

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протопик, 0,03 %, мазь для наружного применения

Протопик, 0,1 %, мазь для наружного применения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус.

Протопик, 0,03 %, мазь для наружного применения

Каждый грамм мази содержит 0,3 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Протопик, 0,1 %, мазь для наружного применения

Каждый грамм мази содержит 1 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Мазь для наружного применения.

Однородная мазь от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Препарат Протопик показан к применению в дозировке 0,03 % и 0,1 % у взрослых и детей старше 16 лет, и только 0,03 % у детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Взрослые

У взрослых применяется 0,1 % препарат Протопик.

Лечение необходимо начинать с применения 0,1 % препарата Протопик два раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать

частоту нанесения 0,1 % мази или переходить на использование 0,03 % препарата Протопик.

В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1 % препаратом Протопик дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата, либо использовать меньшую дозировку – 0,03 % препарат Протопик.

Лечение обострений

Препарат Протопик может применяться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение двух недель с момента начала применения мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения атопического дерматита.

Профилактика обострений

Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия препаратом Протопик. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более 6 недель.

При поддерживающей терапии препарат Протопик следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях.

Промежуток времени между нанесением препарата должен составлять не менее 2–3 дней.

Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. Обычно улучшение наблюдается в течение одной недели с момента начала терапии. Если признаки улучшения на фоне терапии отсутствуют в течение двух недель, следует рассмотреть вопрос о смене терапевтической тактики.

Дети

Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет

Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03 % мази Протопик два раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения.

Препарат Протопик, мазь 0,1 % не следует применять у детей в возрасте от 2 до 16 лет для данной дозировки в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Применение у детей 16 лет и старше

Лечение необходимо начинать с применения 0,1 % мази Протопик два раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1 % мази или переходить на применение 0,03 % мази Протопик. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1 % препаратом Протопик дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата, либо применять меньшую дозировку – 0,03 % препарат Протопик.

Применение у детей до 2 лет

Безопасность и эффективность препарата Протопик, мазь, 0,03 % у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Профилактика обострений

У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Способ применения

Наружно.

Препарат Протопик наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к такролимусу, макролидам или любым вспомогательным компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания;

- серьезные нарушения эпидермального барьера, в частности, синдром Нетертона, ламеллярный ихтиоз;
- кожные проявления реакции «трансплантат против хозяина»;
- генерализованная эритродермия;
- детский возраст до 2 лет в дозировке 0,03 %.
- детский возраст в дозировке 0,1 %.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Протопик в значительной степени метаболизируется в печени, и, хотя его концентрация в крови при наружном применении очень низкая, у больных с декомпенсированной печеночной недостаточностью мазь используют с осторожностью.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Протопик у больных с обширным поражением кожи, длительными курсами, особенно у детей.

Особые указания

Препарат Протопик нельзя применять у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты.

Во время применения мази Протопик необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапию ультрафиолетовыми лучами Б или А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия).

Препарат Протопик не должен применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные.

В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносился препарат Протопик, нельзя применять смягчающие средства.

После местного применения препарата Протопик у пациентов с атопическим дерматитом системное воздействие незначительно или отсутствует. Эффективность и безопасность применения препарата Протопик в лечении инфицированного атопического дерматита не оценивалась. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик необходимо проведение соответствующей терапии. Применение препарата Протопик может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика.

При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применения препарата Протопик.

Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (в случаях случайного попадания мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть водой). Не рекомендуется наносить препарат Протопик под окклюзионные повязки и носить плотную воздухонепроницаемую одежду.

Так же, как при применении любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью.

Дети

В рамках клинического исследования, проведенного на детях в возрасте от 2 до 11 лет с целью изучения влияния на их находящуюся на стадии развития иммунную систему, было продемонстрировано, что лечение мазью такролимуса 0,03 % на фоне вакцинации конъюгированной вакциной против *Neisseria meningitidis* серотипа C не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, индукцию Т-клеточного иммунного ответа и формирование иммунной памяти.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм.

Так как системная абсорбция такролимуса при применении в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 (в том числе эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем) при одновременном применении с препаратом Протопик маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией.

Влияние препарата Протопик на эффективность вакцинации не изучалось. Однако, из-за потенциального риска снижения эффективности, вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего применения препарата Протопик. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28

дней, в противном случае следует рассмотреть возможность применения альтернативных вакцин.

Дети

Было проведено исследование по изучению взаимодействия с конъюгированной вакциной против *Neisseria meningitidis* серотипа C, в котором приняли участие дети в возрасте от 2 до 11 лет. Результаты этого исследования свидетельствуют, что одновременное применение такролимуса не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, формирование иммунной памяти, а также гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Возможность совместного применения препарата Протопик с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лактация

Воздействия на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поскольку системный эффект местного применения Протопика незначителен. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Протопик в период грудного вскармливания и не наносить на грудь во время грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию мази на способность управлять автомобилем и на быстроту реакции при работе со сложной техникой, требующей повышенного внимания, не проводились. Препарат Протопик применяется наружно и нет оснований полагать, что она может оказывать влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях примерно у 50 % пациентов возникали побочные реакции в виде раздражения кожи в месте нанесения. Ощущение жжения и зуд были очень распространены, обычно от легкой до умеренной степени тяжести, и имели тенденцию к

разрешению в течение одной недели после начала лечения. Характерным проявлением раздражения кожи была эритема. Также часто наблюдались ощущение тепла, боли, парестезии и сыпь в месте нанесения. Часто встречалась непереносимость алкоголя (покраснение лица или раздражение кожи после употребления алкоголя).

У пациентов может быть повышен риск фолликулита, акне и герпетической инфекции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции с предполагаемой связью с лечением перечислены ниже по классам систем органов.

Частота определяется как очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В каждой категории побочные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Класс системы органов	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100, < 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000, < 1/100$	Неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным)
Инфекционные и паразитарные заболевания		Местные кожные инфекции независимо от конкретной этиологии, включая, помимо прочего: герпетическую экзему (экзему Капоши*), фолликулит, простой герпес, прочие герпетические инфекции		
Нарушения обмена веществ и питания		Непереносимость алкоголя (покраснение лица или раздражение кожи после употребления алкоголя)		

Нарушения нервной системы		Парестезия и дизестезия (гиперестезия, ощущение жжения)		
Заболевания кожи и гиподермы		Зуд	Акне*	Розацеа*
Общие расстройства и состояния в месте нанесения	Жжение и зуд в месте применения	Тепло, эритема, боль, раздражение, парестезии и сыпь в месте применения		Отек в месте применения*
Исследования				Повышение уровня препарата*

Вышеупомянутые побочные реакции наблюдались во время клинических исследований и/или при пострегистрационном применении.

*О побочных реакциях сообщалось во время исследования после выхода препарата на рынок.

Исследования после выхода препарата на рынок

Сообщалось о спонтанных случаях кожных Т-клеточных лимфом, других типов лимфом и рака кожи у пациентов, применявших мазь такролимуса. Однако общий опыт клинических испытаний, данные крупных пострегистрационных исследований безопасности и наблюдения после выхода препарата на рынок не позволили установить причинно-следственную связь между местным применением такролимуса и злокачественными новообразованиями.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государства – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При местном применении случаев передозировки не отмечалось.

Лечение

При попадании внутрь необходимо предпринять общепринятые меры, которые включают контроль жизненно важных функций организма и наблюдение за общим состоянием.

Стимуляция рвоты или промывание желудка не рекомендуются.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты, применяемые в дерматологии; средства для лечения дерматита, кроме кортикостероидов.

Код АТХ: D11AH01

Фармакодинамические эффекты

Такролимус относится к группе ингибиторов кальциневрина. Он связывается со специфическим цитоплазматическим белком иммунофилином (FKBP12), который является цитозольным рецептором для кальциневрина (FK506). В результате этого формируется комплекс, включающий такролимус, FKBP12, кальций, кальмодулин и кальциневрин, что приводит к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина. Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов (ИЛ-2 и интерферон-гамма). Кроме того, такролимус ингибирует транскрипцию генов, кодирующих продукцию таких цитокинов, как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) и фактор некроза опухоли (ФНО- α), которые принимают участие в начальных

этапах активации Т-лимфоцитов. Помимо этого, под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также снижение экспрессии FcεRI (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина Е) на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентирования антигена Т-лимфоцитам.

Мазь такролимуса не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофию кожи.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении не является значимым. У большинства пациентов с атопическим дерматитом (у взрослых и детей) как при однократном нанесении, так и при многократном применении 0,03 % и 0,1 % мази такролимуса концентрация его в плазме крови составляла <1,0 нг/мл. Системная абсорбция зависит от площади поражения и уменьшается по мере исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. Кумуляции препарата при длительном применении (до 1 года) у детей и взрослых не отмечалось.

Распределение

В связи с тем, что системная абсорбция мази такролимуса низкая, высокая способность связываться с белками плазмы (более 98,8 %) рассматривается как клинически не значимая.

Метаболизм

Такролимус не метаболизируется в коже. При попадании в системный кровоток такролимус в значительной степени метаболизируется в печени посредством CYP3A4.

Выведение

При многократном местном применении мази такролимуса период полувыведения составляет 75 ч у взрослых и 65 ч у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ -

Парафин белый мягкий

Парафин жидкий

Пропиленкарбонат

Воск пчелиный белый

Парафин твердый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 30 или 60 г в тубу с ламинированным корпусом, плечом из полиэтилена высокой плотности, ламинированного мембранного уплотнения с отверстием и непрозрачного белого навинчивающегося колпачка из полипропилена. По 1 тубе вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

ЛЕО Фарма А/С, Дания

Индустрипаркен 55

ДК-2750 Баллеруп, Дания.

Тел.: +45 4494 5888

Факс: +45 7226 3321

Адрес электронной почты: info@leo-pharma.com

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории
Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»,

125315 Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2

Тел.: +7 (495) 789 11 60

Адрес электронной почты: info.ru@leo-pharma.com

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВРЕНИЯ(Й)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Протопик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.