

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Protopic 0,03% маз

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до бледожълтеникава маз

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Protopic 0,03% маз е предназначен за възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Лечение на пристъпи

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

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

Деца (на 2 и повече години)

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

Поддържащо лечение

Лечение на умерен до тежък атопичен дерматит, за предотвратяване на пристъпи и удължаване на интервалите без пристъп, при пациенти с чести обостряния на заболяването (т.е. проявяващи се 4 или повече пъти годишно), които първоначално са се повлияли от максимум 6-седмично лечение с такролимус маз два пъти дневно (лезиите са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Protopic трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит.

Protopic се предлага в две концентрации, Protopic 0,03% и Protopic 0,1% маз.

Дозировка

Лечение на пристъпи

Protopic може да бъде използван за краткосрочно лечение или за дългосрочно лечение с прекъсвания. Лечението не трябва да бъде непрекъснато в дългосрочен план. Лечението с Protopic трябва да започне при появата на първите признаци и симптоми. Всеки засегнат участък от кожата трябва да бъде лекуван с Protopic, докато лезиите бъдат изчистени, почти изчистени или слабо повлияни. След това пациентите се считат подходящи за

поддържаща терапия (вж. по-долу). При първите признаци на повторна поява на симптомите на заболяването (пристъп), лечението трябва да се възобнови.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

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

В повечето случаи подобрене се наблюдава до една седмица след началото на лечението. Ако няма признаци на подобрене две седмици след началото на лечението, трябва да се обмислят други възможности за лечение.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст. Все пак съществуващите клинични данни при тази популация пациенти не показва необходимост от адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

При деца (на 2 и повече години) трябва да използва по-ниската концентрация - Protopic 0,03% маз. Приложението трябва да започне два пъти дневно в продължение на най-много 3 седмици. След това честотата на приложение трябва да се намали на веднъж дневно до изчистване на лезията (вж. точка 4.4).

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години докато не са налице допълнителни данни.

Поддържащо лечение

Пациенти, които се повлияват в рамките на 6 седмично лечение с такролимус маз, прилаган два пъти дневно (лезии са изчистени, почти изчистени или слабо повлияни), са подходящи за поддържащо лечение.

Възрастни и юноши (на 16 и повече години)

Възрастните пациенти трябва да използват Protopic 0,1% маз.

За да се предотврати развитие на пристъпи, Protopic маз трябва да се прилага веднъж дневно, два пъти в седмицата (напр. в понеделник и четвъртък) върху участите, които обикновено се засягат от атопичен дерматит. Между отделните приложения трябва да има 2-3 дни без лечение с Protopic.

След 12 месеца лечение, лекарят трябва да направи преглед на състоянието на пациента и да вземе решение дали да продължи поддържащата терапия при липса на данни за безопасност за поддържаща терапия над 12 месеца.

Ако признаците на пристъп се появят отново, необходимо е подновяване на лечението двукратно дневно (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани конкретни изпитвания при пациенти в старческа възраст (вж. раздел Лечение на пристъпи по-горе).

Педиатрична популация

При деца (на 2 и повече години) трябва да използва по-ниската концентрация - Protopic 0,03% маз. За да се предотврати развитие на пристъпи, Protopic маз трябва да се прилага веднъж дневно, два пъти в седмицата (напр. в понеделник и четвъртък) върху участите, които обикновено се засягат от атопичен дерматит. Между отделните приложения трябва да има 2 – 3 дни без лечение с Protopic.

Прегледът на състоянието на детето след 12 месеца лечение трябва да включва преустановяване на лечението, за да се оцени необходимостта от продължаване на тази схема и да направи оценка на хода на заболяването.

Protopic маз не трябва да се употребява при деца под 2 години докато не са налице допълнителни данни.

Начин на приложение

Protopic маз се нанася на тънък слой върху засегнатите или обикновено засяганите участъци от кожата. Може да се използва върху всяка част от тялото, включително лицето, шията и местата на сгъвките с изключение на лигавиците. Protopic маз не трябва да се прилага под оклузивна превръзка, тъй като този начин на приложение не е проучен при пациенти (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, макролиди като цяло или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на употребата на Protopic маз излагането на кожата на слънчева светлина трябва да се сведе до минимум, както и трябва да се избягва употребата на ултравиолетова (UV) светлина от солариум, терапия с UVB или UVA в комбинация с псоралени (PUVA) (вж. точка 5.3).

Лекарите трябва да съветват пациентите за подходящите методи за защита от слънцето, като свеждане времето на излагане на слънце до минимум, използване на слънцезащитен продукт и покриване на кожата с подходящо облекло. Protopic маз не трябва да се прилага на лезии, които се смятат за потенциално малигнени или премалигнени.

Развитието на каквото и да е ново изменение в третираната зона, различно от предишната екзема, трябва да бъде прегледано от лекар.

Употребата на такролимус маз не се препоръчва при пациенти с дефекти на кожната бариера като синдром на Netherton, ламеларна ихтиоза, генерализирана еритродермия или кожна реакция при болест "присадка срещу приемател". Тези заболявания могат да увеличат системната абсорбция на такролимус. Не се препоръчва и перорално приложение на такролимус за лечение тези кожни заболявания. При тези заболявания са съобщени постмаркетингови случаи на повишено ниво на такролимус в кръвта.

Трябва да се внимава, ако се прилага Protopic на пациенти с обширно кожно засягане за продължителен период от време, особено при деца (вж. точка 4.2). По време на лечение с Protopic пациентите, главно пациентите в детска възраст, трябва непрекъснато да се оценяват по отношение на отговора на лечението и продължаващата нужда от лечение. След 12-ия месец тази оценка трябва да включва временно спиране на лечението с Protopic при пациентите в детска възраст (вж. точка 4.2).

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

Protopic съдържа активното вещество такролимус, калциневринов инхибитор. При трансплантирани пациенти продължителното системно излагане на интензивна имunosупресия след системно приложение на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск от развитие на лимфоми и кожни злокачествени новообразувания. При пациенти използващи такролимус маз се съобщава за случаи на злокачествени новообразувания, включващи кожни (т.е. кожни Т-клетъчни лимфоми) и други типове лимфома и кожен карцином (вж. точка 4.8). Protopic не трябва да се използва при пациенти с вродена или придобита имунна недостатъчност или при пациенти, които са на терапия, причиняваща имunosупресия.

Не са намерени значими системни нива на такролимус при пациенти с атопичен дерматит третирани с Protopic.

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

Ефектът от лечението с Protopic маз върху развиващата се имунна система на деца под 2 години не е установен (вж. точка 4.1).

Protopic маз не е оценяван по отношение на ефективността и безопасността при лечение на клинично инфекциран атопичен дерматит. Преди да започне лечението с Protopic маз клиничните инфекции на мястото на лечение трябва да са излекувани. Пациентите с атопичен дерматит са предразположени към повърхностни кожни инфекции. Лечението с Protopic може да бъде свързано с увеличен риск от фоликулит и херпес вирусни инфекции (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [фебрилен херпес], варицелиформен обрив на Капоши) (вж. точка 4.8). При наличието на тези инфекции съотношението риск/полза, свързано с употребата на Protopic, трябва да се прецени.

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

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

Употребата на Protopic маз под оклузия не е изпитана при пациенти. Не се препоръчват оклузивни превръзки.

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

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 3A4 (СУР3A4). Системното излагане при кожно приложение на такролимус маз е ниско (<1,0 ng/ml) и не е вероятно да се влияе от едновременната употреба на вещества, известни като инхибитори на СУР3A4. Все пак възможност за взаимодействия не може да се изключи и едновременното системно приложение на известни СУР3A4 инхибитори (напр. еритромицин, интраконазол,

кетоконазол и дилтиазем) при пациенти с широко разпространено и/или еритродермално заболяване трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Проведено е проучване за взаимодействие с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа С при деца на възраст 2-11 години. Не е наблюдаван ефект върху непосредствения отговор към ваксината, генерирането на имунна памет или хуморалния, и клетъчно-медиацията имунитет (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Липсват данни по отношение на фертилитета.

Бременност

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

Protoric маз не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Данните от употреба при хора показват, че след системно приложение такролимус се екскретира в кърмата. Въпреки че клиничните данни показват, че системната експозиция при приложение на такролимус маз е ниска, кърменето по време на лечение с Protoric маз не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Protoric маз не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите реакции във вероятна връзка с лечението са изброени по-долу по системно-органични класове. Честотата се дефинира като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органична класификация	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и		Локална кожна		Херпес-виру

инфестации		инфекция, независимо от специфичната етиология, включително, но неограничаваща се до: екзема херпетикум, фоликулит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, варицелиформен обрив на Капоши*		сна инфекция на очите*
Нарушения на метаболизма и храненето		Непоносимост към алкохол (зачервяване на лицето или кожно дразнене след консумация на алкохолна напитка)		
Нарушения на нервната система		Парестезии и дизестезии (хиперестезия, усещане за парене)		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Пруритус	Акне*	Розацея* Лентиго*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	парене на мястото на приложение, пруритус на мястото на приложение	топлина на мястото на приложение, еритема на мястото на приложение, болка на мястото на приложение, дразнене на мястото на приложение, парестезия на мястото на приложение, обрив на мястото на приложение		Едем на мястото на приложение*
Изследвания				Увеличено ниво на лекарствения продукт* (вж. точка 4.4)

* Нежеланата реакция е съобщена по време на пост-маркетинговото наблюдение

Пост-маркетинг

При пациенти, които използват такролимус маз, са съобщени случаи на злокачествени новообразувания, включително кожен (т.е. кожен Т-клетъчен лимфом) и други типове лимфоми, и кожен карцином (вж. точка 4.4).

Поддържащо лечение

При проучване на поддържащото лечение (два пъти седмично) при възрастни и деца с умерен и тежък атопичен дерматит е наблюдавана по-честа, отколкото при контролната група, проява на следните нежелани събития : импетиго на мястото на приложение (7,7% при деца) и инфекции на мястото на приложение (6,4% при деца и 6,3% при възрастни).

Педиатрична популация

Честота, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при децата са подобни на тези, съобщени при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V*](#)

4.9 Предозиране

Предозиране след приложение върху кожата не е вероятно.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични продукти, АТС код: D11AH01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Protopic са оценени при повече от 18 500 пациенти, лекувани с такролимус маз в клинични изпитвания от фаза I до фаза III. Тук са представени данните от шест големи изпитвания.

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

Таблица 1 Ефективност на 3-ия месец

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

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

§§ По-високи стойности = по-голямо подобрене

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

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

Таблица 2 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-ниски стойности = по-голямо подобрене.

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

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

Таблица 3 Ефективност на 3-та седмица

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

§ по-високи стойности = по-голямо подобрение

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

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

Ефикасността и безопасността на такролимус маз при поддържаща терапия на лек до тежък атопичен дерматит са оценени при 542 пациенти при две подобни по дизайн многоцентрови изпитвания фаза III, едно при възрастни пациенти (≥ 16 години) и едно при педиатрични пациенти (2 – 15 години). И при двете проучвания пациентите с активно заболяване са включени в открит период на проучването (ОПП), през който лезиите са лекували с такролимус маз два пъти дневно, докато подобрението достигне предварително определен скор (Обща оценка на изследователя (*Investigator's Global Assessment*) [ООИ] ≤ 2 , т.е. пълно изчистване, почти пълно изчистване или леко заболяване), за максимум 6 седмици. След това пациентите са включени в двойно-сляп период на контрол на заболяването (ДПК) в продължение на максимум 12 месеца. Пациентите са рандомизирани в две групи, да получават или такролимус маз (0,1% за възрастни; 0,03% за деца) или плацебо веднъж дневно, два пъти в седмицата - в понеделник и четвъртък. При поява на обостряне на заболяването, пациентите са лекувани открито с такролимус маз, два пъти дневно в продължение на максимум 6 седмици, докато ООИ скора отново стане ≤ 2 .

Първичната крайна точка и при двете проучвания е броят на обострянията на заболяването, изискващи "съществена терапевтична интервенция" по време на (ДПК), определяни като обостряне с ООИ от 3 – 5 (т.е. умерно, тежко и много тежко заболяване) на първия ден от появата на пристъпа и изискващи повече от седемдневно лечение. Двете проучвания показват значима полза от лечението с такролимус маз два пъти седмично по отношение на първичната и ключовите вторични крайни точки за период от 12 месеца при сборна популация пациенти с лек до тежък атопичен дерматит. При субанализ на сборна популация пациенти с умерен до

тежък атопичен дерматит, тези разлики остават статистически значими (таблица 4). При тези проучвания не са наблюдавани несъобщени до момента нежелани събития.

Таблица 4 Ефикасност (умерена до тежка субпопулация)

	Възрастни, ≥ 16 години		Деца, 2-15 години	
	Такролимус 0,1% Два пъти седмично (N=80)	Плацебо Два пъти седмично (N=73)	Такролимус 0,03% Два пъти седмично (N=78)	Плацебо Два пъти седмично (N=75)
Медиана на броят ОБ, изискващи съществена интервенция, отнесени към времето на риск (% пациенти без ОБ, изискващи съществена интервенция)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Медиана на времето до първото ОБ, изискващо съществена интервенция	142 дни	15 дни	217 дни	36 дни
Медиана на броят ОБ, отнесени към времето на риск (% пациенти без нито един период на ОБ)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Медиана на времето до първото ОБ	123 дни	14 дни	146 дни	17 дни
Среден процент (СО) на дните за лечение на ОБ	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ОБ: обостряне на болестта

$P < 0,001$ в полза на такролимус маз 0,1% (за възрастни) и 0,03% (за деца) за първичната и ключовите вторични крайни точки.

Проведено е седеммесечно, двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при педиатрични пациенти (2-11 години) с умерена до тежка форма на атопичен дерматит. В едното рамо пациентите получават Protopic 0,03% маз (N=121) два пъти дневно в продължение на 3 седмици и след това веднъж на ден до изчистване. В сравнителното рамо пациентите получават 1% хидрокортизон ацетат маз (НА) за глава и шия и 0,1% хидрокортизон бутират маз за тяло и крайници (N=111) два пъти дневно в продължение на 2 седмици и след това НА два пъти дневно за всички засегнати участъци. През този период всички пациенти и контроли (N=44) получават първична имунизация и реимунизация с протеинова конюгатна ваксина срещу *Neisseria meningitidis* серогрупа C.

Първичната крайна точка на проучването е степента на отговор към ваксината, определен като процент от пациентите с титър на серумни бактерицидни антитела (SBA) ≥ 8 при визита на седмица 5. Анализът на степента на отговор на седмица 5 показва еквивалентност между терапевтичните групи (хидрокортизон 98,3%, такролимус маз 95,4%; 7-11 години: 100% и в двете рамена). Резултатите от контролната група са подобни.

Първичният отговор към ваксината не е засегнат.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Резорбция

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

Разпределение

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

Метаболизъм

Метаболизъм на такролимус в човешката кожа не се установява. Системно наличният такролимус се метаболизира изключително в черния дроб чрез СУР3А4.

Елиминиране

Интравенозно приложението на такролимус е с ниска стойност на клирънс. Средният тотален телесен клирънс е около 2,25 l/h. Чернодробният клирънс на системно наличния такролимус може да се понижи при хора с тежка чернодробна недостатъчност или хора, третирани едновременно с лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на СУР3А4. След повторно локално приложение на тази маз средният полуживот на такролимус е 75 часа за възрастни и 65 часа за деца.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на такролимус след локално приложение е сходна с тази, съобщена при възрастни, с минимална системна експозиция и без данни за кумулиране (вж. по-горе).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение и локална поносимост

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

Мутагенност

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

Карциногенност

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

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

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S

Industriparken 55
2750 Ballerup
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ДД/ММ/ГГГГ}

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