemos požymiai išnyksta. Atsižvelgiant į tai, kaip egzemos požymiai keičiasi gydymo metu, gydytojas nuspręš, ar reikia tepalą vartoti rečiau, ar skirti silpniau veikiančio Protopic 0,03 % tepalą.

Kiekvieną egzemos pažeistą odos plotą reikia gydyti tol, kol ligos požymiai išnyksta. Dažniausiai būklė pagerėja jau pirmąją gydymosi savaitę. Jei po dviejų vaisto vartojimo savaičių būklė nepagerėja, pasitarkite su gydytoju dėl kitų gydymo galimybių.

Jūsų gydytojas galėjo Jums nurodyti Protopic 0,1 % tepalą vartoti du kartus per savaitę, kai atopinio dermatito sukeltas odos pažeidimas išnyks arba beveik išnyks. Protopic 0,1 % tepalu reikėtų tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį). Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką. Jei ligos požymiai atsinaujina, Protopic vėl reikia vartoti du kartus per parą, kaip nurodyta anksčiau, ir kreiptis į gydytoją, kad peržiūrėtų Jums skiriamą gydymą.

### **Jei atsitiktinai nurijote tepalo**

Jei atsitiktinai nurijote tepalo, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nesistenkite sukelti vėmimo.

### **Pamiršus pavartoti Protopic**

Jei pamiršote pasitepti tepalu nustatytu laiku, padarykite tai, kai tik atsiminsite, o toliau vartokite vaistą nustatyta tvarka.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- deginimo pojūtis ir niežulys.

Šie požymiai yra lengvi arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai per pirmąją Protopic vartojimo savaitę išnyksta.

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas;
- karščio pojūtis;
- skausmas;
- padidėjęs odos jautrumas (ypač karščiui ir šalčiui);
- odos išplonėjimas;
- bėrimas;

- lokali odos infekcinė liga, nepriklausomai nuo ją sukėlusios priežasties, įskaitant (bet ne vien tik) plaukų maišelių uždegimą arba užkrėtimą, paprastąją pūslelinę, išplitusią paprastąją pūslelinę;
- veido paraudimas arba odos sudirginimas po alkoholio gėrimo.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- spuogai.

Suaugusiesiems tepalą vartojant du kartus per savaitę, pasireiškė vartojimo vietos infekcijų suaugusiesiems.

Po vaisto patekimo į rinką taip pat gauta pranešimų apie raudonuosius spuogus (veido paraudimą), į rožinę panašų odos uždegimą, šlakus (plokščios rudos dėmės odoje), pabrinkimą vartojimo vietoje ir herpes viruso sukeltą akies infekciją.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Protopic**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir tūbelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Protopic sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzo monohidratas.  
Viename Protopic 0,1 % tepalo gramme yra 1,0 mg takrolimuzo (monohidrato).
- Pagalbinės medžiagos yra minkštasis baltas parafinas, skystasis parafinas, propileno karbonatas, baltasis vaškas, kietasis parafinas, butilhidroksitoluenas (E321), visų racematų *alfa*-tokoferolis.

### **Protopic išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Protopic yra baltas arba gelsvas tepalas. Jis tiekiamas 10, 30 arba 60 gramų tūbelėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės. Protopic tepalas būna dvejopo stiprumo (Protopic 0,03 % ir Protopic 0,1 % tepalas).

### **Registruotojas**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danija

### **Gamintojas**

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Airija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.