

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protopy 0,03% αλοιφή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1g αλοιφής Protopy 0,03% περιέχει 0,3 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,03%).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή

Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Protopy πρέπει να χορηγείται αρχικά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Η θεραπεία πρέπει να είναι διαλείπουσα και όχι συνεχής.

Η αλοιφή Protopy εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματος. Η αλοιφή Protopy μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος ακόμη και στο πρόσωπο, τον λαιμό και στις πτυχές, εκτός των βλεννογόνων. Η αλοιφή Protopy δεν πρέπει να εφαρμόζεται υπό κλειστή επίδεση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υπόκειται σε θεραπεία με Protopy μέχρι την επίτευξη τέλειας ίασης και μετά η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Κατά κανόνα, βελτίωση παρατηρείται σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Εάν μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας δεν υπάρχουν ενδείξεις βελτίωσης, τότε πρέπει να εξετασθούν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Το Protopy μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βραχείας διάρκειας θεραπεία καθώς και για διαλείπουσα μακράς διάρκειας θεραπεία. Με τα πρώτα σημεία υποτροπής (εξάρσεις) των συμπτωμάτων της νόσου, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίζει.

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, το Protopy δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

### Χρήση σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω)

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με εφαρμογή δύο φορές την ημέρα για διάρκεια έως τρεις εβδομάδες. Μετά η συχνότητα της εφαρμογής πρέπει να μειωθεί σε μία φορά την ημέρα μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Χρήση σε ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω)

Το Protopy διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες, αλοιφή Protopy 0,03% και Protopy 0,1%. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα και να συνεχίζεται μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Εάν η κλινική εικόνα το επιτρέπει, πρέπει να γίνει προσπάθεια για μείωση της συχνότητας της εφαρμογής ή τη χρήση της χαμηλότερης περιεκτικότητας αλοιφής Protopy 0,03%.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία που υπάρχει από τη χρήση στον πληθυσμό αυτό έχει δείξει ότι δεν χρειάζεται καμία ρύθμιση της δόσολογίας.

Επειδή στις κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα έγινε απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν η σταδιακή μείωση της δόσολογίας θα μειώνει το ποσοστό υποτροπής.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις μακρολίδες γενικώς, στην τακρόλιμους ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Protopy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopy στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπό όψιν όταν συνταγογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.1).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopy πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπέρυθρου ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με κωφοράλνεια (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopy δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθεις ή προκακοήθεις.

Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopy. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopy στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopy, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνονται. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopy μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλίου έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopy.

Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήθειες) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Protopy περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή

τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protory δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής τακρόλιμους.

Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με τακρόλιμους) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λέμφωμα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protory και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνάζεται και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protory πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεφαρόγονους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protory υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση.

Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια.

Η τακρόλιμους μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η χρήση της αλοιφής Protory σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Η ασφάλεια της αλοιφής Protory σε ασθενείς με γενικευμένη ερυθροδερμία δεν έχει εξακριβωθεί.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν τα Protory εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν γίνει οι τυπικές για τα τοπικά φάρμακα μελέτες αλληλεπίδρασης με την αλοιφή τακρόλιμους.

Η τακρόλιμους δεν μεταβολίζεται στο ανθρώπινο δέρμα, γεγονός που δείχνει ότι δεν είναι δυνατές διαδερμικές αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της τακρόλιμους.

Η συστηματικά χορηγούμενη τακρόλιμους μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 CYP3A4 (CYP3A4). Από την τοπική εφαρμογή της αλοιφής, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι πολύ μικρή (< 1,0 ng/ml) και είναι απίθανο να επηρεαστεί από ταυτόχρονη χρήση ουσιών γνωστών ως αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων και πρέπει να γίνεται με προσοχή η ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και διλτιαζέμη) σε ασθενείς με διάχυτη και/ή ερυθροδερμική νόσο.

Δεν έχει ερευνηθεί τυχόν αλληλεπίδραση ανάμεσα σε εμβολιασμό και εφαρμογή της αλοιφής Protory. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου αποτυχίας του εμβολιασμού, ο εμβολιασμός πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια ενός μεσοδιαστήματος χωρίς την εφαρμογή θεραπείας με μία περίοδο 14 ημερών ανάμεσα στην τελευταία εφαρμογή Protory και στον εμβολιασμό. Σε

περίπτωση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς, η περίοδος αυτή πρέπει να παραταθεί στις 28 ημέρες ή θα πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση εναλλακτικών εμβολίων.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αλοιφής τακρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η αλοιφή Protory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Μελέτες στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι, μετά από συστηματική χορήγηση, η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μολονότι κλινικά ευρήματα έχουν δείξει ότι από την εφαρμογή της αλοιφής η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, δεν συνιστάται θεραπεία με αλοιφή Protory κατά τον θηλασμό.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η αλοιφή Protory χρησιμοποιείται τοπικά και είναι απίθανο να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίστηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίστηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή.

Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα.

Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) και όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

##### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

|              |  |
|--------------|--|
| Πολύ συχνές: | Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής  |
| Συχνές:      | Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής |

##### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

|         |   |
|---------|---|
| Συχνές: | Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλίος έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi) |
|---------|---|

##### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| Συχνές:     | Θυλακίτιδα, κνησμός |
| Όχι συχνές: | Ακμή                |

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

|         |  |
|---------|--|
| Συχνές: | Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου) |
|---------|--|

### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:  
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή

Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου δερματικού και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία μετά από τοπική χρήση δεν είναι πιθανή.

Εάν καταποθεί λαμβάνονται τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Αυτά περιλαμβάνουν έλεγχο των ζωτικών σημείων και παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης. Λόγω της φύσεως του εκδόχου της αλοιφής, δεν συνιστάται πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά δερματολογικά, κωδικός ATC: D11AX14

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές ενέργειες

Ο μηχανισμός δράσης της τακρόλιμους στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Ενώ έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα, δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών στην ατοπική δερματίτιδα.

Αφού συνδεθεί με μια ειδική κυτοπλασματική ανοσοφιλίνη (FKBP12), η τακρόλιμους, παρουσία ασβεστίου, αναστέλλει στα T κύτταρα τις προείς-σηματοδότες της μεταγωγής, με επακόλουθο την αναστολή της μεταγραφής και σύνθεσης IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών όπως GM-CSF, TNF-α και IFN-γ.

*In vitro*, στα κύτταρα Langerhans που απομονώθηκαν από φυσιολογικό δέρμα ανθρώπου, η τακρόλιμους μείωσε τη διεγερτική δράση στα T κύτταρα. Έχει βρεθεί επίσης ότι η τακρόλιμους αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής από τα δερματικά μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Σε ζώα, σε πρότυπα δερματίτιδας, πειραματικής ή αυτόματης, όμοιας με την ατοπική δερματίτιδα του ανθρώπου, βρέθηκε ότι η αλοιφή τακρόλιμους καταστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση. Η αλοιφή τακρόλιμους δεν μείωσε το πάχος του δέρματος και δεν προκάλεσε ατροφία του δέρματος στα ζώα.

Σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η βελτίωση των βλαβών του δέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλοιφή τακρόλιμους συνοδεύτηκε με μείωση της έκφρασης του Fc υποδοχέως στα κύτταρα Langerhans και μείωση της υπερδιεγερτικής δράσης τους στα T κύτταρα. Στον άνθρωπο, η αλοιφή τακρόλιμους δεν επηρεάζει την σύνθεση κολλαγόνου.

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών σε ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές Φάσεως I έως III, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Protopy σε περισσότερους από 13.500 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους. Εδώ παρουσιάζονται τα στοιχεία από τέσσερις μείζονες κλινικές δοκιμές.

Σε μία διάρκειας έξι μηνών πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% δύο φορές την ημέρα, σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα μέτριας ή βαριάς μορφής και έγινε σύγκριση με τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βουτυρική υδροκορτιζόνη 0,1% στον κορμό και τα άκρα, οξική υδροκορτιζόνη 1% στο πρόσωπο και τον αυχένα). Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός του ποσοστού απάντησης στον μήνα 3, οριζόμενο ως το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον κατά 60% βελτίωση της mEASI (τΕΠΔΒ: τροποποιημένη Εκζεματική Περιοχή και Δείκτης Βαρύτητας) της αρχικής και στον μήνα 3. Το ποσοστό απάντησης στην ομάδα τακρόλιμους 0,1% (71,6%) υπήρξε σημαντικά υψηλότερο από το

ποσοστό στην ομάδα τοπικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (50,8%;  $p < 0,001$ ; Πίνακας 1). Τα ποσοστά απάντησης στον μήνα 6 υπήρξαν συγκριτικά εφάμιλλα με τα αποτελέσματα στον μήνα 3.

Πίνακας 1 Αποτελεσματικότητα στον μήνα 3

|  | Τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή§ (N=485) | Τακρόλιμους 0,1% (N=487) |
|--|--|--------------------------|
| Ποσοστό απάντησης ως προς το $\geq 60\%$ της βελτίωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§§ | 50,8%  | 71,6%                    |
| Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού                            | 28,5%  | 47,7%                    |

§ Σχήμα τοπικών κορτικοστεροειδών = 0,1% βουτυρικής υδροκορτιζόνης στον κορμό και στα άκρα, 1% οξικής υδροκορτιζόνης στο πρόσωπο και στο λαιμό.

§§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα και η φύση των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας. Αίσθημα καύσου, απλός έρπης, μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ευαισθησία του δέρματος μετά από πόση αλκοόλ), δερματική μυρμηγκίαση, υπεραίσθησία, ακμή και μυκητική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα τακρόλιμους. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στη δεύτερη μελέτη, σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 15 ετών, με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής, χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα επί τρεις εβδομάδες αλοιφή τακρόλιμους 0,03%, αλοιφή τακρόλιμους 0,1% ή αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%. Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της mEASI ως ποσοστό της αρχικής αναλογικά στη διάρκεια της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτής της πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η αλοιφή τακρόλιμους 0,03% και 0,1% είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική ( $p < 0,001$  για τις δύο) από την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

|  | Οξική υδροκορτιζόνη 1% (N=185) | Τακρόλιμους 0,03% (N=189) | Τακρόλιμους 0,1% (N=186) |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Μέση mEASI ως Ποσοστό Αρχικής μέσης AUC (Κύριος Σκοπός)§ | 64,0%                          | 44,8%                     | 39,8%                    |
| Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού  | 15,7%                          | 38,5%                     | 48,4%                    |

§ χαμηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα του τοπικού αισθήματος καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Ο κνησμός μειώθηκε με το χρόνο στις ομάδες τακρόλιμους όχι όμως στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη της διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Σκοπός της τρίτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλοιφής τακρόλιμους 0,03%, χρησιμοποιούμενη μια ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%, χρησιμοποιούμενη δύο φορές την ημέρα, σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής. Η θεραπεία διήρκεσε τρεις εβδομάδες.

Πίνακας 3 Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

|   | Οξική υδροκορτιζόνη 1% Δύο φορές την ημέρα (N=207) | Τακρόλιμους 0,03% Μια φορά την ημέρα (N=207) | Τακρόλιμους 0,03% Δύο φορές την ημέρα (N=210) |
|---|--|--|---|
| Μέσο Ποσοστό Μείωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§   | 47,2%  | 70,0%  | 78,7%   |
| Βελτίωση ≥ 90% κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού | 13,6%  | 27,8%  | 36,7%   |

§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Ο κύριος σκοπός ήταν η εκτίμηση του αποτελέσματος που ορίστηκε ως το ποσοστό μείωσης της mEASI από την αρχή μέχρι το τέλος της θεραπείας. Στατιστικά σημαντική καλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε με την αλοιφή τακρόλιμους 0,03% μια και δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης δύο φορές την ημέρα ( $p < 0,001$  για τις δύο). Η θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους 0,03% δύο φορές την ημέρα υπήρξε πιο αποτελεσματική από την εφαρμογή μια φορά την ημέρα (Πίνακας 3). Η συχνότητα τοπικού καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμιά ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στην τέταρτη δοκιμή, σε περίπου 800 ασθενείς (ηλικίας  $\geq 2$  ετών) εφαρμόστηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% διακεκομμένα ή συνεχώς σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή διάρκειας μέχρι και τεσσάρων ετών, όπου 300 ασθενείς έκαναν θεραπεία για τουλάχιστον τρία χρόνια και 79 ασθενείς έκαναν θεραπεία για μία ελάχιστη περίοδο 42 μηνών με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας. Με βάση τις μεταβολές της αρχικής τιμής της EASI και το εμβαδόν της προσβεβλημένης επιφάνειας του σώματος, οι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσίασαν βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας σε όλες τις επόμενες χρονικές στιγμές. Πέρα από αυτά, δεν υπήρξε απώλεια αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Η ολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσίασε τάση μείωσης με την πρόοδο της μελέτης σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι τρεις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γριπώδη συμπτώματα (κρυολόγημα, κοινό κρυολόγημα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κλπ.), κνησμός και αίσθημα καύσου. Σε αυτή τη μακρόχρονη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε μικρότερης διάρκειας και/ή σε προγενέστερες μελέτες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στη γενική κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις της τακρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή είναι χαμηλές και, σε περίπτωση που ανιχνεύονται, είναι παροδικές.

### Απορρόφηση

Δεδομένα από υγιή άτομα δείχνουν ότι είναι ελάχιστη ή δεν υπάρχει συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους μετά από μια ή επαναλαμβανόμενες εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους. Στους περισσότερους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα (ενήλικες και παιδιά) μετά μια ή πολλαπλές εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους (0,03 – 0,1%), και στα βρέφη από 5 μηνών και άνω με αγωγή της αλοιφής tacrolimus (0,03%) βρέθηκαν στο αίμα συγκεντρώσεις  $< 1,0$  ng/ml. Στις περιπτώσεις που βρέθηκαν συγκεντρώσεις στο αίμα  $> 1,0$  ng/ml, αυτές ήταν παροδικές. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται με την αύξηση των υπό θεραπεία περιοχών του δέρματος. Ωστόσο, και η έκταση και ο ρυθμός της τοπικής απορρόφησης της τακρόλιμους μειώνονται καθώς το δέρμα επουλώνεται. Και στους ενήλικες και στα παιδιά με ένα μέσο όρο 50% της επιφάνειας του σώματος υπό θεραπεία, η συστηματική έκθεση (δηλαδή η AUC) της τακρόλιμους από το Protopy είναι κατά προσέγγιση 30 φορές λιγότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με τις από του στόματος ανοσοκατασταλτικές δόσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Η μικρότερη συγκέντρωση της τακρόλιμους στο αίμα κατά την οποία μπορούν να παρατηρηθούν συστηματικές δράσεις δεν είναι γνωστή.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συστηματικής άθροισης τακρόλιμους σε ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που υποβάλλονται σε μακροχρόνια (μέχρι και ένα έτος) θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους.



### Διανομή

Επειδή με την αλοιφή, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, η σύνδεση της τακρόλιμους με πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό (> 98,8%) θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σχετική.

Μετά την τοπική εφαρμογή της αλοιφής τακρόλιμους, η τακρόλιμους διανέμεται επιλεκτικά στο δέρμα και η διάχυση στη γενική κυκλοφορία είναι αμελητέα.

### Μεταβολισμός

Δεν έχει διαπιστωθεί μεταβολισμός της τακρόλιμους στο ανθρώπινο δέρμα. Η τακρόλιμους που διατίθεται συστηματικά μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ μέσω του CYP3A4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχει βρεθεί ότι η κάθαρση της τακρόλιμους είναι μικρή. Η μέση ολική κάθαρση από το σώμα είναι περίπου 2,25 l/ώρα. Η ηπατική κάθαρση της συστηματικά διαθέσιμης τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική βλάβη ή σε άτομα που είναι ταυτόχρονα σε θεραπεία με φάρμακα που είναι δραστικοί αναστολείς του CYP3A4.

Μετά από επαναλαμβανόμενη τοπική εφαρμογή της αλοιφής, ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής της τακρόλιμους υπολογίστηκε ότι είναι 75 ώρες για τους ενήλικες και 65 ώρες για τα παιδιά.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και τοπική ανοχή

Οι επαναλαμβανόμενες τοπικές εφαρμογές με αλοιφή τακρόλιμους ή του εκδόχου της αλοιφής σε αρουραίους, κουνέλια και μικροχοιρίδια είχαν σχέση με ελαφρές δερματικές αλλοιώσεις, όπως ερυθρότητα, οίδημα και βλατίδες. Μακροχρόνια τοπική θεραπεία με τακρόλιμους σε αρουραίους οδήγησε σε συστηματική τοξικότητα με αλλοιώσεις στους νεφρούς, πάγκρεας, οφθαλμούς και νευρικό σύστημα. Οι αλλοιώσεις προκλήθηκαν από πολύ μεγάλη έκθεση των τρωκτικών, ως συνέπεια μεγάλης διαδερμικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Ελαφρά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους στα θήλαα υπήρξε η μόνη συστηματική μεταβολή στα μικροχοιρίδια με αλοιφή μεγάλης συγκέντρωσης (3%).

Τα κουνέλια βρέθηκαν ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδοφλέβια χορήγηση τακρόλιμους, ενώ παρατηρήθηκαν και αναστρέψιμες καρδιοτοξικές εκδηλώσεις.

### Μεταλλαξιγένεση

*In vitro* και *in vivo* έλεγχοι έδειξαν ότι η τακρόλιμους δεν έχει τοξική δράση σε γονίδια.

### Καρκινογένεση

Μελέτες για τη συστηματική καρκινογόνο δράση σε ποντικούς (18 μήνες) και αρουραίους (24 μήνες) αποκάλυψαν ότι η τακρόλιμους δεν είναι εν δυνάμει καρκινογόνο.

Σε μία 24-μηνη μελέτη καρκινογένεσης στο δέρμα που έγινε σε ποντικούς με αλοιφή 0,1% δεν παρατηρήθηκαν όγκοι του δέρματος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αυξημένη συχνότητα λεμφώματος, συνοδός της πολύ μεγάλης συστηματικής έκθεσης.

Σε μία μελέτη φωτοκαρκινογένεσης, άτριχοι ποντικοί albino υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους και UV ακτινοβολία. Ζώα στα οποία έγινε θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική ελάττωση του χρόνου που χρειάστηκε για να παρατηρηθούν οι όγκοι (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) καθώς και μία αύξηση του αριθμού των όγκων. Δεν είναι σαφές εάν η δράση της τακρόλιμους οφείλεται σε συστηματική ανοσοκαταστολή ή σε τοπική δράση. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς αφού το ενδεχόμενο τοπικής ανοσοκαταστολής με μακροχρόνια χρήση αλοιφής τακρόλιμους δεν είναι γνωστό.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια αλλά μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξική δράση στις μητέρες. Ελάττωση της λειτουργίας του σπέρματος παρατηρήθηκε σε αρουραίους αρσενικού φύλου σε υψηλές υποδόριες δόσεις tacrolimus.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λευκή μαλακή παραφίνη  
Υγρή παραφίνη  
Ανθρακικό προπυλένιο  
Λευκός κηρός μελισσών  
Σκληρή παραφίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επενδυμένο σωληνάριο με εσωτερική επίστρωση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας προσαρμοσμένο με ένα λευκό βιδωτό πάμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες: 10 g, 30 g και 60 g. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002  
Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protopy 0,1% αλοιφή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1g αλοιφής Protopy 0,1% περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους ως τακρόλιμους μονοϋδρική (0,1%).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή

Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν κανονοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Protopy πρέπει να χορηγείται αρχικά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Η θεραπεία πρέπει να είναι διαλείπουσα και όχι συνεχής.

Η αλοιφή Protopy εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματος. Η αλοιφή Protopy μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος ακόμη και στο πρόσωπο, τον λαιμό και στις πτυχές, εκτός των βλεννογόνων. Η αλοιφή Protopy δεν πρέπει να εφαρμόζεται υπό κλειστή επίδεση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υπόκειται σε θεραπεία με Protopy μέχρι την επίτευξη τέλειας ίασης και μετά η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Κατά κανόνα, βελτίωση παρατηρείται σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Εάν μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας δεν υπάρχουν ενδείξεις βελτίωσης, τότε πρέπει να εξετασθούν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Το Protopy μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βραχείας διάρκειας θεραπεία καθώς και για διαλείπουσα μακράς διάρκειας θεραπεία. Με τα πρώτα σημεία υποτροπής (εξάρσεις) των συμπτωμάτων της νόσου, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίζει.

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, το Protopy δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

### Χρήση σε ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω)

Το Protopy διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες, αλοιφή Protopy 0,03% και Protopy 0,1%. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα και να συνεχίζεται μέχρι τέλειας ίασης της βλάβης. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Εάν η κλινική εικόνα το επιτρέπει, πρέπει να γίνει προσπάθεια για μείωση της συχνότητας της εφαρμογής ή τη χρήση της χαμηλότερης περιεκτικότητας αλοιφής Protopy 0,03%.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία που υπάρχει από τη χρήση στον πληθυσμό αυτό έχει δείξει ότι δεν χρειάζεται καμία ρύθμιση της δοσολογίας.

Επειδή στις κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα έγινε απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν η σταδιακή μείωση της δοσολογίας θα μείωνε το ποσοστό υποτροπής.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις μακρολίδες γενικώς, στην τακρόλιμους ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Protory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protory πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένια (PUVA), (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τις κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protory δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθεις ή προκακοήθεις.

Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protory. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protory στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protory, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνται. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protory μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλίου έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Kaposi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protory.

Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήθειες) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Protory περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους, έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protory δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής τακρόλιμους.

Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικό. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με τακρόλιμους) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λέμφωμα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protory και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η

λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνάζεται και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protory πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protory υπό κλειστή επίδεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίδεση.

Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια.

Η τακρόλιμος μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η χρήση της αλοιφής Protory σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της τακρόλιμος. Η ασφάλεια της αλοιφής Protory σε ασθενείς με γενικευμένη ερυθροδερμία δεν έχει εξακριβωθεί.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protory εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν γίνει οι τυπικές για τα τοπικά φάρμακα μελέτες αλληλεπίδρασης με την αλοιφή τακρόλιμος.

Η τακρόλιμος δεν μεταβολίζεται στο ανθρώπινο δέρμα, γεγονός που δείχνει ότι δεν είναι δυνατές διαδερμικές αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της τακρόλιμος.

Η συστηματικά χορηγούμενη τακρόλιμος μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Από την τοπική εφαρμογή της αλοιφής, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμος είναι πολύ μικρή (< 1,0 ng/ml) και είναι απίθανο να επηρεαστεί από ταυτόχρονη χρήση ουσιών γνωστών ως αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων και πρέπει να γίνεται με προσοχή η ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και διλτιαζεμ) σε ασθενείς με διάγνωση και/ή ερυθροδερμική νόσο.

Δεν έχει ερευνηθεί τυχόν αλληλεπίδραση ανάμεσα σε εμβολιασμό και εφαρμογή της αλοιφής Protory. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου αποτυχίας του εμβολιασμού, ο εμβολιασμός πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια ενός μεσοδιαστήματος χωρίς την εφαρμογή θεραπείας με μία περίοδο 14 ημερών ανάμεσα στην τελευταία εφαρμογή Protory και στον εμβολιασμό. Σε περίπτωση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς, η περίοδος αυτή πρέπει να παραταθεί στις 28 ημέρες ή θα πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση εναλλακτικών εμβολίων.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αλοιφής τακρόλιμος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η αλοιφή Protory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Μελέτες στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι, μετά από συστηματική χορήγηση, η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μολονότι κλινικά ευρήματα έχουν δείξει ότι από την εφαρμογή της αλοιφής η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, δεν συνιστάται θεραπεία με αλοιφή Protory κατά τον θηλασμό.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η αλοιφή Protory χρησιμοποιείται τοπικά και είναι απίθανο να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίστηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίστηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχου ποτού) ήταν συχνή.

Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θυλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα.

Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

##### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής  
Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής

##### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλίος έρπης], ανεμευλογοειδές εξάνθημα Kaposi)

##### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Θυλακίτιδα, κνησμός  
Όχι συχνές: Ακμή

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Παραισθησία και Δυσαισθησία (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου)

##### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:  
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή

Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου δερματικού και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία μετά από τοπική χρήση δεν είναι πιθανή.

Εάν καταποθεί λαμβάνονται τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Αυτά περιλαμβάνουν έλεγχο των ζωτικών σημείων και παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης. Λόγω της φύσεως του εκδόχου της αλοιφής, δεν συνιστάται πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά δερματολογικά, κωδικός ATC: D11AX14

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές ενέργειες

Ο μηχανισμός δράσης της τακρόλιμους στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Ενώ έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα, δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών στην ατοπική δερματίτιδα.

Αφού συνδεθεί με μια ειδική κυτοπλασματική ανοσοφιλίνη (FKBP12), η τακρόλιμους, παρουσία ασβεστίου, αναστέλλει στα T κύτταρα τις πορείες-σηματοδότες της μεταγωγής, με επακόλουθο την αναστολή της μεταγραφής και σύνθεσης IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών όπως GM-CSF, TNF-α και IFN-γ.

*In vitro*, στα κύτταρα Langerhans που απομονώθηκαν από φυσιολογικό δέρμα ανθρώπου, η τακρόλιμους μειώσε τη διεγερτική δράση στα T κύτταρα. Έχει βρεθεί επίσης ότι η τακρόλιμους αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής από τα δερματικά μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Σε ζώα, σε πρότυπα δερματίτιδας, πειραματικής ή αυτόματης, όμοιας με την ατοπική δερματίτιδα του ανθρώπου, βρέθηκε ότι η αλοιφή τακρόλιμους καταστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση. Η αλοιφή τακρόλιμους δεν μείωσε το πάχος του δέρματος και δεν προκάλεσε ατροφία του δέρματος στα ζώα. Σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η βελτίωση των βλαβών του δέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλοιφή τακρόλιμους συνοδεύτηκε με μείωση της έκφρασης του Fc υποδοχέως στα κύτταρα Langerhans και μείωση της υπερδιεγερτικής δράσης τους στα T κύτταρα. Στον άνθρωπο, η αλοιφή τακρόλιμους δεν επηρεάζει την σύνθεση κολλαγόνου.

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών σε ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές Φάσεως I έως III, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Protory σε περισσότερους από 13.500 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους. Εδώ παρουσιάζονται τα στοιχεία από τέσσερις μείζονες κλινικές δοκιμές.

Σε μία διάρκειας έξι μηνών πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% δύο φορές την ημέρα, σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα μέτριας ή βαριάς μορφής και έγινε σύγκριση με τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βουτυρική υδροκορτιζόνη 0,1% στον κορμό και τα άκρα, οξική υδροκορτιζόνη 1% στο πρόσωπο και τον αυχένα). Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός του ποσοστού απάντησης στον μήνα 3, οριζόμενο ως το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον κατά 60% βελτίωση της mEASI (τΕΠΔΒ: τροποποιημένη Εκζεματική Περιοχή και Δείκτης Βαρύτητας) της αρχικής και στον μήνα 3. Το ποσοστό απάντησης στην ομάδα τακρόλιμους 0,1% (71,6%) υπήρξε σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό στην ομάδα τοπικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (50,8%;  $p < 0,001$ ; Πίνακας 1). Τα ποσοστά απάντησης στον μήνα 6 υπήρξαν συγκριτικά εφάμιλλα με τα αποτελέσματα στον μήνα 3.



Πίνακας 1 Αποτελεσματικότητα στον μήνα 3

|  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
|  | Τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή§ (N=485) | Τακρόλιμους 0,1% (N=487) |
| Ποσοστό απάντησης ως προς το $\geq 60\%$ της βελτίωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§§ | 50,8%  | 71,6%                    |
| Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού                            | 28,5%  | 47,7%                    |

§ Σχήμα τοπικών κορτικοστεροειδών = 0,1% βουτυρικής υδροκορτιζόνης στον κορμό και στα άκρα, 1% οξικής υδροκορτιζόνης στο πρόσωπο και στο λαιμό.

§§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα και η φύση των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας. Αίσθημα καύσου, απλός έρπης, μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ευαισθησία του δέρματος μετά από πόση αλκοόλ), δερματική μυρμηκίαση, υπεραισθησία, ακμή και μυκητική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα τακρόλιμους. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στη δεύτερη μελέτη, σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 15 ετών, με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής, χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα επί τρεις εβδομάδες αλοιφή τακρόλιμους 0,03%, αλοιφή τακρόλιμους 0,1% ή αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%. Ο κύριος σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της mEASI ως ποσοστό της αρχικής αναλογικά στη διάρκεια της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτής της πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η αλοιφή τακρόλιμους 0,03% και 0,1% είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική ( $p < 0,001$  για τις δύο) από την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

|  |                                |                           |                          |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|  | Οξική υδροκορτιζόνη 1% (N=185) | Τακρόλιμους 0,03% (N=189) | Τακρόλιμους 0,1% (N=186) |
| Μέση mEASI ως Ποσοστό Αρχικής μέσης AUC (Κύριος Σκοπός)§ | 64,0%                          | 44,8%                     | 39,8%                    |
| Βελτίωση $\geq 90\%$ κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού  | 15,7%                          | 38,5%                     | 48,4%                    |

§ χαμηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Η συχνότητα του τοπικού αισθήματος καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Ο κνησμός μειώθηκε με το χρόνο στις ομάδες τακρόλιμους όχι όμως στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη της διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Σκοπός της τρίτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλοιφής τακρόλιμους 0,03%, χρησιμοποιούμενη μια ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%, χρησιμοποιούμενη δύο φορές την ημέρα, σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής. Η θεραπεία διήρκεσε τρεις εβδομάδες.

Πίνακας 3 Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

|   | Οξική υδροκορτιζόνη 1% Δύο φορές την ημέρα (N=207) | Τακρόλιμους 0,03% Μια φορά την ημέρα (N=207) | Τακρόλιμους 0,03% Δύο φορές την ημέρα (N=210) |
|---|--|--|---|
| Μέσο Ποσοστό Μείωσης της mEASI (Κύριος Σκοπός)§   | 47,2%  | 70,0%  | 78,7%   |
| Βελτίωση ≥ 90% κατά την Ολική Εκτίμηση του Ιατρού | 13,6%  | 27,8%  | 36,7%   |

§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

Ο κύριος σκοπός ήταν η εκτίμηση του αποτελέσματος που ορίστηκε ως το ποσοστό μείωσης της mEASI από την αρχή μέχρι το τέλος της θεραπείας. Στατιστικά σημαντική καλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε με την αλοιφή τακρόλιμους 0,03% μια και δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης δύο φορές την ημέρα ( $p < 0,001$  για τις δύο). Η θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους 0,03% δύο φορές την ημέρα υπήρξε πιο αποτελεσματική από την εφαρμογή μια φορά την ημέρα (Πίνακας 3). Η συχνότητα τοπικού καύσου υπήρξε υψηλότερη στις ομάδες τακρόλιμους παρά στην ομάδα της υδροκορτιζόνης. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές ή σε ζωτικά σημεία σε καμία ομάδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στην τέταρτη δοκιμή, σε περίπου 800 ασθενείς (ηλικίας  $\geq 2$  ετών) εφαρμόστηκε αλοιφή τακρόλιμους 0,1% διακεκομμένα ή συνεχώς σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή διάρκειας μέχρι και τεσσάρων ετών, όπου 300 ασθενείς έκαναν θεραπεία για τουλάχιστον τρία χρόνια και 79 ασθενείς έκαναν θεραπεία για μία ελάχιστη περίοδο 42 μηνών με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας. Με βάση τις μεταβολές της αρχικής τιμής της EASI και το εμβαδόν της προσβεβλημένης επιφάνειας του σώματος, οι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσίασαν βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας σε όλες τις επόμενες χρονικές στιγμές. Πέρα από αυτά, δεν υπήρξε απώλεια αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Η ολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσίασε τάση μείωσης με την πρόοδο της μελέτης σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι τρεις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γριπώδη συμπτώματα (κρυολόγημα, κοινό κρυολόγημα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κλπ.), κνησμός και αίσθημα καύσου. Σε αυτή τη μακρόχρονη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε μικρότερης διάρκειας και/ή σε προγενέστερες μελέτες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στη γενική κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις της τακρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή είναι χαμηλές και, σε περίπτωση που ανιχνεύονται, είναι παροδικές.

### Απορρόφηση

Δεδομένα από υγιή άτομα δείχνουν ότι είναι ελάχιστη ή δεν υπάρχει συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους μετά από μια ή επαναλαμβανόμενες εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους. Στους περισσότερους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα (ενήλικες και παιδιά) μετά μια ή πολλαπλές εφαρμογές της αλοιφής τακρόλιμους (0,03 – 0,1%), και στα βρέφη από 5 μηνών και άνω με αγωγή της αλοιφής tacrolimus (0,03%) βρέθηκαν στο αίμα συγκεντρώσεις  $< 1,0$  ng/ml. Στις περιπτώσεις που βρέθηκαν συγκεντρώσεις στο αίμα  $> 1,0$  ng/ml, αυτές ήταν παροδικές. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται με την αύξηση των υπό θεραπεία περιοχών του δέρματος. Ωστόσο, και η έκταση και ο ρυθμός της τοπικής απορρόφησης της τακρόλιμους μειώνονται καθώς το δέρμα επουλώνεται. Και στους ενήλικες και στα παιδιά με ένα μέσο όρο 50% της επιφάνειας του σώματος υπό θεραπεία, η συστηματική έκθεση (δηλαδή η AUC) της τακρόλιμους από το Protopy είναι κατά προσέγγιση 30 φορές λιγότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με τις από του στόματος ανοσοκατασταλτικές δόσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Η μικρότερη συγκέντρωση της τακρόλιμους στο αίμα κατά την οποία μπορούν να παρατηρηθούν συστηματικές δράσεις δεν είναι γνωστή.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συστηματικής άθροισης τακρόλιμους σε ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που υποβάλλονται σε μακροχρόνια (μέχρι και ένα έτος) θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους.

### Διανομή

Επειδή με την αλοιφή, η συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους είναι μικρή, η σύνδεση της τακρόλιμους με πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό (> 98,8%) θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σχετική.

Μετά την τοπική εφαρμογή της αλοιφής τακρόλιμους, η τακρόλιμους διανέμεται επιλεκτικά στο δέρμα και η διάχυση στη γενική κυκλοφορία είναι αμελητέα.

### Μεταβολισμός

Δεν έχει διαπιστωθεί μεταβολισμός της τακρόλιμους στο ανθρώπινο δέρμα. Η τακρόλιμους που διατίθεται συστηματικά μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ μέσω του CYP3A4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχει βρεθεί ότι η κάθαρση της τακρόλιμους είναι μικρή. Η μέση ολική κάθαρση από το σώμα είναι περίπου 2,25 l/ώρα. Η ηπατική κάθαρση της συστηματικά διαθέσιμης τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική βλάβη ή σε άτομα που είναι ταυτόχρονα σε θεραπεία με φάρμακα που είναι δραστικοί αναστολείς του CYP3A4.

Μετά από επαναλαμβανόμενη τοπική εφαρμογή της αλοιφής, ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής της τακρόλιμους υπολογίστηκε ότι είναι 75 ώρες για τους ενήλικες και 65 ώρες για τα παιδιά.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και τοπική ανοχή

Οι επαναλαμβανόμενες τοπικές εφαρμογές με αλοιφή τακρόλιμους ή του εκδόχου της αλοιφής σε αρουραίους, κουνέλια και μικροχοιρίδια είχαν σχέση με ελαφρές δερματικές αλλοιώσεις, όπως ερυθρότητα, οίδημα και βλατίδες. Μακροχρόνια τοπική θεραπεία με τακρόλιμους σε αρουραίους οδήγησε σε συστηματική τοξικότητα με αλλοιώσεις στους νεφρούς, πάγκρεας, οφθαλμούς και νευρικό σύστημα. Οι αλλοιώσεις προκλήθηκαν από πολύ μεγάλη έκθεση των τρωκτικών, ως συνέπεια μεγάλης διαδερμικής απορρόφησης της τακρόλιμους. Ελαφρά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους στα θήλα υπήρξε η μόνη συστηματική μεταβολή στα μικροχοιρίδια με αλοιφή μεγάλης συγκέντρωσης (3%).

Τα κουνέλια βρέθηκαν ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδοφλέβια χορήγηση τακρόλιμους, ενώ παρατηρήθηκαν και αναστρέψιμες καρδιοτοξικές εκδηλώσεις.

### Μεταλλαξιγένεση

*In vitro* και *in vivo* έλεγχοι έδειξαν ότι η τακρόλιμους δεν έχει τοξική δράση σε γονίδια.

### Καρκινογένεση

Μελέτες για τη συστηματική καρκινογόνο δράση σε ποντικούς (18 μήνες) και αρουραίους (24 μήνες) αποκάλυψαν ότι η τακρόλιμους δεν είναι εν δυνάμει καρκινογόνο.

Σε μία 24-μηνη μελέτη καρκινογένεσης στο δέρμα που έγινε σε ποντικούς με αλοιφή 0,1% δεν παρατηρήθηκαν όγκοι του δέρματος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αυξημένη συχνότητα λεμφώματος, συνοδός της πολύ μεγάλης συστηματικής έκθεσης.

Σε μία μελέτη φωτοκαρκινογένεσης, άτριχοι ποντικοί albino υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους και UV ακτινοβολία. Ζώα στα οποία έγινε θεραπεία με αλοιφή τακρόλιμους εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική ελάττωση του χρόνου που χρειάστηκε για να παρατηρηθούν οι όγκοι (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) καθώς και μία αύξηση του αριθμού των όγκων. Δεν είναι σαφές εάν η δράση της τακρόλιμους οφείλεται σε συστηματική ανοσοκαταστολή ή σε τοπική δράση. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς αφού το ενδεχόμενο τοπικής ανοσοκαταστολής με μακροχρόνια χρήση αλοιφής τακρόλιμους δεν είναι γνωστό.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια αλλά μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξική δράση στις μητέρες. Ελάττωση της λειτουργίας του σπέρματος παρατηρήθηκε σε αρουραίους αρσενικού φύλου σε υψηλές υποδόριες δόσεις tacrolimus.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λευκή μαλακή παραφίνη  
Υγρή παραφίνη  
Ανθρακικό προπυλένιο  
Λευκός κηρός μελισσών  
Σκληρή παραφίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επενδυμένο σωληνάριο με εσωτερική επίστρωση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας προσαρμοσμένο με ένα λευκό βιδωτό πάμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες: 10 g, 30 g και 60 g. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002  
Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



**Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**PROTOPY 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopy 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 0,3 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική),

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΛΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κερί μελισσών, σκληρή παραφίνη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

10 g

30 g

60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Protopy 0,03%

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**PROTOPY 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 10 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Protopy 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική  
Δερματική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 g

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

EU/1/02/202/005

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**PROTOPY 0,03% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopy 0,03% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 0,3 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική),

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΛΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κερί μελισσών, σκληρή παραφίνη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

30 g

60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**PROTOPY 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopy 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 1,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική),

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΛΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κερί μελισσών, σκληρή παραφίνη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

10 g

30 g

60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Protopy 0,1%



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**PROTOPY 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 10 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Protopy 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονουδρική  
Δερματική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 g

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

EU/1/02/202/006

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**PROTOPY 0,1% ΑΛΟΙΦΗ (ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΤΩΝ 30 g, 60 g)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Protopy 0,1% Αλοιφή  
Τακρόλιμους μονοϋδρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 g αλοιφής περιέχει: 1,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική),

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκό κερί μελισσών, σκληρή παραφίνη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Αλοιφή

30 g

60 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Δερματική χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ: {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα: {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

### **Protopy 0,03% Αλοιφή** Τακρόλιμους μονοϋδρική

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Protopy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Protopy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protopy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Protopy
6. Λοιπές πληροφορίες

#### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PROTOPY ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

Η δραστική ουσία του Protopy, τακρόλιμους μονοϋδρική, είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας.

Η Protopy 0,03% αλοιφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα) σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή και σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) που δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Στην ατοπική δερματίτιδα, μία υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος προκαλεί φλεγμονή του δέρματος (κνησμό, ερυθρότητα, ξηρότητα). Το Protopy τροποποιεί τη μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση και ανακουφίζει από τη φλεγμονή του δέρματος και τον κνησμό.

#### **2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROTOPY**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Protopy**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη τακρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Protopy ή στα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη).

**Προσέξτε ιδιαίτερος με το Protopy**

- Η αλοιφή Protopy δεν είναι εγκεκριμένη για παιδιά μικρότερα των 2 ετών. Γι' αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Παρακαλούμε συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Δεν έχει αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με Protopy στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων.
- Η ασφάλεια της χρήσης του Protopy για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι γνωστή. Ένας πολύ μικρός αριθμός ανθρώπων που χρησιμοποίησαν αλοιφή Protopy εμφάνισαν κακοήθειες (για παράδειγμα, δερματικές ή λέμφωμα). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί σχέση με τη θεραπεία με αλοιφή Protopy.

- Εάν έχετε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις. Μην χρησιμοποιήσετε την αλοιφή σε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις.
- Εάν έχετε ηπατική ανεπάρκεια. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protory.
- Επίσης μιλήστε στο γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε Protory εάν έχετε κάποια δερματική κακοήθεια (όγκους) ή εάν έχετε ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα (ανοσοκατασταλαμένοι) οποιασδήποτε αιτίας.
- Εάν έχετε κληρονομική νόσο του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton ή εάν πάσχετε από γενικευμένη ερυθροδερμία (κοκκινίλα από φλεγμονή και σχηματισμός λεπιών σε όλο το δέρμα). Συζητήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protory.
- Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε διογκωμένους λεμφαδένες κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι λεμφαδένες σας διογκωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protory, συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Πριν εμβολιαστείτε ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το Protory. Δεν πρέπει να γίνονται εμβολιασμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία με Protory. Για τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς (π.χ. ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς ή πολιομυελίτιδας από το στόμα) ο χρόνος αναμονής είναι 28 ημέρες, για εμβόλια με αδρανοποιημένους ιούς (π.χ. τετάνου, διφθερίτιδας, κοκκύτη ή γρίπης) 14 ημέρες.
- Να αποφεύγετε την έκθεση του δέρματος για μεγάλες περιόδους στο ηλιακό φως ή στο τεχνητό ηλιακό φως όπως τεχνητό μαύρισμα. Εάν μετά την εφαρμογή του Protory περάσετε κάποιο χρόνο έξω από το σπίτι, χρησιμοποιείτε κάποιο προστατευτικό για τον ήλιο και φορέστε χαλαρά κατάλληλα ρούχα για την προστασία του δέρματος από τον ήλιο. Ακόμη, συμβουλευθείτε το γιατρό σας για άλλες κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο. Εάν σας έχουν συστήσει θεραπεία με φως, πληροφορηθείτε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε Protory γιατί δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση Protory και θεραπεία με φως.
- Να αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια ή τους βλεννογόνους (μέσα στην μύτη ή το στόμα σας).

#### **Λήψη ή χρήση άλλων φαρμάκων και καλλυντικών**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protory μπορείτε να χρησιμοποιείτε υδατικές κρέμες και λοσιόν αλλά αυτά τα προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε δύο ώρες από την εφαρμογή του Protory.

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χρήση του Protory με άλλα σκευάσματα που προορίζονται για χρήση επί του δέρματος ή όταν λαμβάνονται από το στόμα κορτικοστεροειδή (π.χ. κορτιζόνη) ή φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Πριν εμβολιαστείτε ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το Protory (βλέπε Παράγραφο “Προσέξτε ιδιαίτερα με το Protory”).

#### **Χρήση του Protory με τροφές και ποτά**

Ενώ χρησιμοποιείτε το Protory, η χρήση αλκοολούχων ποτών μπορεί να προκαλέσει έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος ή του προσώπου και αίσθημα θερμότητας.

#### **Κόπση και θηλασμός**

Μην χρησιμοποιήσετε το Protory εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROTORY**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το Protory αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Protory εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματός σας.

Το Protory μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, στο πρόσωπο και τον λαιμό και στις πτυχές του αγκώνα και του γόνατος.

Αποφύγετε τη χρήση της αλοιφής μέσα στη μύτη, στο στόμα σας ή στα μάτια σας. Εάν η αλοιφή εφαρμοσθεί σε αυτές τις περιοχές, πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή του δέρματος με επίδεσμο ή κάλυμμα.

Πλύντε τα χέρια σας μετά την εφαρμογή του Protory εκτός εάν τα χέρια σας είναι επίσης υπό θεραπεία.

Πριν την εφαρμογή του Protory μετά από μάνιο ή ντους, βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας είναι τελείως στεγνό.

#### Παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω)

Χρησιμοποιείστε το Protory δύο φορές την ημέρα για διάρκεια έως τρεις εβδομάδες, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ. Μετά η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα σε κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί.

#### Ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω)

Για ενήλικες ασθενείς υπάρχουν διαθέσιμες δύο περιεκτικότητες Protory (αλοιφή Protory 0,03% και Protory 0,1%). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια περιεκτικότητα είναι η καλύτερη για εσάς. Συνήθως, η θεραπεία αρχίζει με αλοιφή Protory 0,1% δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ μέχρι να εξαλειφθεί το έκζεμα. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protory 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Ανάλογα με την απάντηση του εκζέματός σας ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η συχνότητα της εφαρμογής μπορεί να μειωθεί ή η χαμηλότερη περιεκτικότητα αλοιφής Protory 0,03% μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υποκειται σε θεραπεία μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί. Συνήθως παρατηρείται βελτίωση μέσα σε μία εβδομάδα. Εάν δεν παρατηρήσετε κάποια βελτίωση μετά από δύο εβδομάδες, επισκεφθείτε το γιατρό σας για άλλες πιθανές θεραπείες. Εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν, η θεραπεία με Protory μπορεί να επαναληφθεί.

#### **Εάν από λάθος καταπιείτε κάποια ποσότητα αλοιφής**

Εάν από λάθος καταπιείτε την αλοιφή, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην προσπαθήσετε να προκαλέσετε εμετό.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Protory**

Εάν ξεχάσατε να εφαρμόσετε την αλοιφή την προγραμματισμένη ώρα, κάντε το μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Protory μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Περίπου μισοί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν Protory έχουν κάποιου τύπου ερεθισμό του δέρματος όπου έχουν εφαρμόσει την αλοιφή. Αίσθημα καύσου και κνησμός είναι πολύ συχνό (> 10%). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας και γενικά υποχωρούν μέσα σε μία εβδομάδα από τη χρήση του Protory. Άλλες συχνές (> 1%) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ερυθρότητα, αίσθημα θερμότητας, πόνος, αυξημένη ευαισθησία του δέρματος (ιδιαίτερα στη ζέστη και στο κρύο), μυρμηκίαση του δέρματος, εξάνθημα, θυλακίτις (φλεγμονή ή λοίμωξη των θυλάκων των τριχών) και μολύνσεις από ιό έρπητα (π.χ. επιχείλιος έρπης, γενικευμένες μολύνσεις από ιό απλού

έρπητα). Μετά την κατανάλωση αλκοολούχου ποτού εμφανίζονται συχνά ερυθρότητα του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος. Η ακμή είναι μία όχι συχνή παρενέργεια. Έχουν επίσης αναφερθεί ροδόχρους ακμή και δερματίτις που μοιάζει με ροδόχρου ακμή.

Μετά τη διάθεση στην αγορά ένας πολύ μικρός αριθμός ανθρώπων που χρησιμοποίησαν αλοιφή Protopy εμφάνισαν κακοήθειες (για παράδειγμα, δερματικές ή λέμφωμα). Ωστόσο, δεν έχει επιβεβαιωθεί/διαψευστεί η σχέση με τη θεραπεία με αλοιφή Protopy από τα διαθέσιμα στοιχεία μέχρι τώρα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PROTOPY**

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Protopy μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φυλλάριο και στο κουτί μετά ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Protory

- Η δραστική ουσία είναι τακρόλιμους μονοϋδρική.  
Ένα γραμμάριο αλοιφής Protory 0,03% περιέχει 0,3 mg τακρόλιμους (ως τακρόλιμους μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκός κηρός μελισσών και σκληρή παραφίνη.

### Εμφάνιση του Protory και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Protory είναι μία αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή. Διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν αλοιφή 10, 30 ή 60 γραμμάρια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Protory διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες (Protory 0,03% και Protory 0,1% αλοιφή).

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία.

**Παραγωγός:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Ιρλανδία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

### **Protory 0,1% Αλοιφή** Τακρόλιμους μονοϋδρική

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Protory και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Protory
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Protory
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Protory
6. Λοιπές πληροφορίες

#### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PROTORY ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

Η δραστική ουσία του Protory, τακρόλιμους μονοϋδρική, είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας.

Η Protory 0,1% αλοιφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα) σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Στην ατοπική δερματίτιδα, μία υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος προκαλεί φλεγμονή του δέρματος (κνησμό, ερυθρότητα, ξηρότητα). Το Protory τροποποιεί τη μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση και ανακουφίζει από τη φλεγμονή του δέρματος και τον κνησμό.

#### **2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROTORY**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Protory**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη τακρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Protory ή στα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη).

**Προσέξτε ιδιαίτερα με το Protory**

- Η αλοιφή Protory δεν είναι εγκεκριμένη για παιδιά μικρότερα των 2 ετών. Γι' αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Παρακαλούμε συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Η ασφάλεια της χρήσης του Protory για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι γνωστή. Ένας πολύ μικρός αριθμός ανθρώπων που χρησιμοποίησαν αλοιφή Protory εμφάνισαν κακοήθειες (για παράδειγμα, δερματικές ή λέμφωμα). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί σχέση με τη θεραπεία με αλοιφή Protory.
- Εάν έχετε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις. Μην χρησιμοποιήσετε την αλοιφή σε βλάβες που οφείλονται σε λοιμώξεις.
- Εάν έχετε ηπατική ανεπάρκεια. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protory.

- Επίσης μιλήστε στο γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε Protory εάν έχετε κάποια δερματική κακοήθεια (όγκους) ή εάν έχετε ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα (ανοσοκατασταλμένοι) οποιασδήποτε αιτίας.
- Εάν έχετε κληρονομική νόσο του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton ή εάν πάσχετε από γενικευμένη ερυθροδερμία (κοκκινίλα από φλεγμονή και σχηματισμός λεπιών σε όλο το δέρμα). Συζητήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Protory.
- Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε διογκωμένους λεμφαδένες κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι λεμφαδένες σας διογκωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protory, συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Πριν εμβολιαστείτε ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το Protory. Δεν πρέπει να γίνονται εμβολιασμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία με Protory. Για τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς (π.χ. ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς ή πολιομυελίτιδας από το στόμα) ο χρόνος αναμονής είναι 28 ημέρες, για εμβόλια με αδρανοποιημένους ιούς (π.χ. τετάνου, διφθερίτιδας, κοκκύτη ή γρίπης) 14 ημέρες.
- Να αποφεύγετε την έκθεση του δέρματος για μεγάλες περιόδους στο ηλιακό φως ή στο τεχνητό ηλιακό φως όπως τεχνητό μαύρισμα. Εάν μετά την εφαρμογή του Protory περάσετε κάποιο χρόνο έξω από το σπίτι, χρησιμοποιείτε κάποιο προστατευτικό για τον ήλιο και φορέστε χαλαρά κατάλληλα ρούχα για την προστασία του δέρματος από τον ήλιο. Ακόμη, συμβουλευθείτε το γιατρό σας για άλλες κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο. Εάν σας έχουν συστήσει θεραπεία με φως, πληροφορήστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε Protory γιατί δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση Protory και θεραπεία με φως.
- Να αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια ή τους βλεννογόνους (μέσα στην μύτη ή το στόμα σας).

#### **Λήψη ή χρήση άλλων φαρμάκων και καλλυντικών**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Protory μπορείτε να χρησιμοποιείτε υδατικές κρέμες και λοσιόν αλλά αυτά τα προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε δύο ώρες από την εφαρμογή του Protory.

Δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χρήση του Protory με άλλα σκευάσματα που προορίζονται για χρήση επί του δέρματος ή όταν λαμβάνονται από το στόμα κορτικοστεροειδή (π.χ. κορτιζόνη) ή φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Πριν εμβολιαστείτε ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το Protory (βλέπε Παράγραφο “Προσέξτε ιδιαίτερος με το Protory”).

#### **Χρήση του Protory με τροφές και ποτά**

Ενώ χρησιμοποιείτε το Protory, η χρήση αλκοολούχων ποτών μπορεί να προκαλέσει έξαψη ή ερυθρότητα του δέρματος ή του προσώπου και αίσθημα θερμότητας.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Μην χρησιμοποιήσετε το Protory εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROTORY**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το Protory αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Protory εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια του δέρματός σας.

Το Protory μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, στο πρόσωπο και τον λαιμό και στις πτυχές του αγκώνα και του γόνατος.

Αποφύγετε τη χρήση της αλοιφής μέσα στη μύτη, στο στόμα σας ή στα μάτια σας. Εάν η αλοιφή εφαρμοσθεί σε αυτές τις περιοχές, πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό.

Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή του δέρματος με επίδεσμο ή κάλυμμα.

Πλύντε τα χέρια σας μετά την εφαρμογή του Protopy εκτός εάν τα χέρια σας είναι επίσης υπό θεραπεία.

Πριν την εφαρμογή του Protopy μετά από μάνιο ή ντους, βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας είναι τελείως στεγνό.

Για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 16 ετών και άνω) υπάρχουν διαθέσιμες δύο περιεκτικότητες Protopy (αλοιφή Protopy 0,03% και Protopy 0,1%). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια περιεκτικότητα είναι η καλύτερη για εσάς. Συνήθως, η θεραπεία αρχίζει με αλοιφή Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ μέχρι να εξαλειφθεί το έκζεμα. Εάν τα συμπτώματα επανέλθουν, η θεραπεία με Protopy 0,1% δύο φορές την ημέρα πρέπει να ξαναρχίσει. Ανάλογα με την απάντηση του εκζέματός σας ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η συχνότητα της εφαρμογής μπορεί να μειωθεί ή η χαμηλότερη περιεκτικότητα αλοιφής Protopy 0,03% μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος πρέπει να υπόκειται σε θεραπεία μέχρι το έκζεμα να εξαλειφθεί. Συνήθως παρατηρείται βελτίωση μέσα σε μία εβδομάδα. Εάν δεν παρατηρήσετε κάποια βελτίωση μετά από δύο εβδομάδες, επισκεφθείτε το γιατρό σας για άλλες πιθανές θεραπείες. Εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν, η θεραπεία με Protopy μπορεί να επαναληφθεί.

#### **Εάν από λάθος καταπιείτε κάποια ποσότητα αλοιφής**

Εάν από λάθος καταπιείτε την αλοιφή, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην προσπαθήσετε να προκαλέσετε εμετό.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Protopy**

Εάν ξεχάσετε να εφαρμόσετε την αλοιφή την προγραμματισμένη ώρα, κάντε το μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Protopy μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Περίπου μισοί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν Protopy έχουν κάποιου τύπου ερεθισμό του δέρματος όπου έχουν εφαρμόσει την αλοιφή. Αίσθημα καύσου και κνησμός είναι πολύ συχνό (> 10%). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας και γενικά υποχωρούν μέσα σε μία εβδομάδα από τη χρήση του Protopy. Άλλες συχνές (> 1%) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ερυθρότητα, αίσθημα θερμότητας, πόνος, αυξημένη ευαισθησία του δέρματος (ιδιαίτερα στη ζέση και στο κρύο), μυρμηκίαση του δέρματος, εξάνθημα, θυλακίτις (φλεγμονή ή λοίμωξη των θυλάκων των τριχών) και μολύνσεις από ιό έρπητα (π.χ. επιχείλιος έρπης, γενικευμένες μολύνσεις από ιό απλού έρπητα). Μετά την κατανάλωση αλκοολούχου ποτού εμφανίζονται συχνά ερυθρότητα του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος. Η ακμή είναι μία όχι συχνή παρενέργεια. Έχουν επίσης αναφερθεί ροδόχρους ακμή και δερματίτις που μοιάζει με ροδόχρου ακμή.

Μετά τη διάθεση στην αγορά ένας πολύ μικρός αριθμός ανθρώπων που χρησιμοποίησαν αλοιφή Protopy εμφάνισαν κακοήθειες (για παράδειγμα, δερματικές ή λέμφωμα). Ωστόσο, δεν έχει επιβεβαιωθεί/διαψευστεί η σχέση με τη θεραπεία με αλοιφή Protopy από τα διαθέσιμα στοιχεία μέχρι τώρα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## 5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PROTOPY

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Protopy μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο σωληνάριο και στο κουτί μετά ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Protory

- Η δραστική ουσία είναι τακρόλιμους μονοϋδρική.  
Ένα γραμμάριο αλοιφής Protory 0,1% περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους (ως τακρόλιμους μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λευκή μαλακή παραφίνη, υγρή παραφίνη, ανθρακικό προπυλένιο, λευκός κηρός μελισσών και σκληρή παραφίνη.

### Εμφάνιση του Protory και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Protory είναι μία αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή. Διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν αλοιφή 10, 30 ή 60 γραμμάρια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Protory διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες (Protory 0,03% και Protory 0,1% αλοιφή).

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία.

**Παραγωγός:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Ιρλανδία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ