

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ПРОТОПИК**  
**(PROTOPIC®)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** такролімус;

**основні фізико-хімічні властивості:** біла або злегка жовтувата мазь;

**склад:** 1 г мазі містить такролімусу (у вигляді моногідрату) 0,3 мг або 1 мг;

**допоміжні речовини:** парафін білий м'який; олія вазелінова; пропіленкарбонат, віск білий, парафін.

**Форма випуску.** Мазь.

**Фармакотерапевтична група.** Дерматологічні засоби. Код АТС D11AX14.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* За допомогою зв'язування з специфічним цитоплазматичним білком імунофіліном (FKBP12) такролімус інгібує кальційзалежну передачу сигналу Т-лімфоцитам, перешкоджаючи їх активації та подальшому синтезу ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інших цитокінів, таких як GM-CSF, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ .

У дослідженнях *in vitro* в шкірі здорової людини такролімус інгібував опосередковану клітинами Лангерганса стимуляцію Т-лімфоцитів. Було також показано, що такролімус перешкоджає вивільненню медіаторів запалення з опасистих клітин, базофілів та еозинофілів.

У хворих на atopічний дерматит очищення шкіри під час лікування маззю такролімусу супроводжувалось зниженням експресії Fc-рецептора на клітинах Лангерганса та гальмуванням їх стимулюючого впливу на Т-лімфоцити.

Мазь такролімусу не впливає на синтез колагену, таким чином, не спричиняє атрофії шкіри.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Всмоктування такролімусу в системний кровотік при місцевому застосуванні є мінімальним. У більшості пацієнтів з atopічним дерматитом (у дорослих та дітей) як при одноразовому нанесенні, так і після повторного застосування 0,03-0,3% мазі такролімусу, концентрація його в сироватці крові становила < 1,1 нг/мл. Системна абсорбція залежить від площі ураження і зменшується по мірі зникнення клінічних проявів atopічного дерматиту. Кумуляція препарату при тривалому застосуванні (до 1 року) у дітей та дорослих не відзначалась.

*Розподіл в організмі.* У зв'язку з тим, що системна абсорбція мазі такролімусу низька, висока здатність зв'язування його з білками плазми (> 98,8%) розглядається як клінічно не значуща. При застосуванні мазі такролімусу препарат діє місцево та характеризується мінімальною абсорбцією в системний кровотік.

*Метаболізм.* Такролімус не метаболізується в шкірі. При попаданні в системний кровообіг такролімус значною мірою метаболізується в печінці за допомогою CYP3A4.

*Виведення.* При багаторазовому місцевому застосуванні мазі такролімусу період напіввиведення становить 75 год. у дорослих та 65 год. у дітей. При внутрішньовенному введенні загальний кліренс препарату дорівнює в середньому 2,25 л/год., печінковий кліренс абсорбованого в системний кровотік препарату може зменшуватись у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю або при одночасному прийманні інгібіторів CYP3A4.

**Показання для застосування.** Atopічний дерматит (середнього ступеня тяжкості та тяжкий).

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям віком від 2 років Протопик наносять тонким шаром на уражені ділянки шкіри. Препарат можна застосовувати на будь-які ділянки тіла, в тому числі на обличчя, шию та згинаючі поверхні, не слід наносити препарат на слизові оболонки та застосовувати під оклюзійні пов'язки.

Лікування уражених ділянок шкіри проводиться до повного зникнення проявів atopічного дерматиту.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Як правило, поліпшення спостерігається протягом першого тижня лікування. Якщо ознаки поліпшення не спостерігаються протягом двох тижнів з моменту початку застосування мазі, необхідно розглянути інші варіанти подальшого лікування. Мазь «Протопик» може застосовуватись короткочасно або тривало у вигляді курсів терапії, які періодично повторюються. Лікування слід поновлювати при появі перших ознак загострення атопічного дерматиту.

**Застосування у дорослих (16 років і старіше).** Лікування необхідно починати з застосування 0,1% мазі «Протопик» 2 рази на добу та продовжувати до очищення вогнищ ураження. Лікування поновлюється при появі перших симптомів загострення. У подальшому, якщо дозволяє клінічний стан, можливо зменшити частоту нанесення 0,1% мазі або застосовувати 0,03% мазь «Протопик».

**Застосування у дітей (2 роки і старіше).** Лікування необхідно починати з нанесення 0,03% мазі «Протопик» два рази на добу протягом до трьох тижнів. У подальшому частота застосування зменшується до одного разу на добу, лікування продовжується до повного очищення вогнищ ураження.

**Застосування в осіб літнього віку (65 років і старіше).** Корекція режиму дозування не потрібна.

**Побічна дія.** Частіші небажані реакції - симптоми подразнення шкіри (відчуття печіння та свербіжу, почервоніння, біль, парестезії та висипи) на місці нанесення. Як правило, вони виражені помірно або незначно та проходять протягом першого тижня після початку лікування.

Часто зустрічається переносимість алкоголю (почервоніння обличчя або симптоми подразнення шкіри після вживання спиртних напоїв).

У пацієнтів, які застосовують Протопик, спостерігається підвищений ризик розвитку фолікуліту, акне та герпетичної інфекції.

Небажані реакції за частотою, з якою вони зустрічаються, поділяються на дуже часті (> 1/10), часті (> 1/100, < 1/10), нечасті (> 1/1000 < 1/100). В рамках кожної групи небажані реакції представлені в порядку зменшення значимості.

*Загальні розлади та місцеві реакції.*

Дуже часті: печіння та свербіж у місці застосування.

Часті: відчуття печіння, почервоніння, біль, подразнення, парестезії, висипи на місці застосування.

*Інфекції.*

Часті: герпетична інфекція (ортофасціальний герпес, герпетична екзема Капоші).

*Шкіра та підшкірна клітковина.*

Часті: фолікуліт, свербіж.

Нечасті: акне.

*Нервова система.*

Часті: парестезії, гіперестезія, відчуття печіння.

*Метаболізм та особливості харчування.*

Часті: непереносимість алкоголю (симптоми подразнення шкіри після вживання спиртних напоїв).

У період постмаркетингового застосування препарату були зареєстровані поодинокі випадки розацеа, малігнізації (шкірні та інші види лімфом, рак шкіри).

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до такролімусу, макролідів або допоміжних речовин.

Вагітність та період годування груддю.

Дитячий вік до 2 років.

**Передозування.** При місцевому застосуванні передозування не зустрічається.

При попаданні усередину, необхідно вжити загальноприйнятні міри, які включають контроль життєво значимих функцій організму та спостереженням за загальним станом.

Стимулювання блювання або промивання шлунка не рекомендується.

**Особливості застосування.** Мазь «Протопик» не можна застосовувати у хворих з вродженим або з

набути імунodefіцитом або у пацієнтів, які приймають імуносупресивні препарати.

Під час застосування мазі необхідно мінімізувати попадання на шкіру сонячних променів, уникати ультрафіолетового опромінення в солярії, терапії УФ променями Б та А в комбінації з псораленом (PUVA-терапія).

Мазь не повинна застосовуватись для лікування ділянок ураження, які розглядаються як потенційно злжякісні.

Протягом 2 годин на ділянках шкіри, на які наносилась мазь, не можна застосовувати пом'якшуючі засоби.

Можливість застосовувати мазь «Протопик» з іншими препаратами для зовнішнього застосування, системними кортикостероїдами та імунодепресантами не вивчалась.

Не оцінювалась ефективність та безпечність застосування мазі в лікуванні інфікованого atopічного дерматиту. При наявності ознак інфікування до призначення мазі необхідно провести специфічну терапію. Пацієнти з atopічним дерматитом схильні до розвитку поверхневих інфекцій шкіри. Застосування мазі може бути пов'язано з підвищеним ризиком розвитку герпетичної інфекції. При наявності ознак герпетичної інфекції необхідно індивідуально оцінити співвідношення користі та ризику застосування Протопику.

У хворих після трансплантації тривале системне застосування інгібітора кальциневрину такролімусу може асоціюватись з підвищенням ризику розвитку лімфом і малігнізації пухлин шкіри.

При наявності лімфаденопатії необхідно обстежити пацієнта до початку терапії і спостерігати за ним під час застосування мазі. При відсутності очевидної причини лімфаденопатії або при наявності симптомів гострого інфекційного мононуклеозу необхідно припинити застосування мазі «Протопик».

Необхідно уникати потрапляння мазі в очі та на слизові оболонки (у разі випадкового попадання мазь необхідно ретельно видалити та/або змити водою).

При застосуванні мазі не рекомендується носити цупкий повітронепроникний одяг.

Так само, як при застосуванні будь-якого іншого місцевого лікарського засобу, пацієнти повинні мити руки після нанесення мазі, крім тих випадків, коли мазь наноситься на руки з лікувальною метою.

Такролімус значною мірою метаболізується у печінці, і хоча його концентрація в крові при зовнішньому застосуванні дуже низька, мазь застосовують з обережністю у хворих з печінковою недостатністю.

Не рекомендується застосовувати Протопик у пацієнтів з генетичними дефектами епідермального бар'єра, такими як синдром Нетертона, у зв'язку з ризиком прогресуючого збільшення системної абсорбції такролімусу.

З обережністю слід застосовувати Протопик у хворих з обширним ураженням шкіри протягом тривалого періоду, особливо у дітей.

*Застосування в період вагітності та годування груддю.* Препарат не рекомендується застосовувати при вагітності та в період годування груддю.

*Вплив на роботу з небезпечними механізмами та керування автомобілем.* Препарат застосовується місцево та не впливає на здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Такролімус не метаболізується в шкірі, що виключає ризик взаємодії з іншими препаратами в шкірі.

Щскільки системна абсорбція такролімусу при застосуванні в формі мазі мінімальна, взаємодія при одночасному застосуванні відомих інгібіторів CYP3A4 (еритроміцин, ітраконазол, кетоконазол, дилтіазем) малоімовірна, однак не може бути повністю виключена у пацієнтів з великими ділянками ураження та/або еритродермією.

Вплив мазі «Протопик» на ефективність вакцинації не вивчався. Однак через потенційний ризик зниження ефективності вакцинацію необхідно проводити до початку застосування мазі або під час вільного від її застосування періоду з інтервалом в 14 днів після останнього її застосування. У випадку застосування живої атенуйованої вакцини, цей період повинен бути збільшений до 28 днів, в іншому випадку слід розглянути можливість застосування альтернативних вакцин.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 4 з 4. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

**Умови та термін зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення дати терміну придатності, вказаного на упаковці!

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** 0,03% або 0,1% мазь по 10 г, 30 г або 60 г в пластикових тубах; по 1 тубі в картонній коробці.

**Виробник.** «Астеллас Ірланд Ко., Лтд», Ірландія для «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нідерланди.

**Адреса.** Представництво в Україні: 04050, Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 5-А, оф. 41.