

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,03% ziede

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g Protopic 0,03% ziedes satur 0,3 mg takrolīma, takrolīma monohidrāta (*Tacrolimusum monohydricum*) veidā (0,03%).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Butilhidroksitoluols (E321) 15 mikrogrami/g ziedes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ziede

Balta vai viegli dzeltenīga ziede.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Protopic 0,03% ziede ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem.

Uzliesmojuma ārstēšana

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanā pieaugušajiem pacientiem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, vai to nepanes.

Bērni (no 2 gadu vecuma un vecāki)

Vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanā bērniem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem.

Uzturošā terapija

Terapija vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta uzliesmojumu profilaksei un remisijas periodu pagarināšanai pacientiem, kuriem novēro biežus slimības paasinājumus (t. i., 4 reizes gadā vai biežāk) un kuriem ir novērota sākotnēja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar takrolīma ziedi, kas lietota divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas (bojājumi izzuduši, gandrīz izzuduši vai nelieli bojājumi).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Protopic drīkst sākt ārsti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnostikā un ārstēšanā.

Ir pieejami divi Protopic ziedes stiprumi – Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede.

Devas

Uzliesmojuma ārstēšana

Protopic var lietot īslaicīgas un ilgstošas ar pārtraukumiem terapijas kursā. Lietojot ilgstoši, terapija nedrīkst būt pārtraukta.

Ārstēšana ar Protopic jāuzsāk, parādoties pirmajām pazīmēm un simptomiem. Katrs skartais ādas laukums jāārstē ar Protopic tīkme, kamēr bojājumi izzūd, gandrīz izzūd vai ir tikai nelieli bojājumi. Pēc tam pacienti ir piemēroti uzturošai terapijai (skatīt zemāk). Parādoties pirmajām slimības simptomu recidīva (uzliesmojuma) pazīmēm, ārstēšana jāatsāk.

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Ārstēšana jāuzsāk ar Protopic 0,1% ziedi divas reizes dienā un jāturpina, līdz izzūd bojājumi. Ja simptomi parādās no jauna, ir jāatsāk ārstēšana ar Protopic 0,1% ziedi divas reizes dienā. Jācenšas samazināt lietošanas biežumu vai lietot vājāka stipruma Protopic 0,03% ziedi, ja klīniskie apstākļi atļauj.

Parasti uzlabošanās novēro vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja pēc divu nedēļu ārstēšanas uzlabošanās pazīmes nenovēro, jāapsver turpmākās terapijas iespējas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi. Tomēr klīniskā pieredze, kas iegūta šai pacientu grupai, neliecina par nepieciešamību pielāgot devu.

Pediātriskā populācija

Bērniem (no 2 gadu vecuma un vecākiem) jālieto vājāka stipruma Protopic 0,03% ziede. Ārstēšanas sākumā ziede jāuzklāj divas reizes dienā līdz trim nedēļām. Pēc tam lietošanas biežumu samazina līdz vienai reizei dienā, līdz bojājumi izzūd (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Protopic ziedi nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, līdz papildu datu iegūšanai.

Uzturošā terapija

Pacienti, kuriem ir atbildes reakcija uz ārstēšanu ar takrolīma ziedi, kas lietota divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas (bojājumi izzuduši, gandrīz izzuduši vai ir nelieli bojājumi), ir piemēroti uzturošai terapijai.

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Pieaugušajiem pacientiem jālieto 0,1% Protopic ziede.

Protopic ziede jāuzklāj vienu reizi dienā divas reizes nedēļā (piem., pirmdienās un ceturtdienās) uz laukumiem, kurus parasti skar atopiskais dermatīts, lai aizkavētu progresēšanu līdz uzliesmojumam. Starp ziedes lietošanas reizēm jābūt vismaz 2–3 dienu pārtraukumam, kad Protopic terapija netiek lietota.

Pēc 12 mēnešiem ārstam jānovērtē pacienta stāvoklis un jāpieņem lēmums, vai turpināt uzturošo terapiju, jo trūkst drošuma datu par uzturošo terapiju, kas tiek veikta ilgāk nekā 12 mēnešus.

Ja parādās uzliesmojuma pazīmes, jāatsāk ārstēšana divas reizes dienā (skatīt apakšpunktu par uzliesmojuma ārstēšanu iepriekš tekstā).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi (skatīt apakšpunktu par uzliesmojuma ārstēšanu iepriekš tekstā).

Pediātriskā populācija

Bērniem (no 2 gadu vecuma un vecākiem) jālieto vājāka stipruma Protopic 0,03% ziede. Protopic ziede jāuzklāj vienu reizi dienā divas reizes nedēļā (piem., pirmdienās un ceturtdienās) uz laukumiem, kurus parasti skar atopiskais dermatīts, lai aizkavētu progresēšanu līdz uzliesmojumam. Starp ziedes lietošanas reizēm jābūt vismaz 2–3 dienu pārtraukumam, kad Protopic terapija netiek lietota. Bērna stāvoklis pēc 12 ārstēšanas mēnešiem ir jānovērtē, pārtraucot ārstēšanu, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt šo režīmu un novērtētu slimības gaitu.

Protopic ziedi nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, līdz papildu datu iegūšanai.

Lietošanas veids

Protopic ziede jāuzziež plānā kārtā uz skartajiem ādas laukumiem vai tiem ādas laukumiem, kas parasti tiek skarti. Protopic ziedi var lietot uz jebkuras ķermeņa daļas, ieskaitot seju, kaklu un ādas krokas, izņemot gļotādas. Protopic ziedi nedrīkst lietot zem pārsēja, jo šāds lietošanas veids pacientiem nav pētīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, makrolīdiem kopumā vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Protopic ziedes lietošanas laikā jāierobežo ādas pakļaušana saules gaismas iedarbībai un jāizvairās no ultravioletās (UV) gaismas ietekmes, sauļojoties solārijā, un no terapijas ar UVB un UVA kombinācijā ar psoralēniem (PUVA) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ārstam jāinformē pacients par atbilstošām metodēm, kas pasargā no saules gaismas iedarbības, piemēram, uzturēšanās saulē ierobežošanu līdz minimumam, aizsargvielu lietošanu un ādas noseģšanu ar atbilstošu apģērbu. Protopic ziedi nedrīkst ziest uz iespējami ļaundabīgiem vai priekšvēža bojājumiem. Ja ārstētajā apvidū parādās jaunas izmaiņas, kas atšķiras no iepriekšējās ekzēmas, tās jāizvērtē ārstam.

Takrolīma ziedes lietošana nav ieteicama pacientiem ar ādas barjeras defektu, piemēram, *Netherton* sindromu, lamelāru ihtiozi, ģeneralizētu eritrodermu, gangrenozo piodermiju vai transplantāta atgrūšanas slimības ādas formu. Šie ādas stāvokļi var palielināt takrolīma sistēmisko absorbciju. Pēcregistrācijas laikā šādu stāvokļu gadījumā ir ziņots par paaugstinātu takrolīma līmeni asinīs. Protopic nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, kā arī pacientiem, kuri saņem imunitāti nomācošu terapiju.

Lietojot Protopic ilgstoši pacientiem ar plašiem ādas bojājumiem, īpaši bērniem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Protopic terapijas laikā pacienti, jo īpaši pediatrikie pacienti, pastāvīgi jāpārbauda, lai konstatētu, vai viņiem ir atbildes reakcija uz ārstēšanu un vai ir vajadzīga turpmāka ārstēšana. Pēc 12 mēnešu perioda šādām pārbaudēm jāietver Protopic terapijas atlikšana pediatrikajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas ar Protopic ziedi ietekme uz bērnu, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, nenobriedušo imūnsistēmu nav noteikta (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Protopic aktīvā viela ir takrolīms – kalcineirīna inhibitors. Pacientiem pēc orgāna transplantācijas ilgstoša sistēmiska intensīvas imūnsupresijas ietekme pēc kalcineirīna inhibitoru sistēmiskas lietošanas ir saistīta ar palielinātu limfomas un ādas ļaundabīgu audzēju risku. Pacientiem ar atopisku dermatītu, kuri ārstēti ar Protopic, nozīmīgs sistēmisks takrolīma līmenis nav konstatēts, un vietējas imūnsupresijas nozīme nav zināma.

Pamatojoties uz ilgstošu pētījumu rezultātiem un pieredzi, nav apstiprināta saistība starp ārstēšanu ar Protopic ziedi un ļaundabīgu audzēju attīstību, taču nav iespējams nākt pie galīgiem secinājumiem. Ieteicams lietot visvājākā stipruma takrolīma ziedi un ievērot vismazāko lietošanas biežumu visīsāko nepieciešamo laika periodu, ko nosaka atbilstoši ārsta veiktajam klīnisko apstākļu novērtējumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos retos gadījumos (0,8%) ziņots par limfadenopātiju. Lielākā daļa šo gadījumu bija saistīta ar infekcijām (ādas, respiratorās sistēmas, zobu), kas tika izārstētas ar atbilstošu antibiotiku terapiju. Ja terapijas sākumā ir limfadenopātija, jāveic izmeklēšana un turpmāka kontrole. Ja limfadenopātija saglabājas, jāpēta limfadenopātijas etioloģija. Ja limfadenopātijas etioloģija nav skaidra, kā arī akūtas infekciozas mononukleozes gadījumā, jāapsver Protopic lietošanas pārtraukšana. Pacienti, kuriem ārstēšanās laikā veidojas limfadenopātija, jākontrolē, lai nodrošinātu limfadenopātijas izzušanu.

Pacienti ar atopisku dermatītu ir predisponēti uz virspusējām ādas infekcijām. Protopic ziede nav izvērtēta attiecībā uz efektivitāti un drošumu klīnisku infekciju un atopiskā dermatīta gadījumā. Pirms terapijas ar Protopic ziedi uzsākšanas ārstēšanas vietā jāatbrīvojas no klīniskām infekcijām. Ārstēšana

ar Protopic ir saistīta ar paaugstinātu folikulīta un herpes vīrusa infekcijas (*herpes simplex* dermatīts [*eczema herpeticum*], *herpes simplex* [aukstuma pumpa], Kapoši vējbakām līdzīgi izsitumi) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo infekciju klātbūtnē jāizvērtē Protopic lietošanas riska un gaidāmā labvēlīgā efekta attiecības.

Uz ādas laukumiem, kur uzziēž Protopic ziedi, 2 stundas nedrīkst lietot mīkstinājošus līdzekļus. Nav izvērtēta vienlaicīga lokāli lietojamu preparātu izmantošana. Nav pieredzes par vienlaicīgu sistēmisko steroīdu vai imūnsupresantu lietošanu.

Jāizvairās no kontakta ar acīm un gļotādas membrānām. Ja nejauši ziede nokļuvusi minētajos laukumos, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.

Nav pētīta Protopic ziedes lietošana zem pārsēja. Nerekomendē spiedošu apģērbu.

Tāpat kā citu lokāli lietojamu zāļu gadījumā, pēc ziedes uzziēšanas jānomazgā rokas, izņemot gadījumus, kad tās tiek ārstētas.

Takrolims tiek plaši metabolizēts aknās, un, lai gan pēc lokālas lietošanas koncentrācija asinīs ir zema, pacientiem ar aknu mazspēju ziede jālieto ar piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Brīdinājumi par palīgvielām

Protopic ziede satur butilhidroksitoluolu (E321) kā palīgvielu, kas var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar takrolima ziedi lokāli lietojamu zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Takrolims netiek metabolizēts cilvēka ādā, kas liecina par to, ka nav iespējama mijiedarbība caur ādu, kas varētu ietekmēt takrolima metabolismu.

Sistēmiski pieejamais takrolims tiek metabolizēts ar hepatisko citohromu P450 3A4 (CYP3A4). Lietojot lokāli, sistēmiskā takrolima iedarbība ir neliela (< 1,0 ng/ml) un, maz ticams, ka to ietekmētu vienlaicīga vielu lietošana, kas pazīstamas kā CYP3A4 inhibitori. Tomēr mijiedarbības iespējamību nevar izslēgt, un pacientiem ar plaši izplatītu un/vai eritrodermisku slimību vienlaicīga zināmo CYP3A4 inhibitoru (piemēram, eritromicīna, itrakonazola, ketokonazola un diltiazema) sistēmiska lietošana jāveic ar piesardzību.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījums ar proteīnkonjugētu vakcīnu pret *Neisseria meningitidis* C serogrupu ir veikts 2–11 gadus veciem bērniem. Ietekme uz tūlītēju atbildes reakciju uz vakcīnu, imūnās atmiņas veidošanos vai humorālo un šūnu medītēto imunitāti netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par takrolima ziedes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reprodūktīvo toksicitāti pēc sistēmiskas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Protopic ziedi grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem liecina, ka pēc sistēmiskas lietošanas takrolims izdalās mātes pienā. Lai gan klīniskajos pētījumos pierādīts, ka pēc takrolima ziedes lietošanas sistēmiskā iedarbība ir neliela, bērna barošana ar krūti, ārstējoties ar Protopic ziedi, nav ieteicama.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Protopic ziede neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos apmēram 50% pacientu kā blakusparādību sajūt dažāda veida ādas kairinājumu ziedes uzklāšanas vietā. Ļoti bieži novērota dedzināšanas sajūta un nieze, parasti viegla vai mērena, un tai ir tendence izzust pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Eritēma bijusi bieža ar ādas kairinājumu saistīta blakusparādība. Bieži novērota arī siltuma sajūta, sāpes, parestēzija un izsitumi ziedes uzklāšanas vietā. Bieži novērota arī alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas).

Pacienti var būt paaugstināts folikulīta, piņņu un herpes vīrusu infekciju risks.

Blakusparādības, kas, domājams, saistītas ar ārstēšanu, uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai.

To biežums definēts: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		Lokāla ādas infekcija neatkarīgi no specifiskas etioloģijas, tai skaitā, bet neaprobežojoties ar: <i>Eczema herpeticum</i> , Folikulīts, <i>Herpes simplex</i> , Herpes vīrusa infekcija, Kapoši vējbakām līdzīgi izsitumi*		<i>Acu herpes</i> vīrusa infekcija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas)		
Nervu sistēmas traucējumi		Parestēzijas un diastēzijas (hiperestēzija, dedzinoša sajūta)		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze	Pinnes*	<i>Rosacea</i> * <i>Lentigo</i> *
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Dedzināšanas sajūta ziedes uzklāšanas vietā, Nieze ziedes uzklāšanas vietā	Siltuma sajūta ziedes uzklāšanas vietā, Eritēma ziedes uzklāšanas vietā, Sāpes ziedes uzklāšanas vietā, Kairinājums ziedes uzklāšanas vietā,		Tūska ziedes uzklāšanas vietā*

		Parestēzija ziedes uzklāšanas vietā, Izsitumi ziedes uzklāšanas vietā		
Izmeklējumi				Paaugstināts zāļu līmenis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)

* Par šīm blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Uzturošā terapija

Uzturošās terapijas (divas reizes nedēļā) pētījumā pieaugušajiem un bērniem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu biežāk nekā kontroles grupā tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības: *impetigo* ziedes uzklāšanas vietā (7,7% bērniem) un infekcijas ziedes uzklāšanas vietā (6,4% bērniem un 6,3% pieaugušajiem).

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem ir līdzīgs kā pieaugušajiem novērotais.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana pēc lokālas lietošanas ir maz ticama.

Ja ziede tiek norīta, ordinē vispārēju atbalstošu ārstēšanu. Tā var ietvert vitālo pazīmju kontroli un klīniskā stāvokļa novērošanu. Ziedes pamatmasas īpašību dēļ vemšanas izraisīšanu vai kuņģa skalošanu nerekomendē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus, ATĶ kods: D11AH01

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Takrolima darbības mehānisms atopiskā dermatīta gadījumā nav pilnībā noskaidrots. Lai gan novērots tālāk minētais, šo novērojumu klīniskā nozīme atopiskā dermatīta gadījumā nav zināma.

Saistoties ar specifisku citoplazmātisku imunofilīnu (FKBP12), takrolims inhibē no kalcija atkarīgu signālu transdukcijas ceļus T šūnās, tādā veidā aizkavējot IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 un citu citokīnu, piemēram, GM-CSF, TNF- α un IFN- γ , transkripciju un sintēzi.

In vitro Langerhansa šūnās, kas izolētas no veselu cilvēku ādas, takrolims mazina stimulatoru aktivitāti attiecībā uz T šūnām. Ir pierādīts arī, ka takrolims inhibē iekaisuma mediatoru atbrīvošanos no ādas šūnām, bazofīliem un eozinofīliem.

Dzīvniekiem eksperimentālos un spontānos dermatīta modeļos, kas bija līdzīgi cilvēka atopiskajam dermatītam, takrolima ziede nomāca iekaisuma reakcijas. Takrolima ziede dzīvniekiem nemazināja ādas biezumu un neizraisīja ādas atrofiju.

Pacienti ar atopisku dermatītu ādas bojājumu mazināšanās ārstēšanas laikā ar takrolima ziedi saistījās ar samazinātu Fc receptoru ekspresiju uz Langerhansa šūnām un to hiperstimulatorās aktivitātes samazināšanos attiecībā uz T šūnām. Cilvēkiem takrolima ziede neietekmē kolagēna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Protopic efektivitāte un drošums tika izvērtēts vairāk nekā 18 500 pacientiem, kurus ārstēja ar takrolīma ziedi no I līdz III klīnisko pētījumu fāzei. Šeit parādīti dati no sešiem plašiem pētījumiem.

Sešu mēnešu ilgos daudzcentru dubultmaskētos randomizētos pētījumos pieaugušajiem ar mērenu vai smagu atopisku dermatītu divas reizes dienā ordinēja 0,1% takrolīma ziedi, un to salīdzināja ar lokālu kortikosteroīdu pamatrežīmu (0,1% hidrokortizona butirātu lietoja uz ķermeņa un ekstremitātēm, 1% hidrokortizona acetātu – uz sejas un kakla). Primārais mērķa kritērijs bija reakcijas novērtējums 3. mēnesī, ko izteica kā pacientu proporciju ar vismaz 60% uzlabošanas atbilstoši mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) starp sākotnējo stāvokli un 3. mēnesi. Reakcijas proporcija 0,1% takrolīma grupā (71,6%) bija ievērojami lielāka nekā lokāli lietojamo kortikosteroīdu terapijas grupā (50,8%; $p < 0,001$; 1. tabula). Reakcijas novērtējumi 6. mēnesī bija salīdzināmi ar 3 mēnešu rezultātiem.

1. tabula. Efektivitāte 3. mēnesī

	Lokāli lietojamo kortikosteroīdu režīms§ (N=485)	Takrolīms 0,1% (N=487)
Reakcijas novērtējums \geq 60% uzlabošanās pēc mEASI (primārais mērķa kritērijs)§§	50,8%	71,6%
Uzlabošanās \geq 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	28,5%	47,7%

§ Lokālais kortikosteroīdu dozēšanas režīms = 0,1% hidrokortizona butirāts uz ķermeņa un ekstremitātēm, 1% hidrokortizona acetāts uz sejas un kakla.

§§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Blakusparādību biežums un raksturs lielākoties bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās. Dedzināšanas sajūta, *herpes simplex*, alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas jutība pēc alkohola lietošanas), ādas notirpšana, hiperestēzija, pinnes un sēnīšu izraisīts dermatīts biežāk parādījās takrolīma grupā. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Otrajā pētījumā bērni vecumā no 2 līdz 15 gadiem ar mērenu vai smagu atopisku dermatītu divas reizes dienā trīs nedēļas saņēma 0,03% takrolīma ziedi, 0,1% takrolīma ziedi vai 1% hidrokortizona acetāta ziedi. Primārais mērķa kritērijs bija zemlīknes laukums (AUC) atbilstoši mEASI, izteikts procentos, pret sākotnējo rādītāju ārstēšanas periodā. Rezultāti no daudzcentru, dubultmaskētiem, randomizētiem pētījumiem liecina, ka takrolīma ziede 0,03% un 0,1% ir būtiski efektīvāka ($p < 0,001$ abiem) nekā 1% hidrokortizona acetāta ziede (2. tabula).

2. tabula. Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=185)	Takrolīms 0,03% (N=189)	Takrolīms 0,1% (N=186)
Vidējais mEASI, izteikts procentos attiecībā pret sākotnējo AUC (primārais mērķa kritērijs)§	64,0%	44,8%	39,8%
Uzlabošanās \geq 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	15,7%	38,5%	48,4%

§ mazākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Lokālu ādas dedzināšanas sajūtu biežāk novēroja takrolīma grupā, salīdzinot ar hidrokortizona grupu. Laika gaitā takrolīma grupā samazinājās nieze, bet to nenovēroja hidrokortizona grupā. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Trešā daudzcentru, dubultmaskēta, randomizēta pētījuma mērķis bija bērniem ar mērenu vai smagu atopisko dermatītu novērtēt 0,03% takrolīma ziedes efektivitāti un drošumu, ko uzziēda vienu vai divas reizes dienā, attiecībā pret 1% hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja divas reizes dienā. Ārstēšana turpinājās līdz trim nedēļām.

3. tabula. Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=207)	Takrolīms 0,03% (N=207)	Takrolīms 0,1% (N=210)
Vidējā mEASI, procentuālā samazināšanās (primārais mērķa kritērijs)§	47,2%	70,0%	78,7%
Uzlabošanās ≥ 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	13,6%	27,8%	36,7%

§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Primārais mērķa kritērijs tika definēts kā procentuālā mEASI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas pabeigšanai. Statistiski ticama labāka uzlabošanās tika konstatēta, lietojot 0,03% takrolīma ziedi vienu reizi dienā vai divas reizes dienā, salīdzinot ar hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja vienu reizi dienā ($p < 0,001$ abos gadījumos) (3. tabula). Lokāla ādas dedzināšanas sajūta biežāk tika novērota takrolīma grupā, salīdzinot ar hidrokortizona grupu. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Ceturtajā pētījumā, kas bija ilgstošs drošuma pētījums, apmēram 800 pacienti (vecumā ≥ 2 gadi) intermitējoši vai nepārtraukti saņēma 0,1% takrolīma ziedi līdz 4 gadiem, 300 pacientus ārstēja vismaz 3 gadus, un 79 pacienti ārstēšanu saņēma minimāli 42 mēnešus. Pamatojoties uz izmaiņām no sākotnējā stāvokļa mEASI skalā un skarto ķermeņa virsmu, neatkarīgi no vecuma, pacientiem tika konstatēta atopiskā dermatīta uzlabošanās pie visiem sekojošiem laika punktiem. Turklāt nebija pierādījumu par efektivitātes zudumu visu klīnisko pētījumu laikā. Blakusparādību vispārējam biežumam visiem pacientiem neatkarīgi no vecuma pētījumu gaitā bija tendence samazināties. Trīs visbiežāk novērotās blakusparādības, par kurām tika ziņots, bija gripai līdzīgi simptomi (saaukstēšanās, iesnas, augšējo elpceļu infekcija, u.c.), nieze un dedzināšanas sajūta ādā. Šajos ilgtermiņa pētījumos netika novērota neviena blakusparādība, par kuru nebūtu ziņots no īslaicīgiem un/vai iepriekšējiem pētījumiem.

Takrolīma ziedes efektivitāte un drošums, lietojot to uzturošajā terapijā vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta gadījumā, tika novērtēta 524 pacientiem divos III fāzes daudzcentru klīniskajos pētījumos ar līdzīgu plānu, vienā pētījumā pieaugušajiem pacientiem (≥ 16 gadus veciem) un otrā pētījumā bērniem (2–15 gadus veciem). Abos pētījumos pacienti ar aktīvu slimību tika iekļauti pētījuma atklātajā daļā (AD), kuras laikā viņi skartos bojājumus ārstēja ar takrolīma ziedi divas reizes dienā, ne ilgāk kā 6 nedēļas, līdz uzlabošanās sasniedza iepriekš definētu punktu skaitu (Pētnieku globālais novērtējums (*Investigator's Global Assessment [IGA]*) ≤ 2 , t. i., slimības izzušanu, slimības gandrīz pilnīgu izzušanu vai vieglu slimību). Pēc tam pacienti tika iekļauti līdz 12 mēnešus ilgā slimības kontroles dubultaklā daļā (SKD). Izmantojot randomizācijas metodi, pacienti tika iekļauti vai nu takrolīma ziedes grupā (0,1% pieaugušajiem, 0,03% bērniem), vai saistvielas grupā, saņemot tos reizi dienā divas reizes nedēļā – pirmdienās un ceturtdienās. Slimības paasinājuma gadījumā pacienti atklāti tika ārstēti ar takrolīma ziedi divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas, kamēr IGA punktu skaits samazinājās līdz ≤ 2 .

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija slimības paasinājumu skaits, kam SKD laikā nepieciešama "būtiska terapeitiska iejaukšanās", kas tika definēts kā paasinājums, kura IGA pirmajā uzliesmojuma dienā ir 3–5 (t. i., vidēji smaga, smaga un ļoti smaga slimība) un kam bija nepieciešama ilgāka ārstēšana nekā 7 dienas. Abos pētījumos pacientu grupā, kurā bija apvienoti pacienti ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, 12 mēnešu perioda laikā tika konstatēts būtisks ieguvums no ārstēšanas ar takrolīma ziedi divas reizes nedēļā gan attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, gan galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem. Veicot pacientu apakšgrupas, kurā bija apvienoti pacienti ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, analīzi, saglabājās šo atšķirību statistiskā ticamība (4. tabula). Šajos pētījumos netika ziņots par citām iepriekš nenovērotām blakusparādībām.

4. tabula. Efektivitāte (apakšgrupā ar vidēji smagu un smagu slimību)

	Pieaugušie ≥ 16 gadus veci		Bērni 2–15 gadus veci	
	Takrolims 0,1% Divas reizes nedēļā (N=80)	Saistviela Divas reizes nedēļā (N=73)	Takrolims 0,03% Divas reizes nedēļā (N=78)	Saistviela Divas reizes nedēļā (N=75)
Vidējais SP skaits, kam bija nepieciešama būtiska iejaukšanās, pielāgots riska laikam (pacientu procentuālais daudzums bez SP, kam būtu nepieciešama būtiska iejaukšanās)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Vidējais laiks līdz pirmajam SP, kam bija nepieciešama būtiska iejaukšanās	142 dienas	15 dienas	217 dienas	36 dienas
Vidējais SP skaits, pielāgots riska laikam (pacientu procentuālais daudzums bez neviena SP)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Vidējais laiks līdz pirmajam SP	123 dienas	14 dienas	146 dienas	17 dienas
Vidējais (SD) SP ārstēšanas dienu procentuālais daudzums	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

SP: slimības paasinājums

$P < 0,001$ par labu 0,1% (pieaugušie) un 0,03% (bērni) takrolima ziedei primārajam mērķa kritērijam un galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem

Septiņu mēnešu ilgā, dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu pētījumā imūnā atbildes reakcija uz vakcināciju tika izvērtēta pediatriem pacientiem (no 2 līdz 11 gadiem) ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu. Vienā grupā pacienti tika ārstēti ar Protopic 0,03% ziedi (n=121) divas reizes dienā 3 nedēļas un pēc tam vienu reizi dienā līdz bojājumu izzušanai. Salīdzinājuma grupā pacienti saņēma 1% hidrokortizona acetāta ziedi (HA) galvas un kakla ādas bojājumiem un 0,1% hidrokortizona butirāta ziedi ķermeņa un ekstremitāšu ādas bojājumiem (n=111) divas reizes dienā 2 nedēļas un pēc tam HA divas reizes dienā visiem bojātiem ādas laukumiem. Šajā periodā visiem pacientiem un kontrolēm (n=44) tika veikta primāra imunizācija un atkārtota vakcinācija ar proteīnkonjugētu vakcīnu pret *Neisseria meningitidis* C serotipu.

Šā pētījuma primārais mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs uz vakcināciju, kas definēts kā pacientu īpatsvars ar baktericīdu seruma antivielu (SBA) titru ≥ 8 piektās nedēļas vizītē. Atbildes reakcijas rādītāja analīze 5. nedēļā uzrādīja ārstēšanas grupu līdzvērtību (hidrokortizonam 98,3%, takrolima ziedei 95,4%; 7–11 gadi: 100% abās grupās). Rezultāti kontroles grupā bija līdzīgi. Primārā atbildes reakcija uz vakcināciju netika ietekmēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskie dati liecina, ka pēc lokālas lietošanas takrolima koncentrācija sistēmiskā cirkulācijā ir zema, un, ja tā ir mērāma, tā ir īslaicīga.

Uzsūkšanās

Dati par veselīgiem cilvēkiem liecina, ka pēc vienreizējas vai atkārtotas takrolima ziedes lokālas lietošanas sistēmiskā darbība ir niecīga vai tās nav.

Sistēmiskai imūnsupresijai pacientiem pēc orgāna transplantācijas iekšķīgi lietojama takrolīma mērķa mazākā koncentrācija ir 5–20 ng/ml. Lielākajai daļai pacientu ar atopisko dermatītu (pieaugušajiem un bērniem), kurus ārstēja ar vienreizējām vai atkārtotām takrolīma ziedes devām (0,03–0,1%) un zīdaiņiem no 5 mēnešu vecuma, kuriem lietoja takrolīma ziedi (0,03%), koncentrācija asinīs bija < 1,0 ng/ml. Kā novērots, koncentrācija asinīs, kas pārsniedza 1,0 ng/ml, bija pārejoša. Sistēmiskā iedarbība palielinājās, palielinoties ārstējamam ādas laukumam. Taču takrolīma lokālās absorbcijas apjoms un ātrums samazinājās, ādai sadzīstot. Gan bērniem, gan pieaugušajiem, ārstējot vidēji 50% no ādas virsmas, takrolīma sistēmiskā iedarbība (t. i., AUC) no Protopic ziedes ir apmēram 30 reizes mazāka, salīdzinot ar to, kāda novērota pēc perorālām imūnsupresīvām devām pacientiem ar nieru un aknu transplantātiem. Zemākā takrolīma koncentrācija asinīs, pie kuras novēro sistēmisko iedarbību, nav zināma.

Nav pierādījumu par takrolīma sistēmisko uzkrāšanos pacientiem (pieaugušajiem un bērniem), kurus ilgstoši (līdz 1 gadam) ārstē ar takrolīma ziedi.

Izkliede

Ar takrolīma ziedi sistēmiskā iedarbība ir niecīga, takrolīma izteiktā saistība ar plazmas proteīniem (> 98,8%) tiek uzskatīta kā klīniski nenozīmīga.

Uzklājot takrolīma ziedi, takrolīms selektīvi nokļūst uz ādas ar minimālu sistēmisku iedarbību.

Biotransformācija

Takrolīma metabolisms, lietojot uz ādas, nav pierādāms. Sistēmiski pieejamais takrolīms tiek plaši metabolizēts aknās ar CYP3A4.

Eliminācija

Ir pierādīts, ka, ievadot intravenozi, takrolīmam ir neliela klīrensa norma. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir apmēram 2,25 litri/st. Sistēmiski pieejama takrolīma aknu klīrenss varētu būt samazināts pacientiem ar smagu aknu mazspēju vai pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar zālēm, kuras ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori.

Noteikts, ka pēc atkārtotas lokālas ziedes lietošanas takrolīma vidējais eliminācijas pusperiods bija 75 stundas pieaugušajiem un 65 stundas bērniem.

Pediātriskā populācija

Takrolīma farmakokinētika pēc lokālas lietošanas ir līdzīga kā pieaugušajiem novērotā, ar minimālu sistēmisku iedarbību un bez pierādījumiem par uzkrāšanos (skatīt augstāk).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte un lokālā panesamība

Atkārtota lokāla takrolīma ziedes vai tās pamata lietošana žurkām, trušiem un minicūciņām saistījās ar nelielām ādas izmaiņām, piemēram, eritēmu, tūsku un papulām.

Ilgstoša lokāla takrolīma ieziešana žurkām izraisīja sistēmisku toksicitāti, ieskaitot aknu, aizkuņģa dziedzera, acu un nervu sistēmas izmaiņas. Izmaiņas izraisīja spēcīga sistēmiska iedarbība uz grauzējiem takrolīma transdermālas absorbcijas rezultātā. Neliela ķermeņa masas pieauguma samazināšanās mātītēm bija vienīgā sistēmiskā izmaiņa minicūciņām pie augstas ziedes koncentrācijas (3%).

Pierādīts, ka truši bija sevišķi jutīgi pret takrolīma intravenozu ievadīšanu; tika novērota pārejoša kardiotoksiska iedarbība.

Mutagenitāte

In vitro un *in vivo* testi neliecināja par takrolīma genotoksisko potenciālu.

Kancerogenitāte

Sistēmiskās kancerogenitātes pētījumos ar pelēm (18 mēnešus) un žurkām (24 mēnešus) netika atklāts takrolīma kancerogēnais potenciāls.

24 mēnešu ilgā ādas kancerogenitātes pētījumā pelēm ar 0,1% ziedi netika novēroti ādas audzēji. Šajā pašā pētījumā saistībā ar izteiktu sistēmisku iedarbību tika atklāta biežāka limfomas sastopamība.

Fotokancerogenitātes pētījumos peles-albīni bez vilnas pastāvīgi saņēma takrolima ziedi un UV radiāciju. Dzīvniekiem, kuri saņēma takrolima ziedi, novēroja statistiski būtisku ādas audzēju (skvamozo šūnu karcinomas) attīstības laika samazināšanos un palielinātu audzēju skaitu. Šādu iedarbību novēroja, lietojot augstākas koncentrācijas 0,3% un 1%. Saistība cilvēkam pašlaik nav zināma. Nav skaidrs, vai takrolima ietekme saistīta ar sistēmisko imūnsupresiju vai lokālo iedarbību. Risku cilvēkam nevar pilnībā izslēgt, jo vietējas imūnsupresijas iespēja, ilgstoši lietojot takrolima ziedi, nav zināma.

Reprodukcijas toksicitāte

Embrija/augļa toksicitāte tika novērota žurkām un trušiem, bet tikai pie devām, kas izraisīja būtisku toksicitāti dzīvnieku mātītēm. Pie augstām takrolima zemādas devām žurku tēviņiem tika konstatēta samazināta spermas funkcija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Baltais mīkstais parafīns
Parafīneļļa
Propilēnkarbonāts
Baltais vasks
Cietais parafīns
Butilhidroksitoluols (E321)
All-*rac*- α -tokoferols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lamināta tūbās ar zema blīvuma polietilēna iekšējo slāni un ar baltu polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu.

Iepakojuma lielums: 10 g, 30 g un 60 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 28. februāris
Pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,1% ziede

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g Protopic 0,1% ziedes satur 1,0 mg takrolima, takrolima monohidrāta (*Tacrolimusum monohydricum*) veidā (0,1%).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Butilhidroksitoluols (E 321) 15 mikrogrami/g ziedes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ziede

Balta vai viegli dzeltenīga ziede.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Protopic 0,1% ziede ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem).

Uzliesmojuma ārstēšana

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanā pieaugušajiem pacientiem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, vai to nepanes.

Uzturošā terapija

Terapija vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta uzliesmojumu profilaksei un remisijas periodu pagarināšanai pacientiem, kuriem novēro biežus slimības paasinājumus (t. i., 4 reizes gadā vai biežāk) un kuriem ir novērota sākotnēja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar takrolima ziedi, kas lietota divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas (bojājumi izzuduši, gandrīz izzuduši vai nelieli bojājumi).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Protopic drīkst sākt ārsti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnostikā un ārstēšanā.

Ir pieejami divi Protopic ziedes stiprumi – Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede.

Devas

Uzliesmojuma ārstēšana

Protopic var lietot īslaicīgas un ilgstošas ar pārtraukumiem terapijas kursā. Lietojot ilgstoši, terapija nedrīkst būt nepārtraukta.

Ārstēšana ar Protopic jāuzsāk, parādoties pirmajām pazīmēm un simptomiem. Katrs skartais ādas laukums jāārstē ar Protopic tīkmēr, kamēr bojājumi izzūd, gandrīz izzūd vai ir tikai nelieli bojājumi. Pēc tam pacienti ir piemēroti uzturošai terapijai (skatīt zemāk). Parādoties pirmajām slimības simptomu recidīva (uzliesmojuma) pazīmēm, ārstēšana jāatsāk.

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Ārstēšana jāuzsāk ar Protopic 0,1% ziedi divas reizes dienā un jāturpina, līdz izzūd bojājumi. Ja simptomi parādās no jauna, ir jāatsāk ārstēšana ar Protopic 0,1% ziedi divas reizes dienā. Jācenšas samazināt lietošanas biežumu vai lietot vājāka stipruma Protopic 0,03% ziedi, ja klīniskie apstākļi atļauj.

Parasti uzlabošanos novēro vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja pēc divu nedēļu ārstēšanas uzlabošanās pazīmes nenovēro, jāapsver turpmākās terapijas iespējas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi. Tomēr klīniskā pieredze, kas iegūta šai pacientu grupai, neliecina par nepieciešamību pielāgot devu.

Pediātriskā populācija

Bērniem vecumā no 2 līdz 16 gadiem jālieto tikai Protopic 0,03% ziede.

Protopic ziedi nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, līdz papildu datu iegūšanai.

Uzturošā terapija

Pacienti, kuriem ir atbildes reakcija uz ārstēšanu ar takrolīma ziedi, kas lietota divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas (bojājumi izzuduši, gandrīz izzuduši vai ir nelieli bojājumi), ir piemēroti uzturošai terapijai.

Pieaugušie un pusaudži (no 16 gadu vecuma un vecāki)

Pieaugušajiem pacientiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem) jālieto 0,1% Protopic ziede.

Protopic ziede jāuzklāj vienu reizi dienā divas reizes nedēļā (piem., pirmdienās un ceturtdienās) uz laukumiem, kurus parasti skar atopiskais dermatīts, lai aizkavētu progresēšanu līdz uzliesmojumam. Starp ziedes lietošanas reizēm jābūt vismaz 2–3 dienu pārtraukumam, kad Protopic terapija netiek lietota.

Pēc 12 mēnešiem ārstam jānovērtē pacienta stāvoklis un jāpieņem lēmums, vai turpināt uzturošo terapiju, jo trūkst drošuma datu par uzturošo terapiju, kas tiek veikta ilgāk nekā 12 mēnešus.

Ja parādās uzliesmojuma pazīmes, jāatsāk ārstēšana divas reizes dienā (skatīt apakšpunktu par uzliesmojuma ārstēšanu iepriekš tekstā).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi (skatīt apakšpunktu par uzliesmojuma ārstēšanu iepriekš tekstā).

Pediātriskā populācija

Bērniem no 2 līdz 16 gadu vecumam jālieto tikai Protopic 0,03% ziede.

Protopic ziedi nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem, līdz papildu datu iegūšanai.

Lietošanas veids

Protopic ziede jāuztriež plānā kārtā uz skartajiem ādas laukumiem vai tiem ādas laukumiem, kas parasti tiek skarti. Protopic ziedi var lietot uz jebkuras ķermeņa daļas, ieskaitot seju, kaklu un ādas krokas, izņemot gļotādas. Protopic ziedi nedrīkst lietot zem pārsēja, jo šāds lietošanas veids pacientiem nav pētīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, makrolīdiem kopumā vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Protopic ziedes lietošanas laikā jāierobežo ādas pakļaušana saules gaismas iedarbībai un jāizvairās no ultravioletās (UV) gaismas ietekmes, sauļojoties solārijā, un no terapijas ar UVB un UVA kombinācijā ar psoralēniem (PUVA) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ārstam jāinformē pacients par atbilstošām metodēm, kas pasargā no saules gaismas iedarbības, piemēram, uzturēšanās saulē ierobežošanu līdz minimumam, aizsargvielu lietošanu un ādas noseģšanu ar atbilstošu apģērbu. Protopic ziedi nedrīkst ziest uz iespējami ļaundabīgiem vai priekšvēža bojājumiem. Ja ārstētajā apvidū parādās jaunas izmaiņas, kas atšķiras no iepriekšējās ekzēmas, tās jāizvērtē ārstam.

Takrolima ziedes lietošana nav ieteicama pacientiem ar ādas barjeras defektu, piemēram, *Netherton* sindromu, lamelāru ihtiozi, ģeneralizētu eritrodermu, gangrenozo piodermiju vai transplantāta atgrūšanas slimības ādas formu. Šie ādas stāvokļi var palielināt takrolima sistēmisko absorbciju. Pēc reģistrācijas laikā šādu stāvokļu gadījumā ir ziņots par paaugstinātu takrolima līmeni asinīs. Protopic nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, kā arī pacientiem, kuri saņem imunitāti nomācošu terapiju.

Lietojot Protopic ilgstoši pacientiem ar plašiem ādas bojājumiem, īpaši bērniem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Protopic terapijas laikā pacienti, jo īpaši pediatrikie pacienti, pastāvīgi jāpārbauda, lai konstatētu, vai viņiem ir atbildes reakcija uz ārstēšanu un vai ir vajadzīga turpmāka ārstēšana. Pēc 12 mēnešu perioda šādām pārbaudēm jāietver Protopic terapijas atlikšana pediatrikajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Protopic aktīvā viela ir takrolims – kalcineirīna inhibitors. Pacientiem pēc orgāna transplantācijas ilgstoša sistēmiska intensīvas imūnsupresijas ietekme pēc kalcineirīna inhibitoru sistēmiskas lietošanas ir saistīta ar palielinātu limfomas un ādas ļaundabīgu audzēju risku. Pacientiem ar atopisku dermatītu, kuri ārstēti ar Protopic, nozīmīgs sistēmisks takrolima līmenis nav konstatēts, un vietējas imūnsupresijas nozīme nav zināma.

Pamatojoties uz ilgstošu pētījumu rezultātiem un pieredzi, nav apstiprināta saistība starp ārstēšanu ar Protopic ziedi un ļaundabīgu audzēju attīstību, taču nav iespējams nākt pie galīgiem secinājumiem. Ieteicams lietot visvājākā stipruma takrolima ziedi un ievērot vismazāko lietošanas biežumu visisāko nepieciešamo laika periodu, ko nosaka atbilstoši ārsta veiktajam klīnisko apstākļu novērtējumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos retos gadījumos (0,8%) ziņots par limfadenopātiju. Lielākā daļa šo gadījumu bija saistīta ar infekcijām (ādas, respiratorās sistēmas, zobu), kas tika izārstētas ar atbilstošu antibiotiku terapiju. Ja terapijas sākumā ir limfadenopātija, jāveic izmeklēšana un turpmāka kontrole. Ja limfadenopātija saglabājas, jāpēta limfadenopātijas etioloģija. Ja limfadenopātijas etioloģija nav skaidra, kā arī akūtas infekciozas mononukleozes gadījumā, jāapsver Protopic lietošanas pārtraukšana. Pacienti, kuriem ārstēšanās laikā veidojas limfadenopātija, jākontrolē, lai nodrošinātu limfadenopātijas izzišanu.

Pacienti ar atopisku dermatītu ir predisponēti uz virspusējām ādas infekcijām. Protopic ziede nav izvērtēta attiecībā uz efektivitāti un drošumu klīnisku infekciju un atopiskā dermatīta gadījumā. Pirms terapijas ar Protopic ziedi uzsākšanas ārstēšanas vietā jāatbrīvojas no klīniskām infekcijām. Ārstēšana ar Protopic ir saistīta ar paaugstinātu folikulīta un herpes vīrusa infekcijas (*herpes simplex* dermatīts [*eczema herpeticum*], *herpes simplex* [aukstuma pumpa], Kapoši vējbakām līdzīgi izsitumi) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo infekciju klātbūtnē jāizvērtē Protopic lietošanas riska un gaidāmā labvēlīgā efekta attiecības.

Uz ādas laukumiem, kur uzziest Protopic ziedi, 2 stundas nedrīkst lietot mīkstinājošus līdzekļus. Nav izvērtēta vienlaicīga lokāli lietojamu preparātu izmantošana. Nav pieredzes par vienlaicīgu sistēmisko steroīdu vai imūnsupresantu lietošanu.

Jāizvairās no kontakta ar acīm un gļotādas membrānām. Ja nejauši ziede nokļuvusi minētajos laukumos, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.

Nav pēfīta Protopic ziedes lietošana zem pārsēja. Nerekomendē spiedošu apģērbu.

Tāpat kā citu lokāli lietojamu zāļu gadījumā, pēc ziedes uzziēšanas jānomazgā rokas, izņemot gadījumus, kad tās tiek ārstētas.

Takrolims tiek plaši metabolizēts aknās, un, lai gan pēc lokālas lietošanas koncentrācija asinīs ir zema, pacientiem ar aknu mazspēju ziede jālieto ar piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Brīdinājumi par palīgvielām

Protopic ziede satur butilhidroksitoluolu (E321) kā palīgvielu, kas var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar takrolima ziedi lokāli lietojamu zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Takrolims netiek metabolizēts cilvēka ādā, kas liecina par to, ka nav iespējama mijiedarbība caur ādu, kas varētu ietekmēt takrolima metabolismu.

Sistēmiski pieejamais takrolims tiek metabolizēts ar hepatisko citohromu P450 3A4 (CYP3A4). Lietojot lokāli, sistēmiskā takrolima iedarbība ir neliela (< 1,0 ng/ml) un, maz ticams, ka to ietekmētu vienlaicīga vielu lietošana, kas pazīstamas kā CYP3A4 inhibitori. Tomēr, mijiedarbības iespējamību nevar izslēgt, un pacientiem ar plaši izplatītu un/vai eritrodermisku slimību vienlaicīga zināmo CYP3A4 inhibitoru (piemēram, eritromicīna, itrakonazola, ketokonazola un diltiazema) sistēmiska lietošana jāveic ar piesardzību.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījums ar proteīnkonjugētu vakcīnu pret *Neisseria meningitidis* C serogrupu ir veikts 2–11 gadus veciem bērniem. Ietekme uz tūlītēju atbildes reakciju uz vakcīnu, imūnās atmiņas veidošanos vai humorālo un šūnu medītēto imunitāti netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par takrolima ziedes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc sistēmiskas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Protopic ziedi grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem liecina, ka pēc sistēmiskas lietošanas takrolims izdalās mātes pienā. Lai gan klīniskajos pētījumos pierādīts, ka pēc takrolima ziedes lietošanas sistēmiskā iedarbība ir neliela, bērna barošana ar krūti, ārstējoties ar Protopic ziedi, nav ieteicama.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Protopic ziede neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos apmēram 50% pacientu kā blakusparādību sajūt dažāda veida ādas kairinājumu ziedes uzklāšanas vietā. Ļoti bieži novērota dedzināšanas sajūta un nieze, parasti viegla vai mērena, un

tai ir tendence izzust pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Eritēma bijusi bieža ar ādas kairinājumu saistīta blakusparādība. Bieži novērota arī siltuma sajūta, sāpes, parestēzija un izsitumi ziedes uzklāšanas vietā. Bieži novērota arī alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas).

Pacientiem var būt paaugstināts folikulīta, piņņu un herpes vīrusu infekciju risks.

Blakusparādības, kas, domājams, saistītas ar ārstēšanu, uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai.

To biežums definēts: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		Lokāla ādas infekcija neatkarīgi no specifiskas etioloģijas, tai skaitā, bet neaprobežojoties ar: <i>Eczema herpeticum</i> , Folikulīts, <i>Herpes simplex</i> , Herpes vīrusa infekcija, Kapoši vējbakām līdzīgi izsitumi*		Acu herpes vīrusa infekcija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas)		
Nervu sistēmas traucējumi		Parestēzijas un diastēzijas (hiperestēzija, dedzinoša sajūta)		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze	Pinnes*	<i>Rosacea</i> * <i>Lentigo</i> *
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Dedzināšanas sajūta ziedes uzklāšanas vietā, Nieze ziedes uzklāšanas vietā	Siltuma sajūta ziedes uzklāšanas vietā, Eritēma ziedes uzklāšanas vietā, Sāpes ziedes uzklāšanas vietā, Kairinājums ziedes uzklāšanas vietā, Parestēzija ziedes uzklāšanas vietā, Izsitumi ziedes uzklāšanas vietā		Tūska ziedes uzklāšanas vietā*
Izmeklējumi				Paaugstināts zāļu līmenis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)

* Par šīm blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Uzturošā terapija

Uzturošās terapijas (divas reizes nedēļā) pētījumā pieaugušajiem un bērniem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu biežāk nekā kontroles grupā tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības: *impetigo* ziedes uzklāšanas vietā (7,7% bērniem) un infekcijas ziedes uzklāšanas vietā (6,4% bērniem un 6,3% pieaugušajiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana pēc lokālas lietošanas ir maz ticama.

Ja ziede tiek norīta, ordinē vispārēju atbalstošu ārstēšanu. Tā var ietvert vitālo pazīmju kontroli un klīniskā stāvokļa novērošanu. Ziedes pamatmasas īpašību dēļ vemšanas izraisīšanu vai kuņģa skalošanu nerekomendē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus, ATĶ kods: D11AH01

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Takrolima darbības mehānisms atopiskā dermatīta gadījumā nav pilnībā noskaidrots. Lai gan novērots tālāk minētais, šo novērojumu klīniskā nozīme atopiskā dermatīta gadījumā nav zināma.

Saistoties ar specifisku citoplazmātisku imunofilnu (FKBP12), takrolims inhibē no kalcija atkarīgu signālu transdukcijas ceļus T šūnās, tādā veidā aizkavējot IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 un citu citokīnu, piemēram, GM-CSF, TNF- α un IFN- γ , transkripciju un sintēzi.

In vitro Langerhansa šūnās, kas izolētas no veselu cilvēku ādas, takrolims mazina stimulatoro aktivitāti attiecībā uz T šūnām. Ir pierādīts arī, ka takrolims inhibē iekaisuma mediatoru atbrīvošanos no ādas šūnām, bazofīliem un eozinofīliem.

Dzīvniekiem eksperimentālos un spontānos dermatīta modeļos, kas bija līdzīgi cilvēka atopiskajam dermatītam, takrolima ziede nomāca iekaisuma reakcijas. Takrolima ziede dzīvniekiem nemazināja ādas biezumu un neizraisīja ādas atrofiju.

Pacientiem ar atopisku dermatītu ādas bojājumu mazināšanās ārstēšanas laikā ar takrolima ziedi saistījās ar samazinātu Fc receptoru ekspresiju uz Langerhansa šūnām un to hiperstimulatorās aktivitātes samazināšanos attiecībā uz T šūnām. Cilvēkiem takrolima ziede neietekmē kolagēna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Protopic efektivitāte un drošums tika izvērtēts vairāk nekā 18 500 pacientiem, kurus ārstēja ar takrolima ziedi no I līdz III klīnisko pētījumu fāzei. Šeit parādīti dati no sešiem plašiem pētījumiem.

Sešu mēnešu ilgos daudzcentru dubultmaskētos randomizētos pētījumos pieaugušajiem ar mērenu vai smagu atopisku dermatītu divas reizes dienā ordinēja 0,1% takrolima ziedi, un to salīdzināja ar lokālu kortikosteroīdu pamat režīmu (0,1% hidrokortizona butirātu lietoja uz ķermeņa un ekstremitātēm, 1% hidrokortizona acetātu – uz sejas un kakla). Primārais mērķa kritērijs bija reakcijas novērtējums 3. mēnesī, ko izteica kā pacientu proporciju ar vismaz 60% uzlabošanos atbilstoši mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) starp sākotnējo stāvokli un 3. mēnesi. Reakcijas proporcija 0,1% takrolima grupā (71,6%) bija ievērojami lielāka nekā lokāli lietojamo kortikosteroīdu terapijas grupā (50,8%; $p < 0,001$; 1. tabula). Reakcijas novērtējumi 6. mēnesī bija salīdzināmi ar 3 mēnešu rezultātiem.

1. tabula. Efektivitāte 3. mēnesī

	Lokāli lietojamo kortikosteroīdu režīms§ (N=485)	Takrolims 0,1% (N=487)
Reakcijas novērtējums \geq 60% uzlabošanās pēc mEASI (primārais mērķa kritērijs)§§	50,8%	71,6%
Uzlabošanās \geq 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	28,5%	47,7%

§ Lokālais kortikosteroīdu dozēšanas režīms = 0,1% hidrokortizona butirāts uz ķermeņa un ekstremitātēm, 1% hidrokortizona acetāts uz sejas un kakla.

§§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Blakusparādību biežums un raksturs lielākoties bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās. Dedzināšanas sajūta, *herpes simplex*, alkohola nepanesamība (sejas pietūkums vai ādas jutība pēc alkohola lietošanas), ādas notirpšana, hiperestēzija, pinnes un sēnišu izraisīts dermatīts biežāk parādījās takrolima grupā. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Otrajā pētījumā bērni vecumā no 2 līdz 15 gadiem ar mērenu vai smagu atopisko dermatītu divas reizes dienā trīs nedēļas saņēma 0,03% takrolima ziedi, 0,1% takrolima ziedi vai 1% hidrokortizona acetāta ziedi. Primārais mērķa kritērijs bija zemlīknes laukums (AUC) atbilstoši mEASI, izteikts procentos, pret sākotnējo rādītāju ārstēšanas periodā. Rezultāti no daudzcentru, dubultmaskētiem, randomizētiem pētījumiem liecina, ka takrolima ziede 0,03% un 0,1% ir būtiski efektīvāka ($p < 0,001$ abiem) nekā 1% hidrokortizona acetāta ziede (2. tabula).

2. tabula. Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=185)	Takrolims 0,03% (N=189)	Takrolims 0,1% (N=186)
Vidējais mEASI, izteikts procentos attiecībā pret sākotnējo AUC (primārais mērķa kritērijs)§	64,0%	44,8%	39,8%
Uzlabošanās \geq 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	15,7%	38,5%	48,4%

§ mazākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Lokālu ādas dedzināšanas sajūtu biežāk novēroja takrolima grupā, salīdzinot ar hidrokortizona grupu. Laika gaitā takrolima grupā samazinājās nieze, bet to nenovēroja hidrokortizona grupā. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Trešā daudzcentru, dubultmaskēta, randomizēta pētījuma mērķis bija bērniem ar mērenu vai smagu atopisko dermatītu novērtēt 0,03% takrolima ziedes efektivitāti un drošumu, ko uzzieda vienu vai divas reizes dienā, attiecībā pret 1% hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja divas reizes dienā. Ārstēšana turpinājās līdz trim nedēļām.

3. tabula. Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=207)	Takrolims 0,03% (N=207)	Takrolims 0,1% (N=210)
Vidējā mEASI, procentuālā samazināšanās (primārais mērķa kritērijs)§	47,2%	70,0%	78,7%
Uzlabošanās \geq 90% pēc ārstu vispārējā novērtējuma	13,6%	27,8%	36,7%

§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Primārais mērķa kritērijs tika definēts kā procentuālā mEASI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas pabeigšanai. Statistiski ticama labāka uzlabošanās tika konstatēta, lietojot 0,03% takrolima ziedi vienu reizi dienā vai divas reizes dienā, salīdzinot ar hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja vienu reizi dienā ($p < 0,001$ abos gadījumos) (3. tabula). Lokāla ādas dedzināšanas sajūta biežāk tika novērota takrolima grupā, salīdzinot ar hidrokortizona grupu. Visā pētījumu laikā nevienā ārstēšanas grupā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas laboratorijas testu rādītājos vai vitālajās pazīmēs.

Ceturtajā pētījumā, kas bija ilgstošs drošuma pētījums, apmēram 800 pacienti (vecumā ≥ 2 gadi) intermitējoši vai nepārtraukti saņēma 0,1% takrolima ziedi līdz 4 gadiem, 300 pacientus ārstēja vismaz 3 gadus, un 79 pacienti ārstēšanu saņēma minimāli 42 mēnešus. Pamatojoties uz izmaiņām no sākotnējā stāvokļa mEASI skalā un skarto ķermeņa virsmu, neatkarīgi no vecuma, pacientiem tika konstatēta atopiskā dermatīta uzlabošanās pie visiem sekojošiem laika punktiem. Turklāt nebija pierādījumu par efektivitātes zudumu visu klīnisko pētījumu laikā. Blakusparādību vispārējam biežumam visiem pacientiem neatkarīgi no vecuma pētījumu gaitā bija tendence samazināties. Trīs visbiežāk novērotās blakusparādības, par kurām tika ziņots, bija gripai līdzīgi simptomi (saaukstēšanās, iesnas, augšējo elpceļu infekcija, u.c.), nieze un dedzināšanas sajūta ādā. Šajos ilgtermiņa pētījumos netika novērota neviena blakusparādība, par kuru nebūtu ziņots no īslaicīgiem un/vai iepriekšējiem pētījumiem.

Takrolima ziedes efektivitāte un drošums, lietojot to uzturošajā terapijā vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta gadījumā, tika novērtēta 524 pacientiem divos III fāzes daudzcentru klīniskajos pētījumos ar līdzīgu plānu, vienā pētījumā pieaugušajiem pacientiem (≥ 16 gadus veciem) un otrā pētījumā bērniem (2–15 gadus veciem). Abos pētījumos pacienti ar aktīvu slimību tika iekļauti pētījuma atklātajā daļā (AD), kuras laikā viņi skartos bojājumus ārstēja ar takrolima ziedi divas reizes dienā, ne ilgāk kā 6 nedēļas, līdz uzlabošanās sasniedza iepriekš definētu punktu skaitu (Pētnieku globālais novērtējums (*Investigator's Global Assessment [IGA]*) ≤ 2 , t. i., slimības izzušanu, slimības gandrīz pilnīgu izzušanu vai vieglu slimību). Pēc tam pacienti tika iekļauti līdz 12 mēnešus ilgā slimības kontroles dubultaklā daļā (SKD). Izmantojot randomizācijas metodi, pacienti tika iekļauti vai nu takrolima ziedes grupā (0,1% pieaugušajiem, 0,03% bērniem), vai saistvielas grupā, saņemot tos reizi dienā divas reizes nedēļā – pirmdienās un ceturtdienās. Slimības paasinājuma gadījumā pacienti atklāti tika ārstēti ar takrolima ziedi divas reizes dienā ne ilgāk kā 6 nedēļas, kamēr IGA punktu skaits samazinājās līdz ≤ 2 .

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija slimības paasinājumu skaits, kam SKD laikā nepieciešama "būtiska terapeitiska iejaukšanās", kas tika definēts kā paasinājums, kura IGA pirmajā uzliesmojuma dienā ir 3–5 (t. i., vidēji smaga, smaga un ļoti smaga slimība) un kam bija nepieciešama ilgāka ārstēšana nekā 7 dienas. Abos pētījumos pacientu grupā, kurā bija apvienoti pacienti ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, 12 mēnešu perioda laikā tika konstatēts būtisks ieguvums no ārstēšanas ar takrolima ziedi divas reizes nedēļā gan attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, gan galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem. Veicot pacientu apakšgrupas, kurā bija apvienoti pacienti ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, analīzi, saglabājās šo atšķirību statistiskā ticamība (4. tabula). Šajos pētījumos netika ziņots par citām iepriekš nenovērotām blakusparādībām.

4. tabula. Efektivitāte (apakšgrupā ar vidēji smagu un smagu slimību)

	Pieaugušie ≥ 16 gadus veci		Bērni 2–15 gadus veci	
	Takrolims 0,1% Divas reizes nedēļā (N=80)	Saistviela Divas reizes nedēļā (N=73)	Takrolims 0,03% Divas reizes nedēļā (N=78)	Saistviela Divas reizes nedēļā (N=75)
Vidējais SP skaits, kam bija nepieciešama būtiska iejaukšanās, pielāgots riska laikam (pacientu procentuālais daudzums bez SP, kam būtu nepieciešama būtiska iejaukšanās)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Vidējais laiks līdz pirmajam SP, kam bija nepieciešama būtiska iejaukšanās	142 dienas	15 dienas	217 dienas	36 dienas
Vidējais SP skaits, pielāgots riska laikam (pacientu procentuālais daudzums bez neviena SP)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Vidējais laiks līdz pirmajam SP	123 dienas	14 dienas	146 dienas	17 dienas
Vidējais (SD) SP ārstēšanas dienu procentuālais daudzums	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

SP: slimības paasinājums

$P < 0,001$ par labu 0,1% (pieaugušie) un 0,03% (bērni) takrolima ziedei primārajam mērķa kritērijam un galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem

Septiņu mēnešu ilgā, dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu pētījumā imūnā atbildes reakcija uz vakcināciju tika izvērtēta pediatriem pacientiem (no 2 līdz 11 gadiem) ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu. Vienā grupā pacienti tika ārstēti ar Protopic 0,03% ziedi (n=121) divas reizes dienā 3 nedēļas un pēc tam vienu reizi dienā līdz bojājumu izzušanai. Salīdzinājuma grupā pacienti saņēma 1% hidrokortizona acetāta ziedi (HA) galvas un kakla ādas bojājumiem un 0,1% hidrokortizona butirāta ziedi ķermeņa un ekstremitāšu ādas bojājumiem (n=111) divas reizes dienā 2 nedēļas un pēc tam HA divas reizes dienā visiem bojātiem ādas laukumiem. Šajā periodā visiem pacientiem un kontrolēm (n=44) tika veikta primāra imunizācija un atkārtota vakcinācija ar proteīnkonjugētu vakcīnu pret *Neisseria meningitidis* C serotipu.

Sā pētījuma primārais mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs uz vakcināciju, kas definēts kā pacientu īpatsvars ar bakteriādu seruma antivielu (SBA) titru ≥ 8 piektās nedēļas vizītē. Atbildes reakcijas rādītāja analīze 5. nedēļā uzrādīja ārstēšanas grupu līdzvērtību (hidrokortizonam 98,3%, takrolima ziedei 95,4%; 7–11 gadi: 100% abās grupās). Rezultāti kontroles grupā bija līdzīgi. Primārā atbildes reakcija uz vakcināciju netika ietekmēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskie dati liecina, ka pēc lokālas lietošanas takrolima koncentrācija sistēmiskā cirkulācijā ir zema, un, ja tā ir mērāma, tā ir īslaicīga.

Uzsūkšanās

Dati par veselīgiem cilvēkiem liecina, ka pēc vienreizējas vai atkārtotas takrolima ziedes lokālas lietošanas sistēmiskā darbība ir niecīga, vai tās nav.

Sistēmiskai imūnsupresijai pacientiem pēc orgāna transplantācijas iekšķīgi lietojama takrolīma mērķa mazākā koncentrācija ir 5–20 ng/ml. Lielākajai daļai pacientu ar atopisko dermatītu (pieaugušajiem un bērniem), kurus ārstēja ar vienreizējām vai atkārtotām takrolīma ziedes devām (0,03–0,1%) un zīdaiņiem no 5 mēnešu vecuma, kuriem lietoja takrolīma ziedi (0,03%), koncentrācija asinīs bija < 1,0 ng/ml. Kā novērots, koncentrācija asinīs, kas pārsniedza 1,0 ng/ml, bija pārejoša. Sistēmiskā iedarbība palielinājās, palielinoties ārstējamam ādas laukumam. Taču takrolīma lokālās absorbcijas apjoms un ātrums samazinājās, ādai sadzīstot. Gan bērniem, gan pieaugušajiem, ārstējot vidēji 50% no ādas virsmas, takrolīma sistēmiskā iedarbība (t. i., AUC) no Protopic ziedes ir apmēram 30 reizes mazāka, salīdzinot ar to, kāda novērota pēc perorālām imūnsupresīvām devām pacientiem ar nieru un aknu transplantātiem. Zemākā takrolīma koncentrācija asinīs, pie kuras novēro sistēmisko iedarbību, nav zināma.

Nav pierādījumu par takrolīma sistēmisko uzkrāšanos pacientiem (pieaugušajiem un bērniem), kurus ilgstoši (līdz 1 gadam) ārstē ar takrolīma ziedi.

Izkliede

Ar takrolīma ziedi sistēmiskā iedarbība ir niecīga, takrolīma izteiktā saistība ar plazmas proteīniem (> 98,8%) tiek uzskatīta kā klīniski nenozīmīga.

Uzklājot takrolīma ziedi, takrolīms selektīvi nokļūst uz ādas ar minimālu sistēmisku iedarbību.

Biotransformācija

Takrolīma metabolisms, lietojot uz ādas, nav pierādāms. Sistēmiski pieejamais takrolīms tiek plaši metabolizēts aknās ar CYP3A4.

Eliminācija

Ir pierādīts, ka, ievadot intravenozi, takrolīmam ir neliela klīrensa norma. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir apmēram 2,25 litri/st. Sistēmiski pieejama takrolīma aknu klīrenss varētu būt samazināts pacientiem ar smagu aknu mazspēju vai pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar zālēm, kuras ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori.

Noteikts, ka pēc atkārtotas lokālas ziedes lietošanas takrolīma vidējais eliminācijas pusperiods bija 75 stundas pieaugušajiem un 65 stundas bērniem.

Pediātriskā populācija

Takrolīma farmakokinētika pēc lokālas lietošanas ir līdzīga kā pieaugušajiem novērotā, ar minimālu sistēmisku iedarbību un bez pierādījumiem par uzkrāšanos (skatīt augstāk).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte un lokālā panesamība

Atkārtota lokāla takrolīma ziedes vai tās pamata lietošana žurkām, trušiem un minicūciņām saistījās ar nelielām ādas izmaiņām, piemēram, eritēmu, tūsku un papulām.

Ilgstoša lokāla takrolīma ieziešana žurkām izraisīja sistēmisku toksicitāti, ieskaitot aknu, aizkuņģa dziedzera, acu un nervu sistēmas izmaiņas. Izmaiņas izraisīja spēcīga sistēmiska iedarbība uz grauzējiem takrolīma transdermālas absorbcijas rezultātā. Neliela ķermeņa masas pieauguma samazināšanās mātītēm bija vienīgā sistēmiskā izmaiņa minicūciņām pie augstas ziedes koncentrācijas (3%).

Pierādīts, ka truši bija sevišķi jutīgi pret takrolīma intravenozu ievadīšanu; tika novērota pārejoša kardiotoksiska iedarbība.

Mutagenitāte

In vitro un *in vivo* testi neliecināja par takrolīma genotoksisko potenciālu.

Kancerogenitāte

Sistēmiskās kancerogenitātes pētījumos ar pelēm (18 mēnešus) un žurkām (24 mēnešus) netika atklāts takrolīma kancerogēnais potenciāls.

24 mēnešu ilgā ādas kancerogenitātes pētījumā pelēm ar 0,1% ziedi netika novēroti ādas audzēji. Šajā pašā pētījumā saistībā ar izteiktu sistēmisku iedarbību tika atklāta biežāka limfomas sastopamība.

Fotokancerogenitātes pētījumos peles-albīni bez vilnas pastāvīgi saņēma takrolima ziedi un UV radiāciju. Dzīvniekiem, kuri saņēma takrolima ziedi, novēroja statistiski būtisku ādas audzēju (skvamozo šūnu karcinomas) attīstības laika samazināšanos un palielinātu audzēju skaitu. Šādu iedarbību novēroja, lietojot augstākas koncentrācijas 0,3% un 1%. Saistība cilvēkam pašlaik nav zināma. Nav skaidrs, vai takrolima ietekme saistīta ar sistēmisko imūnsupresiju vai lokālo iedarbību. Risku cilvēkam nevar pilnībā izslēgt, jo vietējas imūnsupresijas iespēja, ilgstoši lietojot takrolima ziedi, nav zināma.

Reprodukcijas toksicitāte

Embrija/augļa toksicitāte tika novērota žurkām un trušiem, bet tikai pie devām, kas izraisīja būtisku toksicitāti dzīvnieku mātītēm. Pie augstām takrolima zemādas devām žurku tēviņiem tika konstatēta samazināta spermas funkcija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Baltais mīkstais parafīns
Parafīneļļa
Propilēnkarbonāts
Baltais vasks
Cietais parafīns
Butilhidroksitoluols (E321)
All-*rac*- α -tokoferols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lamināta tūbās ar zema blīvuma polietilēna iekšējo slāni un ar baltu polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu.

Iepakojuma lielums: 10 g, 30 g un 60 g.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

LEO Pharma A/S

Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 28. februāris
Pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Īrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PROTOPIC 0,03% ZIEDE (10 g, 30 g, 60 g KASTĪTE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,03% ziede
tacrolimusum monohydricum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 0,3 mg takrolima (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstaais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E321), all-*rac*- α -tokoferols.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

10 g

30 g

60 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Protopic 0,03%

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PROTOPIC 0,03% ZIEDE (10 g TŪBA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Protopic 0,03% ziede
tacrolimusum monohydricum
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 g

6. CITA

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

EU/1/02/201/005

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PROTOPIC 0,03% ZIEDE (30 g, 60 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,03% ziede
tacrolimusum monohydricum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 0,3 mg takrolima (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstaais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E 321), all-*rac*- α -tokoferols.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

30 g

60 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PROTOPIC 0,1% ZIEDE (10 g, 30 g, 60 g KASTĪTE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,1% ziede
tacrolimusum monohydricum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 1,0 mg takrolima (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstašais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E 321), all-*rac*- α -tokoferols.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

10 g
30 g
60 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Protopic 0,1%

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PROTOPIC 0,1% ZIEDE (10 g TŪBA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Protopic 0,1% ziede
tacrolimusum monohydricum
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 g

6. CITA

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

EU/1/02/201/006

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PROTOPIC 0,1% ZIEDE (30 g, 60 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopic 0,1% ziede
tacrolimusum monohydricum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 1,0 mg takrolima (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstaais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E 321), all-*rac*- α -tokoferols.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

30 g

60 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Protopic 0,03% ziede

takrolima monohidrāts (*tacrolimusum monohydricum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Protopic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Protopic lietošanas
3. Kā lietot Protopic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Protopic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Protopic un kādam nolūkam to lieto

Protopic aktīvā viela takrolima monohidrāts ir imūnmodulējošs līdzeklis.

Protopic 0,03% ziedi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu atopisku dermatītu (ekzēmu) pieaugušajiem pacientiem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju vai to nepanes, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, un bērniem (no 2 gadu vecuma), kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem.

Lietojot Protopic 0,03% ziedi divreiz nedēļā, ir iespējams novērst atopiskā dermatīta paasinājumu atkārtosanos vai pagarināt laiku starp paasinājumiem, ja pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta paasinājums ir izārstēts vai gandrīz izārstēts un ja Jums ir bieži slimības paasinājumi (t. i., 4 vai vairāk gada laikā).

Atopiskā dermatīta gadījumā ādas imūnsistēmas krustota reakcija izraisa ādas iekaisumu (niezi, apsārtumu, sausumu).

Protopic normalizē imūnreakciju un mazina ādas iekaisumu un niezi.

2. Kas Jums jāzina pirms Protopic lietošanas

Nelietojiet Protopic šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai makrolīdu antibiotikām (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Protopic lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu mazspēja**;
- ja Jums ir **ļaukdabīgi ādas audzēji** vai Jums ir jebkāda iemesla dēļ **novājināta imūnsistēma** (imūnsistēmas traucējumi);
- ja Jums ir **iedzimta ādas barjeras slimība**, piemēram, *Netherton* sindroms, lamelāra ihtioze (ādas lobīšanās plašā apvidū ādas ārējās kārtas sabiezējuma rezultātā), vai iekaisīga ādas slimība, tāda kā **gangrenozā pieodermija**, vai Jums ir **ģeneralizēta eritroderma** (iekaisīgs visas ādas apsārtums un lobīšanās);

- ja Jums ir ādas transplantāta atgrūšanas slimība (ādas imūnreakcija, kas ir izplatīta komplikācija pacientiem pēc kaula smadzeņu transplantācijas);
- ja Jums ir **palielināti limfmezgli**, uzsākot ārstēšanu. Ja limfmezgli palielinās ārstēšanas ar Protopic laikā, konsultējieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir **inficēti bojājumi**. Neuzklājiet ziedi uz inficētiem bojājumiem;
- ja Jūs pamanāt jebkādas **izmaiņas ādas izskatā**, lūdzu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Pamatojoties uz ilgstošu pētījumu rezultātiem un pieredzi, nav apstiprināta saistība starp ārstēšanu ar Protopic ziedi un ļaundabīgu audzēju attīstību, taču nav iespējams nākt pie galīgiem secinājumiem.
- Jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai mākslīgā saules gaismā, piemēram, solārijā. Ja pēc Protopic lietošanas Jūs pavadāt laiku brīvā dabā, aizsargājieties no saules un valkājiet ērtu apģērbu, kas pasargā ādu no saules. Turklāt konsultējieties ar ārstu par citām metodēm, ar kurām aizsargāties no saules. Ja Jums nozīmēta terapija ar gaismu, informējiet ārstu par to, ka Jūs lietojat Protopic, jo vienlaicīga gaismas terapija un Protopic lietošana nav ieteicama.
- Ja ārsts Jums teicis lietot Protopic divreiz nedēļā, lai novērstu atopisku dermatītu, ārstam Jūsu stāvoklis jāizvērtē vismaz reizi 12 mēnešos, pat ja slimība tiek kontrolēta. Bērniem pēc 12 mēnešiem uzturošā terapija jāatliek, lai novērtētu, vai joprojām pastāv nepieciešamība pēc ārstēšanas turpināšanas.
- Ieteicams lietot visvājākā iespējamā stipruma Protopic ziedi tik reti, cik vien iespējams, un visīsāko nepieciešamo laika periodu. Šis lēmums jāpieņem atbilstoši ārsta novērtējumam par Jūsu ekzēmas reakciju uz Protopic terapiju.

Bērni

- Protopic ziedes lietošana **nav apstiprināta bērniem līdz 2 gadu vecumam**. Tādēļ to nedrīkst lietot šīs vecuma grupas pacientiem. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- Protopic ziedes ietekme uz bērnu, īpaši mazu bērnu, nenobriedušo imūnsistēmu nav noteikta.

Citas zāles, kosmētika un Protopic

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Protopic lietošanas laikā Jūs drīkstat lietot mitrinošus krēmus un losjonus, bet tos nedrīkst uzziest divu stundu laikā pēc Protopic lietošanas.

Protopic lietošana vienlaicīgi ar citiem preparātiem, kas jāuzziež uz ādas, vai ar perorāliem kortikosteroīdiem (piemēram, kortizonu), vai zālēm, kas ietekmē imūnsistēmu, nav pētīta.

Protopic kopā ar alkoholu

Protopic lietošanas laikā alkoholisku dzērienu lietošana var izraisīt ādas vai sejas pietvīkumu vai apsārtumu un karstuma sajūtu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Protopic satur butilhidroksitoluolu (E321)

Protopic ziede satur butilhidroksitoluolu (E321), kas var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

3. Kā lietot Protopic

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Uzziediet Protopic plānā slānī uz skartajiem ādas laukumiem.
- Protopic drīkst lietot uz lielākās daļas ķermeņa, ieskaitot seju un kaklu, un elkoņu un ceļu krokās.
- Izvairieties no ziedes lietošanas degunā vai mutē, vai acīs. Ja ziede nokļuvusi uz kāda no minētajiem laukumiem, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.
- Nenosedziet ārstēto ādu ar pārsējiem vai pārklājumiem.
- Nomazgājiet rokas pēc Protopic uztriešanas, izņemot gadījumus, kad tiek ārstētas rokas.
- Pirms Protopic uztriešanas pēc vannas vai dušas pārliecinieties, ka āda ir pilnīgi sausa.

Bērniem (no 2 gadu vecuma un vecākiem)

Uzziediet Protopic 0,03% ziedi divas reizes dienā līdz trim nedēļām ilgi, vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.

Pēc tam ziede jālieto vienu reizi dienā uz katra skartā ādas laukuma, līdz ekzēma izzūd.

Pieaugušajiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem)

Pieaugušajiem pacientiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem) pieejami divi Protopic stiprumi (Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede). Jūsu ārsts izlems, kādas koncentrācijas ziedi Jums labāk lietot.

Parasti ārstēšana tiek sākota ar Protopic 0,1% ziedi, ko lieto divas reizes dienā, vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā, līdz ekzēma izzūd. Atkarībā no ietekmes uz ekzēmu ārsts izlems, vai uztriešanas biežums jāmaina vai var lietot zemākas koncentrācijas Protopic 0,03% ziedi.

Ārstējiet katru skarto ādas laukumu, līdz ekzēma izzūd. Uzlabošanas parasti novēro vienas nedēļas laikā. Ja pēc divām nedēļām nenovēro uzlabošanas, konsultējieties ar savu ārstu par citu iespējamu terapiju.

Ārsts Jums var ieteikt lietot Protopic ziedi divas reizes nedēļā pēc atopiskā dermatīta pilnīgas vai daļējas izzušanas (Protopic 0,03% bērniem un Protopic 0,1% pieaugušajiem). Protopic ziede jāuzklāj reizi dienā divreiz nedēļā (piem., pirmdien un ceturtdien) uz tām ķermeņa vietām, kuras bieži skar atopiskais dermatīts. Starp uzklāšanas reizēm jābūt 2–3 dienu starplaikam bez Protopic terapijas. Ja simptomi atjaunojas, Jums jālieto Protopic divas reizes dienā, kā aprakstīts iepriekš, un jāsazinās ar ārstu, lai pārskatītu terapiju.

Ja esat nejauši norijis ziedi

Ja esat nejauši norijis ziedi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Nepūlieties izraisīt vemšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Protopic

Ja esat aizmirsis uztriezt ziedi paredzētajā laikā, dariet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet to lietot iepriekšējā režīmā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- dedzināšanas sajūta un nieze.

Parasti šie simptomi ir viegli vai mēreni izteikti un izzūd nedēļas laikā pēc Protopic lietošanas uzsākšanas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- apsārtums,
- siltuma sajūta,

- sāpes,
- paaugstināta ādas jutība (īpaši pret karstumu un aukstumu),
- ādas tirpšana,
- izsitumi,
- lokāla ādas infekcija neatkarīgi no specifiska cēloņa, tajā skaitā arī: iekaisuši vai inficēti matu folikuli, aukstuma pumpas, ģeneralizēta *herpes simplex* infekcija),
- bieži ir arī sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkohola lietošanas.

Retāk (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- pinnes.

Pēc ārstēšanas divas reizes nedēļā gan bērniem, gan pieaugušajiem ir ziņots par ādas infekcijām ziedes lietošanas vietā. Bērniem ziņots par *impetigo*, virspusēju bakteriālu ādas infekciju, kas parasti rada čulgas vai čūlas uz ādas.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots par rozāciju (sejas apsārtumu), rozācijai līdzīgu dermatītu, *lentigo* (plakani brūni plankumi uz ādas), tūsku ziedes uzklāšanas vietā un *herpes* vīrusa infekciju acīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Protopic

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tūbas un kastītes pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Protopic satur

- Aktīvā viela ir takrolima monohidrāts.
Viens grams Protopic 0,03% ziedes satur 0,3 mg takrolima (takrolima monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir baltais mīksts parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E321) un all-*rac*- α - tokoferols.

Protopic ārējais izskats un iepakojums

Protopic ir balta vai viegli dzeltenīga ziede. Tā tiek piedāvāta tūbās pa 10, 30 vai 60 gramiem ziedes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ir pieejamas divas Protopic koncentrācijas (Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dānija

Ražotājs

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorgin
Country Kerry
Īrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Protopic 0,1% ziede

takrolima monohidrāts (*tacrolimusum monohydricum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Protopic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Protopic lietošanas
3. Kā lietot Protopic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Protopic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Protopic un kādam nolūkam to lieto

Protopic aktīvā viela takrolima monohidrāts ir imūnmodulējošs līdzeklis.

Protopic 0,1% ziedi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu atopisku dermatītu (ekzēmu) pieaugušajiem pacientiem, kuri adekvāti nereagē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, vai to nepanes.

Lietojot Protopic 0,1% ziedi divreiz nedēļā, ir iespējams novērst atopiskā dermatīta paasinājumu atkārtosanos vai pagarināt laiku starp paasinājumiem, ja pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta paasinājums ir izārstēts vai gandrīz izārstēts un ja Jums ir bieži slimības paasinājumi (t. i., 4 vai vairāk gada laikā).

Atopiskā dermatīta gadījumā ādas imūnsistēmas krustota reakcija izraisa ādas iekaisumu (niezi, apsārtumu, sausumu).

Protopic normalizē imūnreakciju un mazina ādas iekaisumu un niezi.

2. Kas Jums jāzina pirms Protopic lietošanas

Nelietojiet Protopic šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai makrolīdu antibiotikām (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Protopic lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu mazspēja**;
- ja Jums ir **ļaukdabīgi ādas audzēji**, vai Jums ir jebkāda iemesla dēļ **novājināta imūnsistēma** (imūnsistēmas traucējumi);
- ja Jums ir **iedzimta ādas barjeras slimība**, piemēram, *Netherton* sindroms, lamelāra ihtioze (ādas lobīšanās plašā apvidū ādas ārējās kārtas sabiezējuma rezultātā), vai iekaisīga ādas slimība, tāda kā **gangrenozā pieodermija**, vai Jums ir **ģeneralizēta eritroderma** (iekaisīgs visas ādas apsārtums un lobīšanās);
- ja Jums ir ādas transplantāta atgrūšanas slimība (ādas imūnreakcija, kas ir izplatīta komplikācija pacientiem pēc kaula smadzeņu transplantācijas);

- ja Jums ir **palielināti limfmezgli**, uzsākot ārstēšanu. Ja limfmezgli palielinās ārstēšanas ar Protopic laikā, konsultējieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir **inficēti bojājumi**. Neuzklājiet ziedi uz inficētiem bojājumiem;
- ja Jūs pamanāt jebkādas **izmaiņas ādas izskatā**, lūdzu, pastāstiet par to savam ārstam.
- Pamatojoties uz ilgstošu pētījumu rezultātiem un pieredzi, nav apstiprināta saistība starp ārstēšanu ar Protopic ziedi un ļaundabīgu audzēju attīstību, taču nav iespējams nākt pie galīgiem secinājumiem.
- Jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai mākslīgā saules gaismā, piemēram, solārijā. Ja pēc Protopic lietošanas Jūs pavadāt laiku brīvā dabā, aizsargājieties no saules un valkājiet ērtu apģērbu, kas pasargā ādu no saules. Turklāt konsultējieties ar ārstu par citām metodēm, ar kurām aizsargāties no saules. Ja Jums nozīmēta terapija ar gaismu, informējiet ārstu par to, ka Jūs lietojat Protopic, jo vienlaicīga gaismas terapija un Protopic lietošana nav ieteicama.
- Ja ārsts Jums teicis lietot Protopic divreiz nedēļā, lai novērstu atopisku dermafītu, ārstam Jūsu stāvoklis jāizvērtē vismaz reizi 12 mēnešos, pat ja slimība tiek kontrolēta. Bērniem pēc 12 mēnešiem uzturošā terapija jāatliek, lai novērtētu, vai joprojām pastāv nepieciešamība pēc ārstēšanas turpināšanas.
- Ieteicams lietot visvājākā iespējamā stipruma Protopic ziedi tik reti, cik vien iespējams, un visīsāko nepieciešamo laika periodu. Šis lēmums jāpieņem atbilstoši ārsta novērtējumam par Jūsu ekzēmas reakciju uz Protopic terapiju.

Bērni

- Protopic 0,1% ziedes lietošana **nav apstiprināta bērniem līdz 16 gadu vecumam**. Tādēļ to nedrīkst lietot šīs vecuma grupas pacientiem. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- Protopic ziedes ietekme uz bērnu, īpaši mazu bērnu, nenobriedušo imūnsistēmu nav noteikta.

Citas zāles, kosmētika un Protopic

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Protopic lietošanas laikā Jūs drīkstat lietot mitrinošus krēmus un losjonus, bet tos nedrīkst uzziest divu stundu laikā pēc Protopic lietošanas.

Protopic lietošana vienlaicīgi ar citiem preparātiem, kas jāuzziež uz ādas, vai ar perorāliem kortikosteroīdiem (piemēram, kortizonu), vai zālēm, kas ietekmē imūnsistēmu, nav pētīta.

Protopic kopā ar alkoholu

Protopic lietošanas laikā alkoholisku dzērienu lietošana var izraisīt ādas vai sejas pietvīkumu vai apsārtumu un karstuma sajūtu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Protopic satur butilhidroksitoluolu (E321)

Protopic ziede satur butilhidroksitoluolu (E321), kas var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermafītu) vai acu un gļotādu kairinājumu.

3. Kā lietot Protopic

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Uzziediet Protopic plānā slānī uz skartajiem ādas laukumiem.

- Protopic drīkst lietot uz lielākās daļas ķermeņa, ieskaitot seju un kaklu, un elkoņu un ceļu krokās.
- Izvairieties no ziedes lietošanas degunā vai mutē, vai acīs. Ja ziede nokļuvusi uz kāda no minētajiem laukumiem, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.
- Nenosedziet ārstēto ādu ar pārsējiem vai pārklājumiem.
- Nomazgājiet rokas pēc Protopic uztriešanas, izņemot gadījumus, kad tiek ārstētas rokas.
- Pirms Protopic uztriešanas pēc vannas vai dušas pārliecinieties, ka āda ir pilnīgi sausa.

Pieaugušajiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem)

Pieaugušajiem pacientiem (no 16 gadu vecuma un vecākiem) pieejami divi Protopic stiprumi (Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede). Jūsu ārsts izlems, kādas koncentrācijas ziedi Jums labāk lietot.

Parasti ārstēšana tiek sākota ar Protopic 0,1% ziedi, ko lieto divas reizes dienā, vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā, līdz ekzēma izzūd. Atkarībā no ietekmes uz ekzēmu ārsts izlems, vai uztriešanas biežums jāmaina, vai var lietot zemākas koncentrācijas Protopic 0,03% ziedi.

Ārstējiet katru skarto ādas laukumu, līdz ekzēma izzūd. Uzlabošanos parasti novēro vienas nedēļas laikā. Ja pēc divām nedēļām nenovēro uzlabošanos, konsultējieties ar savu ārstu par citu iespējamu terapiju.

Ārsts Jums var ieteikt lietot Protopic 0,1% ziedi divas reizes nedēļā pēc atopiskā dermatīta pilnīgas vai daļējas izzušanas. Protopic 0,1% ziede jāuzklāj reizi dienā divreiz nedēļā (piem., pirmdien un ceturtdien) uz tām ķermeņa vietām, kuras bieži skar atopiskais dermatīts. Starp uzklāšanas reizēm jābūt 2–3 dienu starplaikam bez Protopic terapijas. Ja simptomi atjaunojas, Jums jālieto Protopic divas reizes dienā, kā aprakstīts iepriekš, un jāsazinās ar ārstu, lai pārskatītu terapiju.

Ja esat nejauši norijis ziedi

Ja esat nejauši norijis ziedi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Nepūlieties izraisīt vemšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Protopic

Ja esat aizmirsis uzziest ziedi paredzētajā laikā, dariet to tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet to lietot iepriekšējā režīmā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- dedzināšanas sajūta un nieze.

Parasti šie simptomi ir viegli vai mēreni izteikti un izzūd nedēļas laikā pēc Protopic lietošanas uzsākšanas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- apsārtums,
- siltuma sajūta,
- sāpes,
- paaugstināta ādas jutība (īpaši pret karstumu un aukstumu),
- ādas tirpšana,
- izsitumi,
- lokāla ādas infekcija neatkarīgi no specifiska cēloņa, tajā skaitā arī: iekaisuši vai inficēti matu folikuli, aukstuma pumpas, ģeneralizēta herpes simplex infekcija),
- bieži ir arī sejas pietvīkums vai ādas kairinājums pēc alkohola lietošanas.

Retāk (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- pinnes.

Pēc ārstēšanas divas reizes nedēļā pieaugušajiem ir ziņots par ādas infekcijām ziedes lietošanas vietā. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots par rozāciju (sejas apsārtumu), rozācijai līdzīgu dermatītu, *lentigo* (plakani, brūni plankumi uz ādas), tūsku ziedes uzklāšanas vietā un *herpes* vīrusa infekciju acīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Protopic

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tūbas un kastītes pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Protopic satur

- Aktīvā viela ir takrolima monohidrāts.
Viens grams Protopic 0,1% ziedes satur 1,0 mg takrolima (takrolima monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir baltais mīksts parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns, butilhidroksitoluols (E321) un all-*rac*- α - tokoferols.

Protopic ārējais izskats un iepakojums

Protopic ir balta vai viegli dzeltenīga ziede. Tā tiek piedāvāta tūbās pa 10, 30 vai 60 gramiem ziedes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ir pieejamas divas Protopic koncentrācijas (Protopic 0,03% un Protopic 0,1% ziede).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

2750 Ballerup

Dānija

Ražotājs

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorgin

Country Kerry

Īrija

LEO Laboratories Ltd.

285 Cashel Road

Crumlin, Dublin 12

Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par takrolimam (lokālas zāļu formas) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no gadījumiem literatūrā par būtiskas sistēmiskas absorbcijas risku, lietojot zāles ārpus apstiprinātajām indikācijām gangrenozās piodermijas ārstēšanai, *PRAC* secināja, ka lokāli lietojamo takrolimu saturošo zāļu informācija ir jāatjaunina, pievienojot gangrenozo piodermiju zāļu aprakstā minēto slimību sarakstam, kad takrolima ziedes lietošana nav ieteicama.

Pēc *PRAC* ieteikumu pārskatīšanas, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par takrolimu (lokālas zāļu formas), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) takrolimu (lokālas zāļu formas), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.