

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Protopic 0,03% αλοιφή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) 15 μικρογραμμάρια /γραμμάριο αλοιφής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή

Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κιτρινωπή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η αλοιφή Protopic 0,03% ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών.

Θεραπεία υποτροπών

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)

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

Παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω)

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συνηθισμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή.

Συντηρητική θεραπεία

Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας για την αποφυγή των υποτροπών και για την επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των υποτροπών σε ασθενείς που βιώνουν συχνές υποτροπές της νόσου (δηλ. εμφάνιση 4 ή περισσότερες φορές ανά έτος) και οι οποίοι είχαν μία αρχική ανταπόκριση σε 6 εβδομάδες μέγιστης διάρκειας θεραπείας εφαρμογής της αλοιφής δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των περιοχών, σχεδόν ή ήπια επιρροή).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Το Protopic διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες, αλοιφή Protopic 0,03% και Protopic 0,1%.

Δοσολογία

Θεραπεία υποτροπών

Το Protopic χορηγείται σε μικρής διάρκειας και διαλείπουσας μακράς διάρκειας θεραπεία. Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι συνεχής σε μακροπρόθεσμη βάση.

Η θεραπεία με Protopic πρέπει να αρχίσει κατά την πρώτη εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων. Η θεραπεία σε κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος συνεχίζεται με Protopic έως την πλήρη ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρη ή ήπια επιρροή. Μετέπειτα, οι ασθενείς θεωρούνται κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία (βλέπε παρακάτω). Κατά τα πρώτα συμπτώματα υποτροπής (εξάρσεις) των συμπτωμάτων της νόσου, η θεραπεία θα πρέπει να επανεκκινηθεί.

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)

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

Γενικά, η βελτίωση παρατηρείται μέσα στην πρώτη εβδομάδα έναρξης της θεραπείας. Εάν δεν φανούν σημεία βελτίωσης μετά το πέρας δύο εβδομάδων, θα πρέπει να αξιολογηθούν εναλλακτικές μορφές θεραπείας.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,03% χαμηλότερης περιεκτικότητας.

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

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Συντηρητική θεραπεία

Ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται σε έως και 6 εβδομάδες θεραπείας με χρήση αλοιφής tacrolimus δύο φορές ημερησίως (πλήρης ίαση των βλαβών, σχεδόν πλήρης ή ήπια επιρροή) είναι κατάλληλοι για συντηρητική θεραπεία.

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)

Οι ενήλικες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,1%.

Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές πάσχουσες από ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή προοδευτικής υποτροπής. Μεταξύ των εφαρμογών θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Protopic.

Μετά τους 12 μήνες θεραπείας, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί από τον ιατρό η κατάσταση των ασθενών και να ληφθεί μία απόφαση για την συνέχιση της συντηρητικής θεραπείας λόγω απουσίας δεδομένων ασφαλείας πέραν των 12 μηνών συντηρητικής θεραπείας.

Εάν επανεμφανιστούν συμπτώματα υποτροπής, η θεραπεία δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να επανεκκινηθεί (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο θεραπείας υποτροπών παραπάνω).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αλοιφή Protopic 0,03% χαμηλότερης περιεκτικότητας.

Η αλοιφή Protopic θα πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά ημερησίως δις εβδομαδιαίως (π.χ. Δευτέρα και Πέμπτη) σε παρόμοιες περιοχές πάσχουσες από ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή προοδευτικής υποτροπής. Μεταξύ των εφαρμογών θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Protopic. Η ανασκόπηση της κατάστασης του παιδιού μετά τους 12 μήνες θεραπείας θα πρέπει να συμπεριλάβει αναστολή της θεραπείας για την αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης του θεραπευτικού σχήματος και την εκτίμηση της πορείας της νόσου.

Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα στοιχεία, η αλοιφή Protopic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Η αλοιφή Protopic εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στην πάσχουσα επιφάνεια ή παρόμοιες πάσχουσες επιφάνειες του δέρματος. Η αλοιφή Protopic μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος ακόμη και στο πρόσωπο, τον λαιμό και στις πτυχές, εκτός των βλεννογόνων. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται υπό κλειστή επίδεση διότι αυτός ο τρόπος χορήγησης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις μακρολίδες γενικώς ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Η ανάπτυξη οποιασδήποτε νέας αλλαγής διαφορετικής από προηγούμενο έκζεμα στην περιοχή της θεραπείας, θα πρέπει να ελέγχεται από τον ιατρό.

Η χρήση της αλοιφής τακρόλιμους δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανωμαλία του δερματικού φραγμού, όπως το σύνδρομο Netherton, η πλακώδης ιχθύωση, η γενικευμένη ερυθροδερμία ή η δερματική νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Αυτές οι δερματοπάθειες ενδέχεται να αυξήσουν τη συστηματική απορρόφηση της τακρόλιμους. Δεν συνιστάται ούτε η από του στόματος χρήση της τακρόλιμους για την αντιμετώπιση αυτών των δερματοπαθειών. Σε άτομα με αυτές τις παθήσεις, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων της τακρόλιμους στο αίμα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι παιδιατρικοί ασθενείς, πρέπει να αξιολογούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Protopic σε σχέση με την ανταπόκρισή στη θεραπεία και τη συνεχιζόμενη ανάγκη για αυτή. Μετά από 12 μήνες η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει αναστολή της θεραπείας με Protopic στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

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

τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών λεμφωμάτων (π.χ. δερματικό λέμφωμα κυττάρων T) και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής τακρόλιμους.

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

Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.1).

Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνονται. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θυλακίτιδας και λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχείλιος έρπης], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi) (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic.

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

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

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

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

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

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Η αλοιφή Protopic περιέχει βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) ή ερεθισμό στα μάτια και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη αλληλεπιδράσεων με ένα συζευγμένο με πρωτεΐνη εμβόλιο κατά της *Neisseria meningitidis* οροομάδας C διενεργήθηκε σε παιδιά ηλικίας 2-11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην άμεση ανταπόκριση στον εμβολιασμό, τη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης ή τη χυμική και μεσολαβούμενη από τα κύτταρα ανοσία (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η αλοιφή Protopic δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100, < 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1000, < 1/100$	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Τοπική δερματική λοίμωξη ανεξαρτήτως συγκεκριμένης αιτιολογίας συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των ακόλουθων: Ερπητικό έκζεμα, Θυλακίτιδα, Απλός έρπης, Λοίμωξη από ιό έρπητα, Ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi*		Οφθαλμική λοίμωξη από ιό έρπητα*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρίαση του προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησίες και δυσαισθησίες (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός	Ακμή*	Ροδόχρους ακμή* Φακίδες*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής	Αίσθημα θερμότητας, ερυθμα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής		Οίδημα στη θέση εφαρμογής*
Εξετάσεις				Αύξηση του επιπέδου του φαρμάκου* (βλέπε παράγραφο 4.4)

*Η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Μετά από την κυκλοφορία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών λεμφωμάτων (π.χ. δερματικό λέμφωμα κυττάρων T) και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συντηρητική θεραπεία

Σε μία μελέτη συντηρητικής θεραπείας (δix εβδομαδιαίως) σε παιδιά με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε πιο συχνή εμφάνιση από το εικονικό φάρμακο: μολυσματικό κηρίον (7,7%) και λοιμώξεις στο σημείο εφαρμογής (6,4% σε παιδιά και 6,3% σε ενήλικες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται για τους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία μετά από τοπική χρήση δεν είναι πιθανή.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά δερματολογικά, κωδικός ATC: D11AH01

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές ενέργειες

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

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

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

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές Φάσεως I έως III, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Protopic σε περισσότερους από 18.500 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλοιφή τακρόλιμους. Εδώ παρουσιάζονται τα στοιχεία από έξι μείζονες κλινικές δοκιμές.

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

Πίνακας 1: Αποτελεσματικότητα στον μήνα 3

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

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

§§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

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

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

Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

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

§ χαμηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

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

Σκοπός της τρίτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλοιφής τακρόλιμους 0,03%, χρησιμοποιούμενη μια ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1%, χρησιμοποιούμενη

δύο φορές την ημέρα, σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα μέτριας έως βαριάς μορφής. Η θεραπεία διήρκεσε τρεις εβδομάδες.

Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα στην εβδομάδα 3

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

§ υψηλότερες τιμές = μεγαλύτερη βελτίωση

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

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

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αλοιφής tacrolimus σε συντηρητική θεραπεία ήπιας έως βαριάς ατοπικής δερματίτιδας αξιολογήθηκε σε 524 ασθενείς σε δύο Φάσης III πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές παρόμοιου σχεδιασμού, μία σε ενήλικες ασθενείς (≥ 16 ετών) και μία σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 – 15 ετών). Και στις δύο μελέτες, ασθενείς με ενεργή νόσο εντάχθηκαν σε ανοικτού σχεδιασμού περίοδο (ΑΣΠ) κατά την οποία θεράπευσαν πάσχουσες περιοχές με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως έως την βελτίωση σε προκαθορισμένο σκορ (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , δηλ. πλήρης ίαση, σχεδόν ή ήπια επιρροή) για μέγιστη διάρκεια 6 εβδομάδων. Μετέπειτα, οι ασθενείς εντάχθηκαν σε διπλή-τυφλή ελεγχόμενη περίοδο (ΔΤΕΠ) για έως και 12 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αλοιφή tacrolimus (0,1% ενήλικες, 0,03% παιδιά) ή μέσο ελέγχου, μία φορά δις εβδομαδιαίως κατά τις ημέρες Δευτέρα και Πέμπτη. Εφόσον εμφανιζόταν έξαρση της νόσου, οι ασθενείς λάμβαναν ανοικτή θεραπεία με αλοιφή tacrolimus δύο φορές ημερησίως για μέγιστο διάστημα 6 εβδομάδων έως ότου η βαθμολογία IGA επέστρεφε σε ≤ 2 . Το πρωταρχικό τελικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν ο αριθμός των εξάρσεων της νόσου που απαιτούσαν «σημαντική θεραπευτική παρέμβαση» κατά τη διπλή τυφλή περίοδο, οριζόμενη ως μία έξαρση με σκορ 3 – 5 κατά IGA (δηλ. μέτρια, βαριά και πολύ βαριά νόσος) κατά την πρώτη ημέρα υποτροπής, και που απαιτούσε περισσότερες από 7 ημέρες θεραπείας. Και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντικό όφελος με τη θεραπεία αλοιφής tacrolimus δις εβδομαδιαίως σε σχέση με το πρωταρχικό και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, μέσα σε περίοδο 12 μηνών σε ένα δείγμα πληθυσμού ασθενών με ήπια έως βαριά ατοπική δερματίτιδα. Σε μία υπο-ανάλυση δείγματος πληθυσμού των ασθενών με ήπια

έως βαριά ατοπική δερματίτιδα , οι διαφορές αυτές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 4). Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν είχε προηγούμενα αναφερθεί δεν παρατηρήθηκε.

Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα (υποπληθυσμός μέτριας έως βαριάς νόσου)

	Ενήλικες, ≥ 16 ετών		Παιδιά, 2 - 15 ετών	
	Tacrolimus 0,1% Δις εβδομαδιαίως (N=80)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=73)	Tacrolimus 0,03% Δις εβδομαδιαίως (N=78)	Μέσον Δις εβδομαδιαίως (N=75)
Μέσος αριθμός ΥΝ που απαιτούν σημαντική παρέμβαση, προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς ΥΝ που απαιτούν σημαντική παρέμβαση)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Μέσος χρόνος έως την 1 ^η ΥΝ που απαιτεί σημαντική παρέμβαση	142 ημέρες	15 ημέρες	217 ημέρες	36 ημέρες
Μέσος αριθμός ΥΝ Προσαρμοσμένες στον χρόνο κινδύνου (% ασθενών χωρίς καμία περίοδο ΥΝ)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Μέσος χρόνος έως την 1 ^η ΥΝ	123 ημέρες	14 ημέρες	146 ημέρες	17 ημέρες
Μέσο ποσοστό των ημερών θεραπείας της έξαρσης ΥΝ (SD)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

ΥΝ: Υποτροπή Νόσου

P<0,001 υπέρ της αλοιφής tacrolimus 0,1% (ενήλικες) και 0,03% (παιδιά) για τα πρωτογενή και σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία

Διεξήχθη μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας επτά μηνών σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 - 11 ετών) με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Στο ένα σκέλος, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή Protopic 0,03% (n=121) δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και κατόπιν μία φορά την ημέρα έως την ίαση. Στο σκέλος σύγκρισης, οι ασθενείς έλαβαν αλοιφή οξικής υδροκορτιζόνης 1% (HA) στο πρόσωπο και τον αυχένα και αλοιφή βουτυρικής υδροκορτιζόνης 0,1% στον κορμό και τα άκρα (n=111) δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες και κατόπιν οξική υδροκορτιζόνη δύο φορές την ημέρα σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες ελέγχου (n=44) πραγματοποιήθηκε αρχική ανοσοποίηση και επαναχορήγηση ενός συζευγμένου με πρωτεΐνη εμβολίου κατά της *Neisseria meningitidis* οροομάδας C.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης στον εμβολιασμό, το οποίο οριζόταν ως το ποσοστό των ασθενών με τίτλο βακτηριοκτόνων αντισωμάτων στον ορό (SBA) ≥ 8 κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 5. Η ανάλυση του ποσοστού ανταπόκρισης κατά την εβδομάδα 5 έδειξε ισοδυναμία μεταξύ των ομάδων θεραπείας (υδροκορτιζόνη 98,3%, αλοιφή τακρόλιμους 95,4%, 7-11 έτη: 100% και στα δύο σκέλη). Τα αποτελέσματα στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοια. Η πρωτογενής ανταπόκριση στον εμβολιασμό δεν επηρεάστηκε.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

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

Κατανομή

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

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του τακρόλιμους μετά την τοπική εφαρμογή είναι παρόμοια με αυτήν που αναφέρεται για τους ενήλικες, με ελάχιστη συστηματική έκθεση και απουσία ενδείξεων συσσωρεύσεως (βλέπε παραπάνω).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις και τοπική ανοχή

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

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

Μεταλλαξιογένεση

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

Καρκινογένεση

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

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

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

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λευκή μαλακή παραφίνη
Υγρή παραφίνη
Ανθρακικό προπυλένιο
Λευκός κηρός μελισσών
Σκληρή παραφίνη
Βουτυλυδροξυτολουόλιο (E321)
All-*rac*-α-τοκοφερόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Φεβρουαρίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 06/2018

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

