

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,03% ziede

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g Protopy 0,03% ziede satur 0,3 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,03%).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ziede

Balta vai viegli dzeltenīga ziede.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vidēji smaga vai smaga atopiska dermatīta ārstēšanā pieaugušiem pacientiem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, vai to nepanes. Vidēji smaga vai smaga atopiska dermatīta ārstēšanā bērniem (no 2 gadu vecuma), kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Protopy lietošanu drīkst sākt ārsti ar pieredzi atopiska dermatīta diagnostikā un ārstēšanā.

Terapijai jābūt periodiskai, bet nevis nepārtrauktai.

Protopy ziedi jāuzzied plānā kārtā uz skartajiem ādas rajoniem. Protopy ziedi var lietot uz jebkuras ķermeņa daļas, ieskaitot seju, kaklu un ādas krokas, izņemot gļotādas. Protopy ziedi nedrīkst lietot zem pārsēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Katru skarto ādas rajonu ar Protopy ārstē tik ilgi, kamēr āda kļūst vesela, pēc tam ārstēšana jāpārtrauc. Parasti uzlabošanās novēro vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas sākuma. Ja pēc divu nedēļu ārstēšanas nenovēro uzlabošanās pazīmes, turpmākā ārstēšana jāpārvērtē. Protopy var izmantot īslaicīgai vai intermitējošai ilgstošai ārstēšanai. Rodoties pirmiem slimības recidīva (uzliesmojuma) simptomiem, ārstēšana jāatsāk.

Protopy nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, līdz papildu datu iegūšanai.

Lietošana bērniem (2 gadu vecumā un vecākiem)

Ārstēšanas sākumā ziede jāuzzied divas reizes dienā līdz trim nedēļām ilgi. Pēc tam lietošanas biežumu samazina līdz vienai reizei dienā, līdz bojājumi izzūd (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošana pieaugušiem (sākot no 16 gadu vecuma)

Protopy ziede pieejama divās koncentrācijās, Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede. Ārstēšana jā sāk ar Protopy 0,1%, ko lieto divas reizes dienā, un ārstēšana jāturpina, līdz ādas bojājumi izzūd. Ja simptomi atkārtojas, jā sāk ārstēšana ar Protopy 0,1%, lietojot to divas reizes dienā.

Lai pacienta klīniskā stāvokļa uzlabošanās gadījumā samazinātu ziedes lietošanas biežumu, vai lai izmantotu zemākas koncentrācijas Protopy 0,03% ziedi jāveic pacienta kontrole.

Lietošana pacientiem pēc pusmūža (65 gadu vecumā un vecākiem)

Nav specifisku pētījumu par vecāka gadagājuma pacientiem. Taču, klīniskā pieredze par šo pacientu populāciju neliecina par nepieciešamību pielāgot devas.

Klīniskās efektivitātes pētījumi tika veikti, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, nav pieejama informācija par to, vai devu samazināšana varētu mazināt recidīvu skaitu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret makrolīdiem, takrolīmu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Protopy nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, kā arī pacientiem, kas saņem imunitāti nomācošu terapiju.

Ārstēšanas ar Protopy ziedi ietekme uz bērnu, īpaši mazu, attīstībā esošo imūnsistēmu, nav vēl izpētīta, un ar to jārēķinās, izrakstot šīs zāles šai vecuma grupai (skatīt apakšpunktu 4.1).

Protopy ziedes lietošanas laikā jāierobežo ādas pakļaušana saules gaismas iedarībai un jāizvairās no ultravioletās (UV) gaismas ietekmes, saulējoties solārijā, un no terapijas ar UVB un UVA kombinācijā ar psoralēniem (PUVA) (skatīt apakšpunktu 5.3). Ārstam jāinformē pacients par atbilstošām metodēm, kas pasargā no saules gaismas iedarības, piemēram, uzturēšanās saulē ierobežošanu līdz minimumam, aizsargvielu lietošanu un ādas noseģšanu ar atbilstošu apģērbu. Protopy ziedi nedrīkst ziest uz iespējami ļaundabīgiem vai priekšvēža bojājumiem.

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

Protopy ziede nav izvērtēta attiecībā uz efektivitāti un drošību klīnisku infekciju un atopiska dermatīta gadījumā. Pirms terapijas ar Protopy ziedi uzsākšanas ārstēšanas vietā jāatbrīvojas no klīniskām infekcijām. Pacienti ar atopisku dermatītu ir predisponēti uz virspusējām ādas infekcijām. Ārstēšana ar Protopy var būt saistīta ar paaugstinātu herpes vīrusa infekcijas (herpes simplex dermatīts [eczema herpeticum], herpes simplex [aukstuma pumpa], Kaposi vējbakām līdzīgi izsitumi). Šo infekciju klātbūtnē jāizvērtē Protopy lietošanas riska un gaidāmā labvēlīgā efekta attiecības. Ilgtermiņā (t.i., pēc vairākiem gadiem) nav konstatēta vietējas imūnsupresijas iespējamība (kas, iespējams, izraisa ādas infekcijas vai ļaundabīgu saslimšanu) (skatīt apakšpunktu 5.1).

Protopy par aktīvo vielu satur takrolīmu – kalcineirīna inhibitoru. 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, kas lieto takrolīma ziedi, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, tostarp ādas un cita veida limfomām un ādas vēzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem ar atopisku dermatītu, kas ārstēti ar Protopy, nozīmīgs sistēmisks takrolīma līmenis nav konstatēts.

Klīniskos pētījumos retos gadījumos (0,8%) ziņots par limfadenopātiju. Lielākā daļa šo gadījumu bija saistīta ar infekcijām (ādas, respiratorās sistēmas, zobu), kuras tika izārstētas ar atbilstošu terapiju ar antibiotikām. Pacienti ar transplantātiem, kuri saņem imūnsupresantus (piemēram, sistēmiskos takrolīmus) pakļauti paaugstinātam limfomas attīstības riskam; tāpēc pacienti, kas saņem Protopy un kuriem veidojas limfadenopātija, jākontrolē, lai nodrošinātu limfadenopātijas izzušanu. 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 Protopy lietošanas pārtraukšana.

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

Nav pētīta Protopy ziedes lietošana zem pārsēja. Nerekomendē spiedošu apģērbu. Tāpat kā citu lokāli lietojamu zāļu gadījumā, pēc ziedes uztriešanas jānomazgā rokas, izņemot gadījumus, kad tās tiek ārstētas.

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

Nerekomendē ziedes lietošanu pacientiem ar ģenētiskiem epidermālās barjeras defektiem, piemēram, *Netherton* sindromu iespējamās palielinātas takrolima sistēmiskās absorbcijas dēļ. Pacientiem ar ģeneralizētu eritrodermu Protopy ziedes drošība nav noteikta.

Lietojot Protopy ilgstoši pacientiem ar plašiem ādas bojājumiem, īpaši bērniem, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.2).

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, ka nav iespējama mijiedarbība caur ādu, kura varētu ietekmēt takrolima metabolismu.

Sistēmiski pieejamais takrolims tiek metabolizēts ar hepātisko citohromu P450 3A4 (CYP3A4). Lokāli lietojot, sistēmiskā takrolima ziedes iedarbība ir neliela (< 1,0 ng/ml) un, maz ticams, ka to ietekmētu vienlaicīga vielu lietošana, kuras pazīstamas kā CYP3A4 inhibitori. Taču, nevar izslēgt mijiedarbības iespējamību, un pacientiem ar plaši izplatītu un/vai eritrodermisku slimību vienlaicīga sistēmisko pazīstamo CYP3A4 inhibitoru (piemēram, eritromicīna, itrakonazola, ketokonazola un diltiazema) ordinēšana jāveic ar piesardzību.

Iespējamā mijiedarbība vakcinācijas un Protopy ziedes lietošanas gadījumā nav pētīta. Potenciālā vakcinācijas neizdošanās riska dēļ vakcinācija jāveic pirms ārstēšanas uzsākšanas vai ziedes lietošanas pārtraukuma laikā ar 14 dienu intervālu starp pēdējo Protopy ziedes lietošanu un vakcināciju. Dzīvas, novājinātas vakcīnas gadījumā šis periods jāpagarina līdz 28 dienām vai jāapsver alternatīvas vakcīnas lietošana.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par takrolima ziedes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc sistēmiskas lietošanas (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

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

Pētījumi par 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 barošanas ar krūti laikā Protopy ziedi nerekomendē.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Protopy ziedi ordinē lokāli, un maz ticams, ka tai būtu ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos apmēram 50% pacientu kā blakusparādību sajūt dažāda veida ādas kairinājumu ieziešanas 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 ieziešanas vietā. Bieži novērota arī alkohola nepanesamība (sejas pietūkums, 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 sistēmām. To biežums definēts: ļoti bieži (> 1/10), bieži (> 1/100, < 1/10) un retāk (> 1/1 000, < 1/100). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Dedzināšanas sajūta uzziņas vietā, nieze uzziņas vietā

Bieži: Siltuma sajūta uzziņas vietā, eritēma uzziņas vietā, sāpes uzziņas vietā, kairinājums uzziņas vietā, parestēzija uzziņas vietā, izsitumi uzziņas vietā

Infekcijas un parazitozes

Bieži: Herpes vīrusa infekcijas (herpes simplex dermatīts [eczema herpeticum], herpes simplex [aukstuma pumpa], Kaposi vējbakām līdzīgi izsitumi)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Folikulīts, nieze

Retāk: Pinnes

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Parestēzijas un diastēzijas (hiperestēzija, dedzinoša sajūta)

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Alkohola nepanesamība (sejas pietūkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas)

Kopš uzsākta produkta tirdzniecība ir bijušas sekojošas nelabvēlīgas reakcijas:

Ādas un zemādas audu bojājumi: Rozācija

Pēcreģistrācijas pieredze: pacientiem, kas lieto takrolīma ziedi, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, tostarp ādas un cita veida limfomām un ādas vēzi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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: Citi dermatoloģiski līdzekļi, ATĶ kods: D11AX14

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Takrolīma darbības mehānisms atopiska dermatīta gadījumā nav pilnībā noskaidrots. Lai gan novērots sekojošais, šo novērojumu klīniskā nozīme atopiska dermatīta gadījumā nav zināma.

Saistoties ar specifisku citoplazmātisku imunofilīnu (FKBP12), takrolīms inhibē no kalcija atkarīgu signālu transdukcijas ceļus T šūnās, tādā veidā aizkavējot IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 un citu kinīnu, 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, bazofiliem un eozinofiliem.

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

Klīnisko pētījumu rezultāti par pacientiem

Protopy efektivitāte un drošība tika izvērtēta vairāk nekā 13 500 pacientiem, kurus ārstēja ar takrolima ziedi no I līdz III klīnisko pētījumu fāzei. Šeit parādīti dati no četriem plašiem pētījumiem. Sešu mēnešu ilgos daudzcentru dubultmaskētos randomizētos pētījumos pieaugušiem 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 novērtēšanas punkts bija reakcijas novērtējums 3. mēnesī, ko izteica kā pacientu proporciju ar vismaz 60% uzlabošanās atbilstoši mEASI (modified Eczema Area and Severity Index), starp bāzes līniju un 3. mēnesi. Reakcijas proporcija 0,1% takrolima grupā (71,6%) bija ievērojami lielāka nekā lokāli lietojamo kortikosteroīdu terapijas grupā (50,8%; $p < 0,001$; tabula 1). Reakcijas novērtējumi 6. mēnesī bija salīdzināmi ar 3 mēnešu rezultātiem.

Tabula 1 Efektivitāte 3 mēnesī

	Lokāli lietojamo kortikosteroīdu režīmiš (N=485)	Takrolims 0,1% (N=487)
Reakcijas novērtējums \geq 60% uzlabošanās pēc mEASI (primārais novērtēšanas punkts)§§	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

Lielākās daļas blakusparādību biežums un raksturs bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās. Dedzināšanas sajūta, herpes simplex, alkohola nepanesamība (sejas pietvīkums vai ādas jutība pēc alkohola lietošanas), ādas noārdšanās, hiperestēzija, pinnes un sēnīšu 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 atopisku dermatītu divas reizes dienā trīs nedēļas saņēma 0,03% takrolima ziedi, 0,1% takrolima ziedi vai 1% hidrokortizona acetāta ziedi. Pirmais novērtēšanas punkts bija zemlīknes laukums (AUC) atbilstoši mEASI, izteikts procentos, pret bāzes līniju visā 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 (tabula 2).

Tabula 2 Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=185)	Takrolims 0,03% (N=189)	Takrolims 0,1% (N=186)
Vidējais mEASI, izteikts procentos attiecībā pret bāzes līnijas AUC (pirmais novērtēšanas punkts)§	64,0%	44,8%	39,8%
Uzlabošanās ≥ 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 drošību, ko uzziēda vienu vai divas reizes dienā, attiecībā pret 1% hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja divas reizes dienā. Ārstēšana turpinājās līdz trim nedēļām.

Tabula 3 Efektivitāte 3. nedēļā

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

§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Primārais novērtēšanas punkts tika definēts kā procentuālā mEASI samazināšanās no bāzes līnijas līdz ārstēšanas pabeigšanai. Statistiski būtiska 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) (tabula 3). 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 drošības 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 mEASI skalas pamatlīnijas, 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.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

Absorbcija

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

Lielākajai daļai pacientu ar atopisko dermatītu (pieaugušiem un bērniem), kurus ārstēja ar vienreizējām vai atkārtotām takrolīma ziedes devām (0,03 - 0,1%) un zīdaiņiem no 5 mēnešu vecuma, kuriem pielietoja takrolīma ziedi (0,03%), koncentrācijas asinīs bija < 1,0 ng/ml. Kā novērots, koncentrācijas asinīs, kas pārsniedza 1,0 ng/ml, bija pārejošas. Sistēmiskā iedarbība palielinājās, palielinoties ārstējamam ādas rajonam. Taču, takrolīma lokālās absorbcijas apjoms un ātrums samazinājās, ādai sadzīstot. Gan bērniem, gan pieaugušiem, ārstējot vidēji 50% no ādas virsmas, takrolīma sistēmiskā iedarbība (t.i. AUC) no Protopy 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 akumulāciju pacientiem (pieaugušiem 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.

Metabolisms

Takrolīma metabolisms, lietojot uz ādas, nav pierādāms. Sistēmiski pieejamais takrolīms tiek ekstensīvi 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 pieaugušiem un 65 stundas bērniem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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 graužējiem takrolīma transdermālas absorbcijas rezultātā. Neliela ķermeņa masas pieauguma samazināšanās mātītēm bija vienīgā sistēmiskā izmaiņa minicūciņām pie augstām ziedes koncentrācijām (3%).

Pierādīts, ka truši bija sevišķi jutīgi pret takrolīma intravenozu ievadīšanu; tika novērota pārejoša kardioksiska 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 ilgus ādas kancerogenitātes pētījumos pelēm ar 0,1% ziedi, netika novēroti ādas audzēji. Šajos pašos pētījumos saistībā ar izteiktu sistēmisku iedarbību tika atklāta biežāka limfomas sastopamība.

Fotokancerogenitātes pētījumos peles- albīni bez vilnas saņēma takrolīma ziedi un UV radiāciju. Dzīvniekiem, kuri saņēma takrolīma ziedi, novēroja statistiski būtisku ādas audzēju (skvamozo šūnu karcinomas) attīstības laika samazināšanos un palielinātu audzēju skaitu. Nav skaidrs, vai takrolīma ietekme saistīta ar sistēmisko imūnsupresiju vai lokālo iedarbību. Risku cilvēkam nevar pilnīgi izslēgt, jo vietējas imūnsupresijas iespēja, ilgstoši lietojot takrolīma 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 takrolīma zemādas devām žurku tēviņiem tika konstatēta samazināta spermas funkcija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Baltais mīkstaais parafīns
Parafīneļļa
Propilēnkarbonāts
Baltais vasks
Cietais parafīns

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/02/202/001

EU/1/02/202/002

EU/1/02/202/005

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmreizējās reģistrācijas datums: 28/02/2002

Pārreģistrācijas datums: 20/11/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD/MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,1% ziede

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g Protopy 0,1% ziede satur 1,0 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,1%).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ziede

Balta vai viegli dzeltenīga ziede.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Protopy lietošanu drīkst sākt ārsti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnostikā un ārstēšanā.

Terapijai jābūt periodiskai, bet nevis nepārtrauktai.

Protopy ziedi jāuzziedē plānā kārtā uz skartajiem ādas rajoniem. Protopy ziedi var lietot uz jebkuras ķermeņa daļas, ieskaitot seju, kaklu un ādas krokas, izņemot gļotādas. Protopy ziedi nedrīkst lietot zem pārsēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Katru skarto ādas rajonu ar Protopy ārstē tik ilgi, kamēr āda kļūst vesela, pēc tam ārstēšana jāpārtrauc. Parasti uzlabošanās novēro vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas sākuma. Ja pēc divu nedēļu ārstēšanas nenovēro uzlabošanās pazīmes, turpmākā ārstēšana jāpārvērtē. Protopy var izmantot īslaicīgi vai intermitējošai ilgstošai ārstēšanai. Rodoties pirmiem slimības recidīva (uzliesmojuma) simptomiem, ārstēšana jāatsāk.

Protopy nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, līdz papildu datu iegūšanai.

Lietošana pieaugušiem (sākot no 16 gadu vecuma)

Protopy ziede pieejama divās koncentrācijās, Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede. Ārstēšana jāsāk ar Protopy 0,1%, ko lieto divas reizes dienā, un ārstēšana jāturpina, līdz ādas bojājumi izzūd. Ja simptomi atkārtojas, jāatsāk ārstēšana ar Protopy 0,1%, lietojot to divas reizes dienā.

Lai pacienta klīniskā stāvokļa uzlabošanās gadījumā samazinātu ziedes lietošanas biežumu, vai lai izmantotu zemākas koncentrācijas Protopy 0,03% ziedi jāveic pacienta kontrole.

Lietošana pacientiem pēc pusmūža (65 gadu vecumā un vecākiem)

Nav specifisku pētījumu par vecāka gadagājuma pacientiem. Taču, klīniskā pieredze par šo pacientu populāciju neliecina par nepieciešamību pielāgot devas.

Klīniskās efektivitātes pētījumi tika veikti, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, nav pieejama informācija par to, vai devu samazināšana varētu mazināt recidīvu skaitu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret makrolīdiem, takrolīmu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Protopy nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, kā arī pacientiem, kas saņem imunitāti nomācošu terapiju.

Protopy ziedes lietošanas laikā jāierobežo ādas pakļaušana saules gaismas iedarībai un jāizvairās no ultravioletās (UV) gaismas ietekmes, saulējoties solārijā, un no terapijas ar UVB un UVA kombinācijā ar psoralēniem (PUVA) (skatīt apakšpunktu 5.3). 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. Protopy ziedi nedrīkst ziest uz iespējami ļaundabīgiem vai priekšvēža bojājumiem.

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

Protopy ziede nav izvērtēta attiecībā uz efektivitāti un drošību klīnisku infekciju un atopiska dermaīta gadījumā. Pirms terapijas ar Protopy ziedi uzsākšanas ārstēšanas vieta jāatbrīvojas no klīniskām infekcijām. Pacienti ar atopisku dermaītu ir predisponēti uz virspusējām ādas infekcijām. Ārstēšana ar Protopy var būt saistīta ar paaugstinātu herpes vīrusa infekcijas (herpes simplex dermaīts [eczema herpeticum], herpes simplex [aukstuma pumpa], Kaposi vējbakām līdzīgi izsitumi). Šo infekciju klātbūtnē jāizvērtē Protopy lietošanas riska un gaidāmā labvēlīgā efekta attiecības.

Ilgtermiņā (t.i., pēc vairākiem gadiem) nav konstatēta vietējas imūnsupresijas iespējamība (kas, iespējams, izraisa ādas infekcijas vai ļaundabīgu saslimšanu) (skatīt apakšpunktu 5.1).

Protopy par aktīvo vielu satur takrolīmu – kalcineirīna inhibitoru. 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, kas lieto takrolīma ziedi, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, tostarp ādas un cita veida limfomām un ādas vēzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem ar atopisku dermaītu, kas ārstēti ar Protopy, nozīmīgs sistēmisks takrolīma līmenis nav konstatēts.

Klīniskos pētījumos retos gadījumos (0,8%) ziņots par limfadenopātiju. Lielākā daļa šo gadījumu bija saistīta ar infekcijām (ādas, respiratorās sistēmas, zobu), kuras tika izārstētas ar atbilstošu terapiju ar antibiotikām. Pacienti ar transplantātiem, kuri saņem imūnsupresantus (piemēram, sistēmiskos takrolīmus) pakļauti paaugstinātam limfomas attīstības riskam; tāpēc pacienti, kas saņem Protopy un kuriem veidojas limfadenopātija, jākontrolē, lai nodrošinātu limfadenopātijas izzušanu. 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 Protopy lietošanas pārtraukšana.

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

Nav pētīta Protopy 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.

Takrolīms tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, un, lai gan pēc lokālas lietošanas koncentrācijas asinīs ir zemas, ziede ar piesardzību jālieto pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nerekomendē ziedes lietošanu pacientiem ar ģenētiskiem epidermālās barjeras defektiem, piemēram, *Netherton* sindromu iespējamās palielinātas takrolīma sistēmiskās absorbcijas dēļ. Pacientiem ar ģeneralizētu eritrodermu Protopy ziedes drošība nav noteikta.

Lietojot Protopy ilgstoši pacientiem ar plašiem ādas bojājumiem, īpaši bērniem, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar takrolīma ziedi lokāli lietojamu zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Takrolīms netiek metabolizēts cilvēka ādā, kas liecina, ka nav iespējama mijiedarbība caur ādu, kura varētu ietekmēt takrolīma metabolismu.

Sistēmiski pieejamais takrolīms tiek metabolizēts ar hepātisko citohromu P450 3A4 (CYP3A4). Lokāli lietojot, sistēmiskā takrolīma ziedes iedarbība ir neliela (< 1,0 ng/ml) un, maz ticams, ka to ietekmētu vienlaicīga vielu lietošana, kuras pazīstamas kā CYP3A4 inhibitori. Taču, nevar izslēgt mijiedarbības iespējamību, un pacientiem ar plaši izplatītu un/vai eritrodermisku slimību vienlaicīga sistēmisko pazīstamo CYP3A4 inhibitoru (piemēram, eritromicīna, itrakonazola, ketokonazola un diltiazema) ordinēšana jāveic ar piesardzību.

Iespējamā mijiedarbība vakcinācijas un Protopy ziedes lietošanas gadījumā nav pētīta. Potenciālā vakcinācijas neizdošanās riska dēļ vakcinācija jāveic pirms ārstēšanas uzsākšanas vai ziedes lietošanas pārtraukuma laikā ar 14 dienu intervālu starp pēdējo Protopy ziedes lietošanu un vakcināciju. Dzīvas, novājinātas vakcīnas gadījumā šis periods jāpagarina līdz 28 dienām vai jāapsver alternatīvas vakcīnas lietošana.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par takrolīma ziedes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc sistēmiskas lietošanas (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

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

Pētījumi par cilvēkiem liecina, ka pēc sistēmiskas lietošanas takrolīms izdalās mātes pienā. Lai gan klīniskajos pētījumos pierādīts, ka pēc takrolīma ziedes lietošanas sistēmiskā iedarbība ir neliela, bērna barošanas ar krūti laikā Protopy ziedi nerekomendē.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Protopy ziedi ordinē lokāli, un maz ticams, ka tai būtu ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos apmēram 50% pacientu kā blakusparādību sajūt dažāda veida ādas kairinājumu ieziešanas 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 ieziešanas 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 sistēmām.

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Dedzināšanas sajūta uztriešanas vietā, nieze uztriešanas vietā

Bieži: Siltuma sajūta uztriešanas vietā, eritēma uztriešanas vietā, sāpes uztriešanas vietā, kairinājums uztriešanas vietā, parestēzija uztriešanas vietā, izsitumi uztriešanas vietā

Infekcijas un parazītozes

Bieži: Herpes vīrusa infekcijas (herpes simplex dermatīts [eczema herpeticum], herpes simplex [aukstuma pumpa], Kaposi vējbakām līdzīgi izsitumi)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Folikulīts, nieze

Retāk: Pinnes

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Parestēzijas un diastēzijas (hiperestēzija, dedzinoša sajūta)

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Alkohola nepanesamība (sejas pietūkums vai ādas kairinājums pēc alkoholisku dzērienu lietošanas)

Kopš uzsākta produkta tirdzniecība ir bijušas sekojošas nelabvēlīgas reakcijas:

Ādas un zemādas audu bojājumi: Rozācija

Pēcregistrācijas pieredze: pacientiem, kas lieto takrolīma ziedi, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, tostarp ādas un cita veida limfomām un ādas vēzi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi dermatoloģiski līdzekļi, ATĶ kods: D11AX14

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Takrolīma darbības mehānisms atopiska dermatīta gadījumā nav pilnībā noskaidrots. Lai gan novērots sekojošais, šo novērojumu klīniskā nozīme atopiska dermatīta gadījumā nav zināma.

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

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

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

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

Klīnisko pētījumu rezultāti par pacientiem

Protopy efektivitāte un drošība tika izvērtēta vairāk nekā 13 500 pacientiem, kurus ārstēja ar takrolīma ziedi no I līdz III klīnisko pētījumu fāzei. Šeit parādīti dati no četriem plašiem pētījumiem. Sešu mēnešu ilgos daudzcentru dubultmaskētos randomizētos pētījumos pieaugušiem ar mērenu vai smagu atopisku dermatītu divas reizes dienā ordinēja 0,1% takrolīma ziedi, un to salīdzināja ar lokālu kortikosteroīdu pamatrežīmu (0,1% hidrokortizona butīrātu lietoja uz ķermeņa un ekstremitātēm, 1% hidrokortizona acetātu – uz sejas un kakla). Primārais novērtēšanas punkts bija reakcijas novērtējums 3. mēnesī, ko izteica kā pacientu proporciju ar vismaz 60% uzlabošanās atbilstoši mEASI (modified Eczema Area and Severity Index), starp bāzes līniju un 3. mēnesi. Reakcijas proporcija 0,1% takrolīma grupā (71,6%) bija ievērojami lielāka nekā lokāli lietojamo kortikosteroīdu terapijas grupā (50,8%; $p < 0,001$; tabula 1). Reakcijas novērtējumi 6. mēnesī bija salīdzināmi ar 3 mēnešu rezultātiem.

Tabula 1 Efektivitāte 3 mēnesī

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

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

§§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Lielākās daļas blakusparādību biežums un raksturs bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās. Dedzināšanas sajūta, herpes simplex, alkohola nepanesamība (sejas pietūkums 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 novērtēšanas punkts bija zemlīknes laukums (AUC) atbilstoši mEASI, izteikts procentos, pret bāzes līniju visā 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 (tabula 2).

Tabula 2 Efektivitāte 3. nedēļā

	Hidrokortizona acetāts 1% (N=185)	Takrolīms 0,03% (N=189)	Takrolīms 0,1% (N=186)
Vidējais mEASI, izteikts procentos attiecībā pret bāzes līnijas AUC (pirmais novērtēšanas punkts)§	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 drošību, ko uzzieda vienu vai divas reizes dienā, attiecībā pret 1% hidrokortizona acetāta ziedi, ko lietoja divas reizes dienā. Ārstēšana turpinājās līdz trim nedēļām.

Tabula 3 Efektivitāte 3. nedēļā

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

§ lielākas vērtības = lielāka uzlabošanās

Primārais novērtēšanas punkts tika definēts kā procentuālā mEASI samazināšanās no bāzes līnijas līdz ārstēšanas pabeigšanai. Statistiski būtiska 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) (tabula 3). 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 drošības 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 mEASI skalas pamatlīnijas, 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.

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.

Absorbcija

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

Lielākajai daļai pacientu ar atopisko dermatītu (pieaugušiem un bērniem), kurus ārstēja ar vienreizējām vai atkārtotām takrolima ziedes devām (0,03 - 0,1%) un zīdaiņiem no 5 mēnešu vecuma, kuriem pielietoja takrolima ziedi (0,03%), koncentrācijas asinīs bija $< 1,0$ ng/ml. Kā novērots, koncentrācijas asinīs, kas pārsniedza 1,0 ng/ml, bija pārejošas. Sistēmiskā iedarbība palielinājās, palielinoties ārstējamam ādas rajonam. Taču, takrolima lokālās absorbcijas apjoms un ātrums samazinājās, ādai sadzīstot. Gan bērniem, gan pieaugušiem, ārstējot vidēji 50% no ādas virsmas, takrolima sistēmiskā iedarbība (t.i. AUC) no Protopy ir apmēram 30 reizes mazāka, salīdzinot ar to, kāda novērota pēc perorālām imūnsupresīvām devām pacientiem ar nieru un aknu transplantātiem. Zemākā takrolima koncentrācija asinīs, pie kuras novēro sistēmisko iedarbību, nav zināma.

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

Izklīde

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.

Metabolisms

Takrolīma metabolisms, lietojot uz ādas, nav pierādāms. Sistēmiski pieejamais takrolīms tiek ekstensīvi 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 pieaugušiem un 65 stundas bērniem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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 augstām ziedes koncentrācijām (3%).

Pierādīts, ka truši bija sevišķi jutīgi pret takrolīma intravenozu ievadišanu; 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 kancerogēns potenciāls.

24 mēnešu ilgos ādas kancerogenitātes pētījumos pelēm ar 0,1% ziedi, netika novēroti ādas audzēji. Šajos pašos pētījumos saistībā ar izteiktu sistēmisku iedarbību tika atklāta biežāka limfomas sastopamība.

Fotokancerogenitātes pētījumos peles- albīni bez vilnas saņēma takrolīma ziedi un UV radiāciju.

Dzīvniekiem, kuri saņēma takrolīma ziedi, novēroja statistiski būtisku ādas audzēju (skvamozo šūnu karcinomas) attīstības laika samazināšanos un palielinātu audzēju skaitu. Nav skaidrs, vai takrolīma ietekme saistīta ar sistēmisko imūnsupresiju vai lokālo iedarbību. Risku cilvēkam nevar pilnīgi izslēgt, jo vietējas imūnsupresijas iespēja, ilgstoši lietojot takrolīma 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 takrolīma zemādas devām žurku tēviņiem tika konstatēta samazināta spermas funkcija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Baltais mīkstaais parafīns
Parafīneļļa
Propilēnkarbonāts
Baltais vasks
Cietais parafīns

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

9. REGISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmreizējās reģistrācijas datums: 28/02/2002
Pārreģistrācijas datums: 20/11/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD/MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PROTOPY 0,03% ZIEDE (10 g, 30 g, 60 g KĀRBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,03% Ziede
Tacrolimus monohydrate

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 0,3 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,03%),

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstais parafīns, parafīnēļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

10 g
30 g
60 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀRAKSTĀ

Protopy 0.03%

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

PROTOPY 0,03% ZIEDE (10 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Protopy 0,03% Ziede
Tacrolimus monohydrate
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.: {numurs}

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 g

6. CITA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

EU/1/02/202/005

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PROTOPY 0,03% ZIEDE (30 g, 60 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,03% Ziede
Tacrolimus monohydrate

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 0,3 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,03%),

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

30 g

60 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PROTOPY 0,1% ZIEDE (10 g, 30 g, 60 g KĀRBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,1% Ziede
Tacrolimus monohydrate

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 1,0 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,1%),

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstais parafīns, parafīnēļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

10 g
30 g
60 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀRAKSTĀ

Protopy 0.1%

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

PROTOPY 0,1% ZIEDE (10 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Protopy 0,1% Ziede
Tacrolimus monohydrate
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.: {numurs}

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 g

6. CITA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

EU/1/02/202/006

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PROTOPY 0,1% ZIEDE (30 g, 60 g TŪBA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Protopy 0,1% Ziede
Tacrolimus monohydrate

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 g ziedes satur: 1,0 mg tacrolimus kā takrolima monohidrātu (0,1%),

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

baltais mīkstais parafīns, parafīneļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks, cietais parafīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede

30 g

60 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Protopy 0,03% ziede Tacrolimus monohydrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Protopy un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Protopy lietošanas
3. Kā lietot Protopy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Protopy
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PROTOPY UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Protopy aktīvā viela takrolima monohidrāts ir imūnmodulējošs līdzeklis.

Protopy 0,03% ziedi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu atopisku dermatītu (ekzēmu) pieaugušiem 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. Atopiska dermatīta gadījumā ādas imūnsistēmas krustota reakcija izraisa ādas iekaisumu (niezi, apsārtumu, sausumu).

Protopy izmaina nenormālo imūnreakciju un mazina ādas iekaisumu un niezi.

2. PIRMS PROTOPY LIETOŠANAS

Nelietojiet Protopy šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret takrolimu vai kādu citu Protopy sastāvdaļu vai makrolīdu antibiotikām (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu).

Īpaša piesardzība, lietojot Protopy, nepieciešama šādos gadījumos

- Protopy ziedes lietošana nav apstiprināta bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tādēļ to nedrīkst lietot šīs vecuma grupas pacientiem. Lūdzam konsultēties ar ārstu.
- Protopy ziedes ietekme uz attīstībā esošu imūnsistēmu bērniem, īpaši maziem bērniem, nav noteikta.
- Protopy ilgstošas lietošanas drošība nav zināma. Ļoti nelielam skaitam cilvēku, kas lietoja Protopy ziedi, bija ļaundabīgi audzēji (piemēram, ādas audzēji vai limfoma). Tomēr sakarība ar Protopy ziedes lietošanu nav pierādīta.
- Ja Jums ir inficēti bojājumi. Nelietojiet ziedi uz inficētiem bojājumiem.
- Ja Jums ir aknu mazspēja. Pirms Protopy lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Konsultējieties ar ārstu pirms Protopy lietošanas arī tad, ja Jums ir ļaundabīgi ādas audzēji vai novājināta imūnsistēma neatkarīgi no cēloņa.
- Ja Jums ir iedzimta ādas barjeras slimība, piemēram *Netherton* sindroms, vai Jums ir ģeneralizēta eritoderma (iekaisīgs apsārtums un ādas lobīšanās). Pirms Protopy lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ja ārstēšanas sākumā Jums ir palielināti limfmezgli, Jums par to jāpastāsta ārstam. Ja ārstēšanas laikā ar Protopy Jums uztūkst limfmezgli, konsultējieties ar ārstu.
- Pirms vakcinēšanās informējiet ārstu, ka lietojat Protopy. Ārstēšanas laikā un noteiktu laiku pēc Protopy lietošanas nedrīkst vakcinēties. Dzīvu, novājinātu vakcīnu gadījumā (piemēram, vakcīna pret masalām, cūciņu, masaliņām vai perorālās polio vīrusu vakcīna) gaidīšanas laiks ir 28 dienas, inaktivētu vakcīnu gadījumā (piemēram, vakcīna pret tetanusu, difteriju, garo klepu vai gripu) jāgaida 14 dienas.
- Jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai mākslīgā saules gaismā, piemēram, solārijā. Ja pēc Protopy uztriešanas 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 izrakstīta terapija ar gaismu, informējiet ārstu par to, ka Jūs lietojat Protopy, jo vienlaicīgu gaismas terapiju un Protopy lietošanu nerekomendē.
- Izvairieties no ziedes kontakta ar acīm un gļotādām (deguna iekšpusē vai mutē).

Cītu zāļu un kosmētikas līdzekļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

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

Protopy lietošana vienlaicīgi ar citiem preparātiem, kas jāuztriež uz ādas, vai ar perorāliem kortikosteroīdiem (piemēram, kortizonu), vai zālēm, kas ietekmē imūnsistēmu, nav pēta.

Pirms vakcinācijas pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat Protopy (skatīt "Īpaša piesardzība, lietojot Protopy, nepieciešama šādos gadījumos").

Protopy lietošana kopā ar uzturu

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Protopy, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. KĀ LIETOT PROTOPY

Vienmēr lietojiet Protopy tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Uzziediet Protopy plānā slānī uz ādas skartajiem rajoniem.

Protopy 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 kādā no minētajiem rajoniem, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.

Ārstēto ādu neapsedziet ar pārsējiem vai pārklājumiem.

Pēc Protopy uztriešanas nomazgājiet rokas, izņemot gadījumus, kad rokas tiek ārstētas.

Pirms Protopy uztriešanas pēc vannas vai dušas pārliecinieties, vai āda ir pilnīgi sausa.

Bērniem (2 gadu vecumā un vecākiem)

Uzziediet Protopy 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 rajona, līdz ekzēma izzūd.

Pieaugušiem (16 gadu vecumā un vecākiem)

Pieaugušiem pacientiem pieejami divi Protopy stiprumi (Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede). Jūsu ārsts izlems, kādas koncentrācijas ziede ir priekš Jums labāka. Parasti ārstēšana tiek sākota ar Protopy 0,1% ziedi, ko lieto divas reizes dienā, vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā līdz ekzēma izzūd. Ja simptomi atjaunojas, jāatsāk ārstēšana ar Protopy 0,1% divas reizes dienā. Atkarībā no ietekmes uz ekzēmu ārsts izlems, vai uzziēšanas biežums jāmaina, vai var lietot zemākas koncentrācijas Protopy 0,03% ziedi.

Ārstējiet katru skarto ādas rajonu, līdz ekzēma izzūd. Uzlabošanos parasti novēro vienas nedēļas laikā. Ja pēc divām nedēļām nenovēro uzlabošanos, konsultējieties ar savu ārstu par citu iespējamu terapiju. Ārstēšanu ar Protopy var atkārtot, ja atkal parādās simptomi.

Ja esat nejauši norijis ziedi

Ja esat nejauši norijis ziedi, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri iespējams. Nepūlieties izraisīt vemšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Protopy

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Protopy var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Apmēram pusei pacientu, kas lieto Protopy, pēc ziedes uzziēšanas rodas dažāda veida ādas kairinājums. Ļoti bieži (> 10%) novērota dedzināšanas sajūta un nieze. Šie simptomi parasti ir viegli vai mēreni un parasti, lietojot Protopy, izzūd nedēļas laikā. Citas bieži (> 1%) sastopamas blakusparādības ir apsārtums, siltumā sajūta, sāpes, paaugstināta ādas jutība (īpaši pret karstu un aukstu), ādas tirpšana, izsitumi, folikulīts (iekaisuši vai inficēti pūslīši) un herpes vīrusa infekcija (piemēram, aukstuma pumpas, ģeneralizētas *herpes simplex* infekcijas). Bieži pēc alkohola lietošanas parādās sejas pietvīkums vai ādas kairinājums. Pinnes ir retāka blakusparādība. Ir ziņojumi par rozāciju un rozācijai līdzīgu dermatītu.

Kopš tirdzniecības uzsākšanas ļoti nelielam skaitam cilvēku, kas lietojuši Protopy ziedi, radās ļaundabīgs audzējs (piemēram, ādas vēzis vai limfoma). Tomēr, izmantojot līdz šim pieejamos pierādījumus, saikne ar Protopy ziedes lietošanu nav nedz apstiprināta, nedz noliegta.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT PROTOPY

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Protopy pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tūbas un kastītes pēc „Derīgs līdz”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Protopy satur

- Aktīvā viela ir takrolima monohidrāts.
Viens grams Protopy 0,03% ziedes satur 0,3 mg takrolima (takrolima monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir baltais mīksts parafīns, parafīnēļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks un cietais parafīns.

Protopy ārējais izskats un iepakojums

Protopy 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 Protopy koncentrācijas (Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Vācija.

Ražotājs: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, Country Kerry, Īrija.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Protopy 0,1% ziede Tacrolimus monohydrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Protopy un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Protopy lietošanas
3. Kā lietot Protopy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Protopy
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PROTOPY UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Protopy aktīvā viela takrolima monohidrāts ir imūnmodulējošs līdzeklis.

Protopy 0,1% ziedi lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu atopisku dermatītu (ekzēmu) pieaugušiem pacientiem, kuri adekvāti nereaģē uz parasto terapiju, piemēram, lokāli lietotiem kortikosteroīdiem, vai to nepanes. Atopiska dermaīta gadījumā ādas imūnsistēmas krustota reakcija izraisa ādas iekaisumu (niezi, apsārtumu, sausumu).

Protopy izmaina nenormālo imūnreakciju un mazina ādas iekaisumu un niezi.

2. PIRMS PROTOPY LIETOŠANAS

Nelietojiet Protopy šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret takrolimu vai kādu citu Protopy sastāvdaļu vai makrolīdu antibiotikām (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu).

Īpaša piesardzība, lietojot Protopy, nepieciešama šādos gadījumos

- Protopy ziedes lietošana nav apstiprināta bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tādēļ to nedrīkst lietot šīs vecuma grupas pacientiem. Lūdzam konsultēties ar ārstu.
- Protopy ilgstošas lietošanas drošība nav zināma. Ļoti nelielam skaitam cilvēku, kas lietoja Protopy ziedi, bija ļaundabīgi audzēji (piemēram, ādas audzēji vai limfoma). Tomēr sakarība ar Protopy ziedes lietošanu nav pierādīta.
- Ja Jums ir inficēti bojājumi. Nelietojiet ziedi uz inficētiem bojājumiem.
- Ja Jums ir aknu mazspēja. Pirms Protopy lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Konsultējieties ar ārstu pirms Protopy lietošanas arī tad, ja Jums ir ļaundabīgi ādas audzēji vai novājināta imūnsistēma neatkarīgi no cēloņa.
- Ja Jums ir iedzimta ādas barjeras slimība, piemēram *Netherton* sindroms, vai Jums ir ģeneralizēta eritoderma (iekaisīgs apsārtums un ādas lobīšanās). Pirms Protopy lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja ārstēšanas sākumā Jums ir palielināti limfmezgli, Jums par to jāpastāsta ārstam. Ja ārstēšanas laikā ar Protopy Jums uztūkst limfmezgli, konsultējieties ar ārstu.

- Pirms vakcinēšanās informējiet ārstu, ka lietojat Protopy. Ārstēšanas laikā un noteiktu laiku pēc Protopy lietošanas nedrīkst vakcinēties. Dzīvu, novājinātu vakcīnu gadījumā (piemēram, vakcīna pret masalām, cūciņu, masaliņām vai perorālās polio vīrusu vakcīna) gaidīšanas laiks ir 28 dienas, inaktivētu vakcīnu gadījumā (piemēram, vakcīna pret tetanusu, difteriju, garo klepu vai gripu) jāgaida 14 dienas.
- Jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai mākslīgā saules gaismā, piemēram, solārijā. Ja pēc Protopy uztriešanas 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 izrakstīta terapija ar gaismu, informējiet ārstu par to, ka Jūs lietojat Protopy, jo vienlaicīgu gaismas terapiju un Protopy lietošanu nerekomendē.
- Izvairieties no ziedes kontakta ar acīm un gļotādām (deguna iekšpusē vai mutē).

Cītu zāļu un kosmētikas līdzekļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

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

Protopy lietošana vienlaicīgi ar citiem preparātiem, kas jāuztriež uz ādas, vai ar perorāliem kortikosteroīdiem (piemēram, kortizonu), vai zālēm, kas ietekmē imūnsistēmu, nav pēfīta.

Pirms vakcinācijas pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat Protopy (skatīt "Ļpaša piesardzība, lietojot Protopy, nepieciešama šādos gadījumos").

Protopy lietošana kopā ar uzturu

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Protopy, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. KĀ LIETOT PROTOPY

Vienmēr lietojiet Protopy tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Uzziediet Protopy plānā slānī uz ādas skartajiem rajoniem.

Protopy 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 kādā no minētajiem rajoniem, tā rūpīgi jānoslauka un/vai jānoskalo ar ūdeni.

Ārstēto ādu neapsedziet ar pārsējiem vai pārklājumiem.

Pēc Protopy uztriešanas nomazgājiet rokas, izņemot gadījumus, kad rokas tiek ārstētas.

Pirms Protopy uztriešanas pēc vannas vai dušas pārliecinieties, vai āda ir pilnīgi sausa.

Pieaugušiem pacientiem (no 16 gadu vecuma) pieejami divi Protopy stiprumi (Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede). Jūsu ārsts izlems, kādas koncentrācijas ziede ir priekš Jums labāka. Parasti ārstēšana tiek sākota ar Protopy 0,1% ziedi, ko lieto divas reizes dienā, vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā līdz ekzēma izzūd. Ja simptomi atjaunojas, jāatsāk ārstēšana ar Protopy 0,1% divas reizes

dienā. Atkarībā no ietekmes uz ekzēmu ārstu izlems, vai uztriešanas biežums jāmaina, vai var lietot zemākas koncentrācijas Protopy 0,03% ziedi.

Ārstējiet katru skarto ādas rajonu, līdz ekzēma izzūd. Uzlabošanas parasti novēro vienas nedēļas laikā. Ja pēc divām nedēļām nenovēro uzlabošanas, konsultējieties ar savu ārstu par citu iespējamu terapiju. Ārstēšanu ar Protopy var atkārtot, ja atkal parādās simptomi.

Ja esat nejauši norijis ziedi

Ja esat nejauši norijis ziedi, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri iespējams. Nepūlieties izraisīt vemšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Protopy

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Protopy var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Apmēram pusei pacientu, kas lieto Protopy, pēc ziedes uztriešanas rodas dažāda veida ādas kairinājums. Ļoti bieži (> 10%) novērota dedzināšanas sajūta un nieze. Šie simptomi parasti ir viegli vai mēreni un parasti, lietojot Protopy, izzūd nedēļas laikā. Citas bieži (> 1%) sastopamas blakusparādības ir apsārtums, siltuma sajūta, sāpes, paaugstināta ādas jutība (īpaši pret karstu un aukstu), ādas tiršana, izsitumi, folikulīts (iekaisuši vai inficēti pūslīši) un herpes vīrusa infekcija (piemēram, aukstuma pumpas, ģeneralizētas *herpes simplex* infekcijas). Bieži pēc alkohola lietošanas parādās sejas pietvīkums vai ādas kairinājums. Pinnes ir retāka blakusparādība. Ir ziņojumi par rozāciju un rozācijai līdzīgu dermatītu.

Kopš tirdzniecības uzsākšanas ļoti nelielam skaitam cilvēku, kas lietojuši Protopy ziedi, radās ļaundabīgs audzējs (piemēram, ādas vēzis vai limfoma). Tomēr, izmantojot līdz šim pieejamos pierādījumus, saikne ar Protopy ziedes lietošanu nav nedz apstiprināta, nedz noliegta.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT PROTOPY

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Protopy pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tūbas un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Protopy satur

- Aktīvā viela ir takrolima monohidrāts.
Viens grams Protopy 0,1% ziedes satur 1,0 mg takrolima (takrolima monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir baltais mīksts parafīns, parafīnēļļa, propilēnkarbonāts, baltais vasks un cietais parafīns.

Protopy ārējais izskats un iepakojums

Protopy 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 Protopy koncentrācijas (Protopy 0,03% un Protopy 0,1% ziede).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Vācija.

Ražotājs: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, Country Kerry, Īrija.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas