

Состав

действующее вещество: такролимус;

1 г мази содержит такролимуса (в виде моногидрата) 1 мг;

вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, масло минеральное, пропиленкарбонат, воск белый, парафин.

Лекарственная форма

Мазь.

Основные физико-химические свойства: мазь от белого до слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Дерматологические средства. Код АТХ D11A H01.

Фармакодинамика

С помощью связывания со специфическим цитоплазматическим белком имунофилином (FKBP12) такролимус ингибирует кальций передачу сигнала Т-лимфоцитам, препятствуя их активации и дальнейший синтез IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 и других цитокинов, таких как GM-CSF, TNF- α и IFN- γ .

В ходе исследований *in vitro* в коже здорового человека такролимус ингибировал опосредованную клетками Лангерганса стимуляцию Т-лимфоцитов. Было также показано, что такролимус препятствует высвобождению медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов.

У больных атопическим дерматитом очищение кожи во время лечения такролимусом в форме мази сопровождалось снижением экспрессии Fc-рецептора на клетках Лангерганса и торможением их стимулирующего воздействия на Т-лимфоциты.

Такролимус в лекарственной форме мази не влияет на синтез коллагена, таким образом, не вызывает атрофии кожи.

Фармакокинетика

Абсорбция. Данные, полученные от здоровых добровольцев, показали, что уровень системного воздействия такролимуса после разового или многократного местного применения мази такролимуса отсутствует или минимален.

У большинства пациентов с атопическим дерматитом (взрослых и детей), единовременно или повторно применяли мазь такролимуса (0,03 - 0,1%), его

концентрация в крови <1 нг/мл. Если концентрация в крови превышала 1 нг/мл, это явление было временным. Уровень системного воздействия повышался с увеличением площади пораженных участков. Однако скорость и степень местной абсорбции такролимуса уменьшались с заживлением кожи. У взрослых и детей, в среднем на 50% площади тела которых применяли препарат, уровень системного воздействия (то есть AUC) такролимуса приблизительно в 30 раз меньше, чем уровень системного воздействия иммунодепрессантов после их приема пациентами с трансплантированной почкой или печенью. Самая низкая концентрация такролимуса в крови, при которой проявляется системное действие, неизвестно.

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 связывания с белками плазмы (> 98,8%) рассматривается как клинически значимая. При применении мази такролимуса препарат действует местно и характеризуется минимальной абсорбцией в системный кровоток.

Метаболизм. Такролимус не метаболизируется в коже. При попадании в системный кровоток такролимус в значительной степени метаболизируется в печени с помощью CYP3A4.

Вывод. При внутривенном введении такролимус показал низкий уровень клиренса. Средний общий клиренс составляет примерно 2,25 л/час. Печеночный клиренс абсорбированного в системный кровоток препарата может снижаться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью или при одновременном приеме ингибиторов CYP3A4.

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

Дети.

Фармакокинетические свойства такролимуса после местного применения подобные зарегистрированных у взрослых, включая минимальный уровень системного воздействия и отсутствие кумуляции (см. Выше).

Показания

Лечение атопического дерматита у детей от 2 лет - мазь Протопик 0,03%, у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет - мазь Протопик 0,03% и 0,1%.

Лечение обострений

Взрослые и подростки (в возрасте от 16 лет)

Лечение атопического дерматита средней и тяжелой степени у взрослых и подростков (в возрасте от 16 лет), которые неадекватно реагируют или нечувствительны к традиционным методам лечения, в частности к лечению ГКС.

Дети (от 2 до 16 лет)

Лечение атопического дерматита средней и тяжелой степени у детей в возрасте от 2 до 16 лет, которые неадекватно реагируют на традиционные методы лечения, в том числе ГКС.

Профилактика возникновения обострений

Профилактическое лечение атопического дерматита средней и тяжелой степени для предотвращения внезапных обострений болезни и увеличения продолжительности периодов без обострений у пациентов с высокой частотой возникновения рецидивов (4 или более раз в год), которые имели первичную реакцию на максимум 6-недельный курс лечения мазью (дважды в день) - полное, почти полное или незначительное заживления поражений.

Противопоказания

Гиперчувствительность к такролимусу, макролидам или вспомогательным веществам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Формальные исследования взаимодействий топического препарата мази такролимуса не проводились.

Такролимус не метаболизируется в коже человека, что практически исключает возможность взаимодействия с другими препаратами в коже, что могло бы повлиять на метаболизм такролимуса.

Системно доступный такролимус метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Уровень системного воздействия в случае местного применения мази такролимуса низкий (<1 нг/мл) и вряд ли может измениться в результате

одновременного приема известных ингибиторов СYP3A4. Однако возможность взаимодействия исключать нельзя, и поэтому одновременный системный прием известных ингибиторов СYP3A4 (таких как эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем) пациентов с большими участками поражения и/или эритродермией нужно проводить осторожно.

Дети.

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия с конъюгированной с белком вакциной против менингококка серологической группы C в возрасте 2 - 11 лет. Не наблюдалось никакого влияния на вакцинацию, на образование иммунной памяти или гуморальный или клеточный иммунитет.

Особенности применения

Мазь Протопик нельзя применять больным с врожденным или приобретенным иммунодефицитом или пациентам, принимающим иммуносупрессивные препараты.

Влияние мази Протопик на иммунную систему детей до 2 лет не установлено (см. Раздел «Показания»).

Во время применения мази необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, избегать ультрафиолетового облучения в солярии, терапии УФ-лучами Б и А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Врач должен посоветовать пациентам надлежащий способ защиты от солнца, например минимизация времени, проведенного на солнце, использование солнцезащитных препаратов и прикрытия кожи должным одеждой. Мазь Протопик не следует применять на пораженные участки, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предраковые.

В течение 2 часов на участки кожи, куда наносили мазь Протопик, нельзя применять смягчающие средства. Одновременное применение других препаратов местного применения, а также системных стероидов или иммунодепрессантов не изучали.

Эффективность и безопасность применения мази Протопик при лечении инфицированного атопического дерматита не оценивали. Перед назначением мази Протопик необходимо устранить инфекцию на участках лечения. Пациенты

с атопическим дерматитом склонны к развитию поверхностных инфекций кожи. Лечение мазью Протопик может быть связано с повышенным риском возникновения фолликулита и герпетических вирусных инфекций (вирус герпеса (герпетическая экзема), простой герпес (герпетическая лихорадка), варицеллоформный пустулез Капоши) (см. Раздел «Побочные реакции»). При наличии этих инфекций необходимо оценить соотношение риска и пользы применения Протопик. Вероятность местного угнетения иммунитета (что может привести к инфекциям или кожным злокачественным новообразованиям) в долгосрочной перспективе (более нескольких лет) неизвестна.

Протопик содержит действующее вещество такролимус, ингибитор кальциневрина. У пациентов после трансплантации длилось системное действие сильных иммунодепрессантов и системный прием ингибиторов кальциневрина могут ассоциироваться с повышенным риском развития лимфом и злокачественных образований в коже. Есть информация о случаях возникновения злокачественных новообразований, включая кожные (в частности кожная Т-клеточная лимфома) и другие лимфомы и рака кожи у пациентов, получавших мазь такролимуса (см. Раздел «Побочные реакции»). У пациентов с атопическим дерматитом, которых лечили Протопик, не было выявлено значительных системных уровней такролимуса.

Во время клинических испытаний стало известно о редких случаях лимфаденопатии (0,8%). Большинство этих случаев была связана с инфекциями (кожи, дыхательных путей, зубов), которые лечились соответствующими антибиотиками. Пациенты после трансплантации, которые проходят курс приема иммунодепрессантов (например системного такролимуса), имеют повышенный риск развития лимфомы; поэтому пациентов, которые применяют Протопик и в которых развилась лимфаденопатия, необходимый надзор, чтобы убедиться, что лимфаденопатия исчезает. При наличии лимфаденопатии в начале лечения нужны соответствующие лабораторные исследования и постоянное наблюдение. В случае устойчивой лимфаденопатии необходимо определить ее этиологию. При отсутствии четкой этиологии лимфаденопатии или при наличии острого инфекционного мононуклеоза применения Протопик необходимо прекратить.

Нужно избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки. В случае случайного попадания на эти участки мазь необходимо тщательно вытереть и / или смыть водой.

Использование мази Протопик под окклюзионными повязками не изучали и поэтому не рекомендуется.

Как и при использовании других препаратов местного применения, пациенты должны мыть руки после нанесения, если лечение кожи рук не требуется.

Такролимус в значительной степени метаболизируется в печени, и хотя его концентрация в крови при наружном применении очень низкая, больные с печеночной недостаточностью должны применять мазь с осторожностью.

Не рекомендуется применять Протопик пациентам с дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, ламилярный ихтиоз, эритродермия или кожная реакция ТПХ (трансплантат против хозяина). Эти заболевания кожи могут привести к увеличению системной абсорбции такролимуса. Также не рекомендуется пероральное применение такролимуса для лечения этой патологии кожи. В постмаркетинговый период сообщалось о случаях повышенного уровня такролимуса у пациентов с этими заболеваниями.

С осторожностью следует применять Протопик больным с обширным поражением кожи в течение длительного периода, особенно детям (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Любые новые образования, кроме собственно атопического дерматита, на участках кожи, куда наносили мазь, должен обследовать врач.

Если симптомы атопического дерматита не снижаются, лечение должно быть пересмотрено.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Препарат применяется местно и не влияет незначительно на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Нет данных относительно применения мази такролимуса беременными женщинами. Исследования на животных показали, что системное применение приводит к репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Мазь Протопик не следует использовать в период беременности, за исключением крайне неотложных случаев.

Кормление грудью

Клинические данные показывают, что после системного применения такролимус проникает в грудное молоко. Хотя клинические данные показали, что уровень системного воздействия от применения мази такролимуса низкий, кормление грудью во время применения мази Протопик следует прекратить.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

Способ применения и дозы

Мазь Протопик необходимо наносить тонким слоем на пораженные или те участки кожи, чаще всего поражаются. Мазь можно наносить на любые части тела (лицо, шею и т.д.), в том числе на сгибаемые поверхности. Необходимо избегать попадания мази на слизистые оболочки. Мазь следует наносить под окклюзионные повязки, поскольку такой способ применения не исследован (см. Раздел «Особенности применения»).

Лечение обострений

Протопик можно применять как кратковременно, так и в течение длительного периода, в виде повторяющихся курсов терапии. Длительное лечение не должно быть непрерывным.

Лечение Протопик нужно начать при первом появлении симптомов и продолжать до полного, почти полного или значительного исчезновения поражений на коже. Нужно обрабатывать мазью каждый поврежденный участок

кожи. После этого пациентов можно переводить на профилактическое лечение (см. Далее). При первых признаках повторного возникновения симптомов болезни лечение необходимо восстановить.

Дети в возрасте от 2 до 16 лет

Необходимо применять мазь меньшей концентрации (Протопик 0,03%). Курс лечения - два раза в день в течение трех недель. В дальнейшем частоту применения нужно уменьшить до одного раза в день до полного исчезновения поражений на коже (см. Раздел «Особенности применения»).

Взрослые и подростки (в возрасте от 16 лет)

Лечение нужно начать с Протопик 0,1% дважды в день и продолжать до полного исчезновения поражений на коже. При повторном возникновении симптомов лечение начинают снова. Если позволяет клиническое состояние, необходимо попытаться уменьшить частоту нанесения препарата или применять мазь меньшей концентрации (Протопик 0,03%).

Как правило, улучшение можно наблюдать в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение двух недель применения мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения.

Пациенты пожилого возраста

Некоторые исследования с участием пациентов пожилого возраста не проводились. Однако клинический опыт работы с пациентами этой возрастной группы показывает, что коррекция режима дозирования не требуется.

Профилактика возникновения обострений

На профилактическое лечение пациентов можно переводить после 6-недельного курса лечения мазью с применением препарата дважды в день (до полного, почти полного или значительного исчезновения поражений на коже).

Дети в возрасте от 2 до 16 лет

Необходимо применять мазь меньшей концентрации (Протопик 0,03%). Мазь нужно применять один раз в день два раза в неделю (например в понедельник и четверг) на участки кожи, которые чаще всего поражаются атопическим

дерматитом, для предотвращения возникновения обострений. Между приложениями мази нужно делать 2 - 3 дня перерыва. После 12 месяцев применения мази ребенку следует временно приостановить лечение для определения необходимости продолжения курса профилактической терапии и для оценки течения болезни.

Взрослые и подростки (в возрасте от 16 лет)

Необходимо применять мазь Протопик 0,1%. Мазь нужно наносить один раз в день два раза в неделю (например в понедельник и четверг) на участки кожи, которые чаще всего поражаются атопическим дерматитом, для предотвращения возникновения обострений. Между приложениями мази нужно делать 2 - 3 дня перерыва.

После 12 месяцев лечения врач должен оценить состояние пациента и принять решение о дальнейшем профилактическом лечении, поскольку данные о профилактическом лечении продолжительностью свыше 12 месяцев отсутствуют.

При возникновении признаков обострения необходимо вернуться к применению препарата дважды в день.

Пациенты пожилого возраста

Некоторые исследования с участием пациентов пожилого возраста не проводились.

Дети

Мазь Протопик применяют детям в возрасте от 2 лет.

Передозировка

При местном применении передозировка маловероятна.

При попадании внутрь необходимо принять общепринятых мер, включающих контроль жизненно важных функций организма и мониторинг общего состояния. Стимулирование рвоты или промывание желудка не рекомендуется из-за особенностей вспомогательных веществ, содержит мазь.

Побочные реакции

Во время клинических исследований в примерно 50% пациентов возникла нежелательная реакция в виде раздражения кожи в месте нанесения мази.

Часто возникали ощущения жжения и зуд, обычно слабые или средней силы, которые в основном исчезали после первой недели лечения. Распространенной нежелательной реакцией была эритема. Также часто наблюдались ощущение теплоты, боль, парестезии и высыпания. Часто встречалась непереносимость алкоголя (покраснение лица или раздражение кожи после приема алкогольных напитков). В постмаркетинговый период наблюдались реакции на месте нанесения мази, дерматит.

Пациенты могут иметь повышенный риск возникновения фолликулитов, акне и герпетических вирусных инфекций.

Ниже указано нежелательные реакции, вызванные применением препарата. Частота возникновения побочных реакций классифицируется как: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$), редкие ($\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$) и с неизвестной частотой.

Побочные эффекты в пределах каждой группы размещены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1

Системы органов	Очень часто $\geq 1/10$	Частые $\geq 1/100$, $< 1/10$	Редкие $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Неизвестная частота (из доступных данных для определения частоты невозможно)
-----------------	----------------------------	--------------------------------------	--	--

Инфекционные и паразитарные заболевания		Местная инфекция кожи, независимо от этиологии, включая, но не ограничиваясь такими инфекциями, как: герпетиформная экзема, фолликулит, простой герпес, герпетическая инфекция, варицеллиформный пустулез Капоши *		Герпетическая инфекция глаз*
Со стороны метаболизма и пищеварения		Непереносимость алкоголя (покраснение лица или раздражение кожи после приема алкогольных напитков)		
Со стороны нервной системы		Парестезии и дизестезия (гиперестезия, чувство жжения)		
Со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд	Акне*	Розацеа* Лентиго*

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Жжение и зуд в месте нанесения	Ощущение тепла, эритема, боль, раздражение, парестезии и высыпания в месте нанесения		Отек в месте нанесения *
Лабораторные и инструментальные данные				Повышенный уровень препарата в крови * (см. Раздел «Особенности применения»)

О нежелательных реакциях сообщено в постмаркетинговый период.

Профилактика возникновения обострений

В исследовании профилактического лечения (при применении мази дважды в неделю) с привлечением взрослых и детей со средней и тяжелой формами атопического дерматита отмечалось, что такие нежелательные реакции случаются чаще, чем в контрольной группе: импетиго в месте нанесения (7,7% детей) и инфекции в месте нанесения (6,4% детей и 6,3% взрослых).

Исследования в постмаркетинговый период

Есть информация о случаях возникновения злокачественных новообразований,

включая кожные (в частности кожная Т-клеточная лимфома) и другие виды лимфом и рака кожи у пациентов, получавших мазь такролимуса (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети.

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были подобны реакций у взрослых.

Сообщение о возможных побочных реакциях

Важно сообщать о возможных побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет проводить постоянный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Мазь по 10 г в пластиковой тубе; по 1 тубе в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Астеллас Ирланд Ко., Лтд/Astellas Ireland Co., Ltd.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Киллорглин, Ко. Керри, Ирландия/Killorglin, Co. Kerry, Ireland.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).