

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОТОПИК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Протопик®

Международное непатентованное или группировочное наименование: такролимус

Лекарственная форма: мазь для наружного применения.

Состав:

1,0 г 0,03 % мази содержит:

Действующее вещество: такролимус (в виде моногидрата) – 0,3 мг.

Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий 774,7 мг, парафин жидкий 110,0 мг, пропиленкарбонат 50,0 мг, воск пчелиный белый 35,0 мг, парафин твердый 30,0 мг.

1,0 г 0,1 % мази содержит:

Действующее вещество: такролимус (в виде моногидрата) - 1,0 мг.

Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий 774,0 мг, парафин жидкий 110,0 мг, пропиленкарбонат 50,0 мг, воск пчелиный белый 35,0 мг, парафин твердый 30,0 мг.

Описание: однородная мазь от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: D11AH01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 Fc ϵ RI (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина E) 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.

Фармакокинетика

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 организме. 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.

Показания к применению

Препарат Протопик® применяется 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу, макролидам или любым вспомогательным компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Не следует применять Протопик® у пациентов с серьезными нарушениями эпидермального барьера, в частности, синдромом Нетертона, ламеллярным ихтиозом, кожными проявлениями реакции «трансплантат против хозяина», а также при генерализованной эритродермии в связи с риском увеличения системной абсорбции такролимуса.

Применение препарата Протопик® в дозировке 0,1 % противопоказано у детей младше 16 лет, в дозировке 0,03 % - у детей младше 2 лет.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Перед применением препарата Протопик®, если Вы беременны, или предполагаете, что Вы могли бы быть беременной, или планируете беременность, необходимо проконсультироваться с врачом.

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.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 2 лет 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.

Применение у детей от 2 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.

Применение у взрослых и детей старше 16 лет

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 людей 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.

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.

У взрослых и детей старше 16 лет применяется 0,1 % препарат Протопик[®], у детей (2 года и старше) – 0,03 % препарат Протопик[®]. При проявлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии препаратом Протопик[®] (см.раздел «Лечение обострений»).

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

Побочное действие

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.

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.

Передозировка

При местном применении случаев передозировки не отмечалось.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

Применение у детей

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.

Особые указания

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

Во время применения препарата 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 должна 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 препарата 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.

Применение у детей

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 С не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, индукцию Т-клеточного иммунного ответа и формирование иммунной памяти.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Мазь для наружного применения, 0,03 % и 0,1 %.

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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ЛЕО Фарма А/С, Дания

Индустрипаркен 55

ДК-2750 Баллеруп, Дания

Производитель/Выпускающий контроль качества:

ЛЕО Лэбораторис Лимитед, Дублин, Ирландия

285 Кешел Роад, Дублин Д 12 Е923, Ирландия

LEO Laboratories Limited,

285 Cashel Road, Dublin D 12 E923, Ireland

Организация, принимающая претензии от потребителя:

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»,

125315, Россия, г.Москва, Ленинградский проспект, д.72, кор.2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.02.2025 № 2727 С.10
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Телефон: +7 (495) 789 11 60

Электронная почта: info.ru@leo-pharma.com