

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.03% ingwent

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 g ta' Protopic 0.03% ingwent fih 0.3 mg ta' tacrolimus bħala tacrolimus monohydrate (0.03%).

Eċċipjent b'effett magħruf

Butylhydroxytoluene (E321) 15 mikrogramma/g ingwent.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ingwent

Ingwent abjad jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Protopic 0.03% ingwent hu indikat f'persuni adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal mill-età ta' sentejn.

Kura meta jkun hemm aggravament

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Il-kura ta' dermatite atopika moderata għal severa fl-adulti li ma kellhomx rispons adegwat jew huma intolleranti għal terapiji konvenzjonali bħalma huma l-kortikosteroidi topikali.

Tfal (minn sentejn 'il fuq)

Il-kura ta' dermatite atopika moderata għal severa fit-tfal (minn sentejn 'il fuq) li ma kellhomx rispons adegwat għal kura konvenzjonali bħalma huma l-kortikosteroidi topikali.

Kura ta' manteniment

Il-kura ta' dermatite atopika moderata għal severa għall-prevenzjoni ta' ħmura tal-ġilda u t-titwil ta' intervalli mingħajr ħmura tal-ġilda f'pazjenti li jesperjenzaw frekwenza għolja ta' aggravar tal-marda (jiġifieri li sseħħ 4 drabi jew aktar fis-sena) li kellhom rispons inizjali għal massimu ta' 6 ġimghat kura b'ingwent tacrolimus darbtejn kuljum (il-lezzjonijiet għebu, kważi ġew eliminati jew ġew affettwati b'mod ħafif).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura bi Protopic għandu jinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fid-dijanjozi u l-kura tad-dermatite atopika.

Protopic huwa disponibbli f'żewġ qawwiet, Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent.

Pożoloġija

Kura meta jkun hemm aggravament

Protopic jista' jintuża għal kura fuq perjodu ta' żmien qasir jew fit-tul intermittenti. Il-kura m'għandhiex tkun waħda kontinwa għal tul ta' żmien.

Il-kura bi Protopic għandha tinbeda mal-ewwel dehra ta' sinjali u sintomi. Kull żona affettwata tal-ġilda għandha tiġi kkurata bi Protopic sakemm il-leżjonijiet ifiqu, ikunu kważi fiequ jew affettwati b'mod ħafif. Wara, il-pazjenti jkunu kkunsidrati li huma adattati għal kura ta' manteniment (ara hawn taħt). Mal-ewwel sinjali ta' rikorrenza (aggravamenti) tas-sintomi tal-marda, il-kura għandha tinbeda mill-ġdid.

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Il-kura għandha tinbeda bi Protopic 0.1% darbtejn kuljum u l-kura għanda titkompla sakemm il-leżjoni tkun fieqet. Jekk is-sintomi jerġgħu jseħħu, għandha terġa' tinbeda kura bi Protopic 0.1% darbtejn kuljum. Għandu jsir tentattiv biex titnaqqas il-frekwenza ta' applikazzjoni tal-medicina jew biex tintuża qawwa iktar baxxa ta' Protopic 0.03% ingwent jekk il-kundizzjoni klinika tkun tippermetti.

Ġeneralment, ikun osservat titjib fi żmien ġimgħa mill-bidu tal-kura. Jekk ma jiġu osservati l-ebda sinjali ta' titjib wara ġimgħtejn ta' kura, għandhom jiġu kkunsidrati għażliet addizzjonali ta' kura.

Anzjani

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti ta' età aktar avvanzata. Madankollu, l-esperjenza klinika disponibbli f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma wrietx il-htieġa għal xi aġġustament fid-dożagġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (minn sentejn 'il fuq) għandhom jużaw il-qawwa l-iktar baxxa ta' Protopic 0.03% ingwent. Il-kura għandha tinbeda darbtejn kuljum għal massimu ta' tliet ġimgħat. Wara l-frekwenza ta' applikazzjoni għandha titnaqqas għal darba kuljum sakemm tfieq il-leżjoni (ara sezzjoni 4.4).

Protopic ingwent m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn sakemm iktar *data* tkun disponibbli.

Kura ta' manteniment

Pazjenti li qed ikollhom rispons għal kura tal-marda, bl-ingwent tacrolimus darbtejn kuljum sa 6 ġimgħat (leżjonijiet imfejqa, kważi mfejqa jew jiġu affettwati ħafif) huma xierqa għal kura ta' manteniment.

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Pazjenti adulti għandhom jużaw Protopic 0.1% ingwent.

Protopic ingwent għandu jiġi applikat darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa (eż. it-Tnejn u l-Ħamis) fuq żoni li s-soltu jiġu affettwati minn dermatite atopika biex tiġi evitata l-progressjoni għal aggravamenti. Għandu jkun hemm minn jumejn sa 3 ijiem mingħajr kura bi Protopic bejn l-applikazzjonijiet tal-medicina.

Wara 12-il xahar ta' kura, għandha ssir evalwazzjoni tal-kundizzjoni tal-pazjent minn tabib, u għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandhiex titkompla l-kura ta' manteniment fl-assenza ta' informazzjoni dwar is-sigurtà għal kura ta' manteniment lil hemm minn 12-il xahar.

Jekk iseħħu mill-ġdid sinjali ta' aggravament, il-kura darbtejn kuljum għandha tinbeda mill-ġdid (ara s-sezzjoni dwar kura ta' aggravamenti hawn fuq).

Anzjani

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti ta' età aktar avvanzata (ara s-sezzjoni dwar kura ta' aggravamenti hawn fuq).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (minn sentejn 'il fuq) għandhom jużaw il-qawwa l-iktar baxxa ta' Protopic 0.03% ingwent.

Protopic ingwent għandu jiġi applikat darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa (eż. it-Tnejn u l-Ħamis) fuq żoni li s-soltu jiġu affettwati minn dermatite atopika biex tiġi evitata l-progressjoni għal aggravamenti. Għandu jkun hemm minn jumejn sa 3 ijiem mingħajr kura bi Protopic bejn l-applikazzjonijiet tal-medicina.

L-evalwazzjoni tal-kundizzjoni tat-tifel/tifla wara 12-il xahar ta' kura għandha tinkludi s-sospensjoni tal-kura biex tiġi evalwata l-htieġa biex jitkompla dan il-kors u biex jiġi evalwat l-kors tal-marda.

Protopic ingwent m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn sakemm iktar informazzjoni tkun disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Protopic ingwent għandu jiġi applikat bħala saff irqiq fuq iż-żoni tal-ġilda affettwati jew affettwati b'mod komuni. Protopic ingwent jista' jintuża fuq kwalunkwe parti tal-ġisem, li tinkludi l-wieċ, l-għonq u kull parti tal-ġisem li tintlewa (*flexure areas*), hlief fuq il-membrani mukużi. Protopic ingwent m'għandux jiġi applikat taht okklużjoni għax dan il-metodu ta' applikazzjoni ma ġiex studjat fuq il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, macrolides b'mod ġenerali, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt l-użu ta' ingwent Protopic wiehed għandu jevita li joqgħod espost għax-xemx u raġġi ultravjola (UV) ta' solarju kif ukoll dawk fit-trattament b'UVB jew UVA b'kombinazzjoni ma' psoralens (PUVA) (ara sezzjoni 5.3). It-tobba għandhom jagħtu parir lill-pazjenti biex jużaw protezzjoni xierqa kontra x-xemx, bħal żmien qasir fix-xemx, użu ta' xi prodott li jilqa' mir-raġġi tax-xemx (sunscreen) kif ukoll ilbies xieraq. L-ingwent Protopic m'għandux jintuża fuq leżjonijiet meqjusa bħala potenzjalment malinji jew pre-malinji. L-iżvilupp ta' xi bidla ġdida differenti mill-ekzema ta' qabel f'żona ta' trattament trid tiġi eżaminata mill-ġdid mit-tabib.

L-użu ta' tacrolimus ingwent mhux rakkomandat f'pazjenti li jsofru minn difett li jaffettwa l-ilqugh tal-ġilda bħal sindromu ta' Netherton, iktijożi lamellari, eritroderma ġeneralizzata, pijoderma gangrenosum jew Graft Versus Host Disease tal-ġilda. Dawn il-kundizzjonijiet tal-ġilda jistgħu jżidu l-assorbiment sistemiku ta' tacrolimus. Wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati każijiet ta' zieda fil-livell ta' tacrolimus fid-demm f'dawn il-kundizzjonijiet. Protopic m'għandux jintuża f'pazjenti b'immunodeficijenzi kongenitali jew akkwistati jew f'pazjenti li jkunu jinsabu fuq terapija li tikkawża immunosuppressjoni.

Wiehed irid joqgħod attent hafna meta juża Protopic fuq pazjenti li jkollhom firxa kbira ta' ġilda involuta għal perjodu ta' żmien fit-tul, speċjalment fit-tfal (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti, partikolarment pazjenti pedjatriċi għandhom ikunu kontinwament evalwati waqt il-kura Protopic fir-rigward tar-rispons għat-trattament u l-htieġa kontinwa għat-trattament. Wara 12-il xahar din l-evalwazzjoni għandha tinkludi sospensjoni tal-kura Protopic f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2). L-effett tal-kura b'ingwent Protopic fuq is-sistema immuni li tkun qed tiżviluppa fi tfal li jkollhom taht is-sentejn ma ġiex stabbilit (ara sezzjoni 4.1).

Protopic fih is-sustanza attiva tacrolimus, inibitur kalċinewriniku. F'pazjenti bi trapjant, l-esponiment sistemiku fit-tul għall-immunosuppressjoni intensa wara għoti sistemika ta' inibituri kalċinewrinici ġiet assoċjata ma' zieda fir-riskju li jiżviluppaw limfomi u malinjitajiet fil-ġilda. Ma nstabx li dawk il-pazjenti b'dermatite atopika kkurati bi Protopic kellhom livelli sistemici sinifikanti ta' tacrolimus u r-rwol tal-immunosuppressjoni lokali mhuwiex magħruf.

Ma jistgħux jinsiltu konklużjonijiet definittivi, iżda abbażi tar-riżultati ta' studji fit-tul u tal-esperjenza, ma ġietx ikkonfermata rabta bejn il-kura bl-ingwent Protopic u l-iżvilupp ta' tumuri malinni. Huwa rakkomandat li l-ingwent tacrolimus jintuża bil-qawwa l-aktar baxxa u fl-iktar frekwenza baxxa għall-iqsar perjodu ta' żmien neċessarju skont kif iddeterminat mill-evalwazzjoni tal-kundizzjoni klinika li ssir mit-tabib (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet mhux komuni (0.8%) ta' limfadenopatija kienu rrapurtati fi provi klinici. Il-bieċa l-kbira kienu relatati ma' infezzjonijiet (tal-ġilda, tal-apparat respiratorju, tas-snienu) u tfejjqu b'trattament

antibijotika xierqa. Il-limfadenopatija li jkun hemm fil-bidu tal-kura għandha tkun investigata u tibqa' ċekkjata regolarment. Fil-każ li l-limfadenopatija ma tfieqx, il-kawża tal-limfadenopatija għandha tkun mistharrġa. Jekk il-kawża tal-limfadenopatija ma tkunx ċara, jew jekk ikun hemm il-marda *infectious mononucleosis* akuta, wiehed għandu jikkonsidra li jwaqqaf it-trattament bi Protopic. Pazjenti li jiżviluppaw limfadenopatija matul il-kura għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jiġi żgurat li l-limfadenopatija tgħaddi.

Pazjenti b' dermatite atopika huma predisposti biex ikollhom infezzjonijiet superfiċjali tal-ġilda. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Protopic ingwent għadhom ma ġewx eżaminati fit-trattament tad-dermatite atopika klinikament infettata. Qabel ma tibda trattament bi Protopic ingwent, wiehed għandu jara li infezzjoni tal-ġilda fil-partijiet rilevanti tiġi mfejqa qabel. It-trattament bi Protopic hu assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' follikulite u infezzjoni bil-herpes (dermatite sempliċi tal-herpes [eczema herpeticum], herpes simplex [ħžiża], eruzzjoni variċelliforma ta' Kaposi) (ara sezzjoni 4.8). Fil-każ ta' infezzjonijiet bħal dawn wiehed għandu jqis ir-riskji u l-benefiċji ta' trattament bi Protopic.

Emoljenti ma jistgħux jintużaw fl-istess żona fl-ewwel sagħtejn wara applikazzjoni ta' Protopic. L-użu ta' ingwenti oħrajn fl-istess hin ma' Protopic għadu ma ġiex stmat. Għad m'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' Protopic ma' steroids sistemici jew ma' mediċini immunosoppressivi.

Għandha tingħata attenzjoni biex ma jseħx kuntatt mal-ġhajnejn jew ma' membrani mukuži. Jekk aċċidentalment l-ingwent jiġi fuq dawn il-partijiet, wiehed għandu jimsaħ l-ingwent u jlaħlaħ il-parti bl-ilma.

L-użu ta' Protopic taht faxex għadu ma ġiex studjat f'pazjenti. L-użu ta' faxex mhux rakkomandat.

Kif jagħmlu wara l-użu ta' ingwenti u kremi mediċinali oħrajn, il-pazjenti għandhom jaħslu idejhom jekk ma jkunux iridu jitrattawhom apposta.

Ħafna minn tacrolimus jiġi metabolizzat fil-fwied u għalkemm il-koncentrazzjoni fid-demm hi baxxa, l-ingwent għandu jiġi wżat b'kawtela f'każ fejn ikun hemm insuffiċjenza tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Twissijiet tal-eċċipjenti

L-ingwent Protopic fih butylhydroxytoluene (E321) bħala eċċipjent, li jista' jikkawża reazzjonijiet lokali fil-ġilda (eż dermatite tal-kuntatt), jew irritazzjoni fl-ġhajnejn u fil-membrani mukuži.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-interazzjoni topika ta' tacrolimus ingwent għadha ma ġiex studjata formalment.

Tacrolimus ma jiġix metabolizzat fil-ġilda umana, u għalhekk m'hemmx periklu ta' interazzjoni fil-livell tal-ġilda li jista' jaffettwa l-metaboliżmu ta' tacrolimus.

Tacrolimus fid-demm jiġi metabolizzat permezz taċ-Ċitokromju tal-fwied P450 3A4 (CYP3A4). Il-koncentrazzjoni ta' tacrolimus fid-demm wara użu fuq il-ġilda hi baxxa (inqas minn 1.0 ng/mL) u għalhekk ma tiġix affettwata minn sustanzi kontra CYP3A4. Iżda wiehed ma jistax jeskludi l-possibbiltà ta' interazzjoni u għalhekk hemm bżonn ta' attenzjoni fl-użu konkomitanti ta' sustanzi kontra CYP3A4 (erythromycin, itraconazole, ketoconazole u diltiazem) f'pazjenti li għandhom mard tal-ġilda mifruż hafna u/jew f'pazjenti bil-marda eritrodermika.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' interazzjoni b'tilqima bi proteina-konjugat kontra *Neisseria meningitidis* ta' serogrupp Ċ ġiet investigata fi tfal li kellhom minn sentejn sa 11-il sena. Ma kien osservat l-ebda effett fuq ir-rispons immedjat għat-tilqima, il-ġenerazzjoni ta' memorja immuni, jew immunità umorali u medjata miċ-ċelluli (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta bizżejjed dwar l-użu ta' tacrolimus ingwent f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Protopic ingwent m'għandux jintuża waqt it-tqala hliet jekk ikun hemm bżonn ċar.

Treddigh

Tagħrif dwar il-bniedem turi li, wara l-għoti sistemiku, tacrolimus jitneħha fil-halib tas-sider. Għalkemm informazzjoni klinika wriet li espożizzjoni sistemika mill-applikazzjoni tal-ingwent tacrolimus hi baxxa, it-treddigh matul il-kura bi Protopic ingwent mhuwiex rakkomandat.

Fertilità

M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Protopic ingwent m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Madwar 50% tal-pazjenti kellhom xi tip ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda fil-parti fejn ġie applikat l-ingwent. Hruq u ħakk kienu komuni ħafna, b'intensità ħafifa għal moderata, u ġeneralment kienu jfieuq fi żmien ġimgha wara li kien beda it-trattament. Eritema kienet reazzjoni ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda komuni wkoll. Ħafna drabi seħhew ukoll sensazzjoni ta' sħana, uġiġh, *paraesthesia* (wieħed ma jkunx iħoss) u raxx fil-partijiet fejn ġie applikat l-ingwent. Intolleranza lejn ix-xorb alkoħoliku (ħmura tal-wiċċ jew hruq tal-ġilda wara xarba alkoħolika) kienet komuni.

Il-pazjenti jista' jkollhom ukoll riskju akbar ta' follikulite, akne u infezzjonijiet virali bil-herpes.

Reazzjonijiet avversi li dehru li kellhom x'jaqsmu mat-trattament huma elenkati hawn taħt, skont il-klassi tal-organu tas-sistema. Il-frekwenzi huma innutati bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Klassi tas-Sistema tal-Organu	Komuni Ħafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni lokali tal-ġilda irrispettivament tal-etjoloġija speċifika li tinkludi, iżda mhux limitata għal: Ekżema herpeticum, Follikulite, Herpes simplex, Infezzjoni bil-virus tal-herpes, eruzzjoni varicelliform ta' Kaposi*		Infezzjoni tal-Herpes fl-għajnejn*

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Intolleranza għall-alkohol (fwawar tal-wiċċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara l-konsum ta' xarba alkoholika)		
Disturbi fis-sistema nervuża		Parestesiji u disestesiji (iperestesija, sensazzjoni ta' ħruq)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħakk	Akne*	Rosaċea* Lentigo*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ħruq fis-sit minn fejn jingħata, Ħakk fis-sit minn fejn jingħata	Shana fis-sit minn fejn jingħata, Eritema fis-sit minn fejn jingħata, Ugigh fis-sit minn fejn jingħata, Irritazzjoni fis-sit minn fejn jingħata, Parestesija fis-sit minn fejn jingħata, Raxx fis-sit minn fejn jingħata		Edema fis-sit minn fejn jingħata*
Investigazzjonijiet				Żieda fil-livell tal-medicina* (ara sezzjoni 4.4).

*Ir-reazzjonijiet avversi għet irrapportata matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Kura ta' manteniment

Fi studju ta' kura ta' manteniment (kura ta' darbejn fil-ġimgha) fl-adulti u fit-tfal b' dermatite atopika moderata u severa, għe nnotat li l-episodji avversi li għejjin isehhu aktar frekwenti milli fil-grupp ta' kontroll: impetigo fis-sit tal-applikazzjoni (7.7% fit-tfal) u infezzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni (6.4% fi tfal u 6.3% fl-adulti).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal huma simili għal dawk irrapportati f'persuni adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara li l-ingwent jiġi applikat fuq il-ġilda mhux probabli. Jekk forsi l-ingwent jittiekel, ikun hemm bżonn ta' miżuri kif jixraq. Dan jista' jinkludi monitoraġġ tas-sinjali vitali u harsien tal-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba n-natura tal-komponenti bażi tal-ingwent użat, mhux rakkomandat ir-riġettar jew hasil gastriku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi mediċi għal dermatite, hlief kortikosteroidi, Kodiċi ATC: D11AH01

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tacrolimus f'każ ta' dermatite atopica għadu mhux mifhum għal kollox. Wiehed innota l-fatti li ser jissewew, għalkemm is-sinifikanza klinika ta' dawn il-fatti f'każ ta' dermatite atopika għadha mhux magħrufa.

Minhabba li tacrolimus jintrabat ma' *immunophilin* speċifiku taċ-ċellula (FKBP12), tacrolimus jinibixxi ġewwa ċelluli T sinjali tat-transduzzjoni, li jiddependu fuq il-kalċju, u b'hekk tiġi mwaqqfa t-transkrizzjoni u s-sintezi ta' IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, u ta' ċitokini oħra bħal GM-CSF, TNF- α u IFN- γ . *In vitro*, f'ċelluli ta' Langerhans li nkisbu minn ġilda normali, tacrolimus naqqas l-attività stimulatorja lejn it-T cells. Intwera wkoll li tacrolimus inaqqas il-ħruġ ta' aġenti ta' infjammazzjoni minn ċelluli mast, bażofili u eżinofili tal-ġilda.

F'annimali tacrolimus ingwent waqqaf l-infjammazzjoni f'każijiet ta' dermatite sperimentali u spontanji li kienu jixbhu d-dermatite atopika tal-bniedem. F'annimali tacrolimus ma naqqasx il-ħxuna tal-ġilda u ma kkaġunax li l-ġilda toġħlob.

F'pazjenti b'dermatite atopika, waqt li l-marda tal-ġilda marret għall-aħjar wara trattament b' tacrolimus ingwent, kien hemm riduzzjoni tal-qari tar-reċettur Fc fuq iċ-ċelluli ta' Langerhans u riduzzjoni tal-istimulazzjoni qawwija tagħhom fuq ċelluli tat-tip T. Tacrolimus ingwent ma jaffettwax is-sintesi tal-kollaġen fil-bniedem.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Protopic ġew evalwati f'aktar minn 18,500 pazjent ikkurati b'ingwent tacrolimus fi provi kliniċi ta' Fażi I sa Fażi III. Dejta minn sitt provi magġuri huma pprezentati hawn.

Fi prova li damet sitt xhur, li sar f'aktar minn ċentru wiehed u li kien tat-tip double blind li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 0.1% Protopic ingwent ingħata darbtejn kuljum lil pazjenti kbar li kienu jsofru b'dermatite atopika ta' qawwa moderata għal qalila. It-trattament bi Protopic ġiet paragonata ma' trattament b'kortikosteroidi applikat b'mod topiku (0.1% hydrocortisone butyrate fuq it-tronk u l-estremitàjiet, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wiċċ u fuq l-għonq). Il-punt aħhari primarju kienet ir-rispons kliniku wara tlett xhur, definita bħala il-proporz tal-pazjenti li għaddew għall-aħjar b' mill-anqas 60% skont l-mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) bejn il-bidu tal-esperiment u kif skadew 3 xhur. Ir-rata ta' rispons pożittiv fil-grupp li ngħata 0.1% Tacrolimus (71.6%) kienet aktar għolja minn dik tal-grupp li ngħata kortikosteroidi b'mod topiku (50.8%; $p < 0.001$; Tabella 1). Ir-riżultati ta' wara 6 xhur kienu komparabbli ma' dawk ta' wara 3 xhur.

Tabella 1: Effikaċja f'xahar 3

	Kors ta' Kortikosteroidi applikat b'mod topiku§ (N=485)	Tacrolimus 0.1% (N=487)
Rata ta' rispons ta' titjib ta' $\geq 60\%$ f'mEASI (Punt aħhari primarju)§§	50.8%	71.6%
Rata ta' rispons ta' $\geq 90\%$ fl-Evalwazzjonii globali tat-Tabib	28.5%	47.7%

§ Kors ta' Kortikosteroidi applikat b'mod topiku = 0.1% hydrocortisone butyrate fuq it-tronk u l-estremitàjiet, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wiċċ u fuq l-għonq

§§ Valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-frekwenza u l-kwalità tal-biċċa 'l kbira tal-effetti avversi kienu bejn wiehed u ieħor l-istess fiż-żewg gruppi. Ħruq tal-ġilda, herpes simplex, intolleranza lejn l-alkoħol (ħmura tal-wiċċ jew sensitività tal-ġilda wara xorb alkoħoliku), tingiż tal-ġilda, iperaestesija, akne u dermatite tal-fungus seħħew aktar frekwenti fil-grupp b'trattament b'tacrolimus. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-riżultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewg gruppi.

Fit-tieni prova, tfal bejn 2 sa 15-il sena, li kienu jsofru minn dermatite atopika, moderata għal qalila, ġew mogħtija 0.03% tacrolimus ingwent, 0.1% tacrolimus ingwent u ingwent ta' 1% hydrocortisone acetate darbtejn kuljum għal żmien ta' 3 ġimghat. L-ewwel punt tal-evalwazzjoni kienet iż-żona taħt il-kurva (AUC = area under the curve) tal-mEASI bħala perċentwali tal-valur bażi fuq it-tul tat-trattament. Ir-riżultati ta' din il-prova double-blind u li fih il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, urew li tacrolimus ingwent f'konċentrazzjoni ta' 0.03% u ta' 0.1% hu sinifikament aktar effettiv ($p < 0.001$ għat-tnejn) minn ingwent ta' 1% hydrocortisone acetate (Tabella 2).

Tabella 2: Effikaċja f' ġimgha 3

	Hydrocortisone acetate 1% (N=185)	Tacrolimus 0.03% (N=189)	Tacrolimus 0.1% (N=186)
Il-medjan tal-mEASI bħala Persentaġġ tal-medja tal-Valur bażi AUC (Punt aħhari Primarju)§	64.0%	44.8%	39.8%
Titjib $\geq 90\%$ fl-Evalwazzjoni globali tat-Tabib	15.7%	38.5%	48.4%

§ valuri aktar baxxi = titjib akbar

Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda lokali kienet aktar għolja fil-gruppi b'trattament b'tacrolimus milli fil-gruppi b'trattament b'hydrocortisone. Il-ħakk biż-żmien naqas fil-gruppi b'trattament b'tacrolimus imma mhux fil-grupp b'trattament b'hydrocortisone. Waqt il-prova klinika kollha ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-riżultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewg gruppi.

L-iskop tat-tielet studju tat-tip double-blind li fih il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, li ġie magħmul f'aktar minn ċentru wiehed, kienet l-evalwazzjoni tal-effikaċja u tas-sigurtà ta' 0.03% tacrolimus ingwent, li ġie applikat darba jew darbtejn kuljum fi tfal li kellhom dermatite atopika, moderata għal qalila, f'paragun ma' 1% ingwent tal-hydrocortisone acetate li ġie applikat darbtejn kuljum. It-trattament dam sa tliet ġimghat.

Tabella 3: Effikaċja f' ġimgha 3

	Hydrocortisone acetate 1% Darbtejn kuljum (N=207)	Tacrolimus 0.03% Darba kuljum (N=207)	Tacrolimus 0.03% Darbtejn kuljum (N=210)
Tnaqqis fil-medja tal-mEASI (Punt aħhari Primarju)§	47.2%	70.0%	78.7%
Titjib $\geq 90\%$ f' Evalwazzjoni Globali tat-Tabib	13.6%	27.8%	36.7%

§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-punt aħhari primarju ġie definit bħala l-perċentwali kif naqas il-mEASI mill-linja bażi sakemm spiċċa t-trattament. Deher titjib statistikament sinifikanti b'0.03% tacrolimus ingwent, li ngħata darba u darbtejn kuljum, imqabbel mal-ingwent ta' hydrocortisone acetate mogħti darbtejn kuljum ($p < 0.001$ għat-tnejn). It-trattament darbtejn kuljum b'0.03% tacrolimus ingwent kien aktar effettiv mill-applikazzjoni ta' darba kuljum (Tabella 3). Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda fil-parti tal-applikazzjoni kienet aktar għolja fil-gruppi bit-trattament b'tacrolimus milli f'dawk b'trattament b'hydrocortisone. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-riżultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewg gruppi.

Fir-raba' prova, kważi 800 pazjent (età \geq sentejn) irċevew trattament b'0.1% tacrolimus ingwent, kontinwament jew b'intervalli, sa erba' snin, bl-iskop ta' studju tas-sigurtà open-label fuq żmien twil ta' trattament. 300 pazjent irċevew trattament għal mill-anqas 3 snin u 79 pazjent irċevew trattament għal mill-anqas 42 xahar. Meta wiehed jikkunsidra t-tibdil bażat fuq il-linja bażi tal-punteġġ EASI u fuq iż-żona tal-ġilda affettwata, il-pazjenti b' dermatite atopika kollha għaddew għall-aħjar f' kull fażi ta' evalwazzjoni u indipendentement mill-età tagħhom. Barra minn hekk, ma kienx hemm evidenza li

L-effikaċċja tat-trattament tnaqqset waqt il-prova klinika. Il-frekwenza ta' effetti avversi kellha t-tendenza li tonqos meta tkompla l-istudju, b'mod indipendenti mill-età tagħhom. It-tliet effetti mhux mixtieqa, li kienu l-aktar komuni, kienu sintomi bħal tal-influwenza (riħ, riħ komuni, influwenza, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju eċċ.), ħakk u ħruq tal-ġilda. F'dan l-istudju twil ma dehru effetti avversi godda fuq dawk li deħru waqt studji aktar qosra jew fi studji oħra ta' qabel.

L-effikaċċja u s-sigurtà tal-ingwent tacrolimus fil-kura ta' manteniment ta' dermatite atopika ħafifa għal severa ġew evalwati fuq 524 pazjent f'żewġ provi kliniċi b'aktar minn ċentru wieħed ta' Fażi III ta' disinn simili, wieħed fuq pazjenti adulti (≥ 16 -il sena) u wieħed f'pazjenti pedjatriċi (2-15-il sena). Fiż-żewġ studji, pazjenti b'marda attiva daħlu f'perjodu ta' tikketta mikxufa (OLP) li matulu huma kkuraw leżjonijiet affettwati b'ingwent tacrolimus darbtejn kuljum sakemm laħqu skor predefinit (Evalwazzjoni Globali tal-Investigatur [IGA] ≤ 2 , jiġifieri meħlus, kważi meħlus mill-marda jew b'marda ħafifa) għal massimu ta' 6 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, il-pazjenti daħlu f'perjodu ta' kontroll tal-marda double-blind (DCP) li ma damx iktar minn 12-il xahar. B'mod każwali, il-pazjenti rċevew jew ingwent tacrolimus (0.1% adulti; 0.03% tfal) jew komponenti bażi tal-ingwent, darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa nhar ta' Tnejn u nhar ta' Ħamis. Jekk ikun seħħ taħrix tal-marda, il-pazjenti ġew ikkurati b'ingwent tacrolimus b'tikketta miftuha darbtejn kuljum għal massimu ta' 6 ġimgħat sakemm l-iskor IGA mar lura għal ≤ 2 .

Il-punt ta' tmiem primarju fiż-żewġ studji kien in-numru ta' taħrixiet tal-mard li ħtieġu "intervent terapewtiku sostanzjali" matul id-DCP, definita bħala taħrixa b'IGA ta' 3 – 5 (jiġifieri marda moderata, severa u severa ħafna) fl-ewwel jum tal-ħmura tal-ġilda, u li ħtieġu aktar minn 7 jjiem kura. Iż-żewġ studji wrew benefiċċju sinjifikanti b'kura ta' darbtejn fil-ġimgħa b'ingwent tacrolimus fir-rigward tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji ewlenin fuq perjodu ta' 12-il xahar f'popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b' dermatite atopika ħafifa għal severa. F'subanalizi tal-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b' dermatite atopika ħafifa għal severa, dawn id-differenzi baqgħu statistikament sinjifikanti (Tabella 4). Ebdha episodju avvers li kienx ġie irrapportat preċedentament ma ġie osservat f'dawn l-istudji.

Tabella 4: Effikaċċja (subpopolazzjoni moderata għal severa)

	Adulti, ≥ 16 -il sena		Tfal, 2-15-il sena	
	Tacrolimus 0.1% Darbtejn fil- ġimgħa (N=80)	Komponenti bażi tal-ingwent Darbtejn fil- ġimgħa (N=73)	Tacrolimus 0.03% Darbtejn fil- ġimgħa (N=78)	Komponenti bażi tal-ingwent Darbtejn fil- ġimgħa (N=75)
Numru medjan ta' DEs li jeħtieġu intervent sostanzjali aġġustati għal ħin f'riskju (% ta' pazjenti mingħajr DE li jeħtieġu intervent sostanzjali)	1.0 (48.8%)	5.3 (17.8%)	1.0 (46.2%)	2.9 (21.3%)
Ħin medja għall-ewwel DE li jeħtieġ intervent sostanzjali	142 jum	15 jum	217 jum	36 jum
Numru medjan ta' DEs aġġustati għal ħin f'riskju (% ta' pazjenti mingħajr perjodi ta' DE)	1.0 (42.5%)	6.8 (12.3%)	1.5 (41.0%)	3.5 (14.7%)
Ħin medjan għall-ewwel DE	123 jum	14-il jum	146 jum	17 jum
Perċentwal medju (SD) ta' jiem ta' kura b'aggravar DE	16.1 (23.6)	39.0 (27.8)	16.9 (22.1)	29.9 (26.8)

DE: aggravar tal-marda

$P < 0.001$ favur ingwent tacrolimus 0.1% (adulti) u 0.03% (tfal) għall-punti ta' tmiem primarji u sekondarji ewlenin

Sar studju li dam seba' xhur, double blind, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, grupp parallel, f'pazjenti pedjatriċi (minn sentejn sa 11-il sena) b' dermatite atopika minn moderata sa severa. F'parti waħda tal-istudju, il-pazjenti rċievew Protopic 0.03% ingwent (n=121) darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat u wara dak il-perjodu darba kuljum sakemm il-leżjonijiet fiequ. Fil-parti komparattiva tal-istudju, il-pazjenti rċievew 1% hydrocortisone acetate ingwent (HA) għar-ras u l-għonq u 0.1% hydrocortisone butyrate ingwent għat-tronk tal-ġisem u d-dirgħajn/riglejn (n=111) darbtejn kuljum għal ġimagħtejn u sussegwentement HA darbtejn kuljum għaž-żoni kollha affettwati. Matul dan il-perjodu, il-pazjenti kollha u l-persuni tal-kontroll (n=44) irċievew immunizzazzjoni primarja u rechallenge b'tilqima bi proteina-konjugat kontra *Neisseria meningitidis* ta' serogrupp Ċ. Il-punt aħhari primarju ta' dan l-istudju kienet ir-rata ta' rispons għat-tilqima, definit bħala perċentwali ta' pazjenti b'titre ta' antikorp għas-serum batteriċidjali (SBA) ≥ 8 fil-viżta ta' ġimgħa 5. Analizi tar-rata tar-rispons f'ġimgħa 5 wriet ekwivalenza bejn il-gruppi ta' kura (hydrocortisone 98.3%, ingwent tacrolimus 95.4%; 7-11-il sena: 100% fiż-żewġ partijiet tal-istudju). Ir-riżultati fil-grupp ta' kontroll kienu simili. Ir-rispons primarju għat-tilqima ma ġiex affettwat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Informazzjoni klinika turi li l-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm hi baxxa ħafna wara li tacrolimus ingwent jiġi applikat b'mod topiku fuq il-ġilda, u, jekk il-livell ikun tant li jista' jitkejjel, dan ikun biss għal żmien qasir.

Assorbiment

Tagħrif kliniku li nkiseb minn bnedmin b'saħħithom juri li instab ftit jew xejn tacrolimus fid-demmm wara applikazzjoni b'mod topiku, ta' darba jew iktar, ta' tacrolimus ingwent fuq il-ġilda. Il-konċentrazzjonijiet minimi fil-mira għal immunosuppressjoni sistemika għal tacrolimus orali huma 5-20 ng/mL f'pazjenti bi trapjant. Ħafna mill-pazjenti li jbatu minn dermatite atopika (kbar u żgħar) kkurati b'applikazzjoni waħda jew ripetuta ta' ingwent tacrolimus (0.03-0.1%), kif ukoll trabi minn ħames xhur ikkurati bl-ingwent tacrolimus (0.03%) kellhom konċentrazzjonijiet fid-demmm ta' < 1.0 ng/mL. Konċentrazzjonijiet oġhla minn 1.0 ng/mL seħhew biss għal żmien qasir. Il-probabilità li tacrolimus jidhrol fid-demmm tikber aktar ma tkun kbira l-parti ta' ġilda li tindilek. Madankollu, kemm l-ammont kif ukoll ir-rata ta' assorbiment ta' tacrolimus jonqsu aktar ma tfig il-ġilda. Fi kbar u fi tfal b'medja ta' 50% tal-ġilda trattata, l-esponiment fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm (i.e. AUC) ta' tacrolimus minn ingwent Protopic hu madwar 30 darba inqas minn dak ta' mediċina immunosoppressiva li tingħata mill-ħalq lill-pazjenti li kellhom trapjant ta' kilwa jew fwied. Mhux magħruf kemm hi l-anqas konċentrazzjoni fid-demmm li biha jkun hemm effett ġenerali fis-sistema tal-ġisem. Ma kienx hemm evidenza ta' akkumulazzjoni ta' tacrolimus fid-demmm wara trattament ta' pazjenti (kbar u tfal) b'tacrolimus ingwent għal żmien twil (sa sena).

Distribuzzjoni

Minħabba li meta tacrolimus ingwent ma jwassalx għal esponiment għoli fiċ-ċirkolazzjoni, l-irbit qawwi ta' tacrolimus (> 98.8%) mal-proteini tal-plażma mhuwiex meqjus bħala wieħed ta' rilevanza klinika. Meta tacrolimus ingwent jiġi applikat lokalment, tacrolimus jgħaddi selettivament fil-ġilda, waqt li id-diffużjoni fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm hi minima.

Bijotrasformazzjoni

L-ammont ta' tacrolimus li jiġi metabolizzat mill-ġilda ma setax jitkejjel. Fid-demmm, tacrolimus jiġi metabolizzat bil-qawwa fil-fwied permezz ta' CYP3A4.

Eliminazzjoni

Meta tacrolimus jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vina, hu juri rata baxxa ta' tneħħija. It-tneħħija totali mill-ġisem hi bejn wieħed u ieħor 2.25 L/siegħa. Ir-rata tat-tneħħija ta' tacrolimus fid-demmm mill-fwied tista tonqos f'pazjenti li jsufri minn indeboliment tal-fwied, jew inkella jekk il-pazjenti ikunu jieħdu mediċini li jinibixxu bil-qawwa s-CYP3A4. Meta l-ingwent jiġi applikat ripetutament il-medja tal-half life ta' tacrolimus kienet stmata li tkun 75 siegħa fil-kbar u 65 siegħa fit-tfal.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' tacrolimus wara applikazzjoni topika hi simili għal dik irrappurtata f'persuni adulti, b'espożizzjoni sistemika minima u l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni (ara hawn fuq).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità minn dozi ripetuti u tolleranza lokali

Meta tacrolimus ingwent jew il-komponenti bazi tal-ingwent jingħataw ripetutament fuq il-ġilda ta' firien, fniek u fniek tal-indi wieħed jista' jara tibdil hafif tal-ġilda bħal ħmura, edema jew ponot (*papules*).

Meta tacrolimus ingħata fit-tul fuq il-ġilda tal-firien, dawn kellhom sinjali ta' tossicità fis-sistema generali b'tibdil fil-kliewi, pankreas, għajnejn u s-sistema nervuża. Dan it-tibdil seħħ minhabba l-esponiment għoli fiċ-ċirkolazzjoni tal-firien li rriżultat mill-assorbiment għoli ta' tacrolimus minn ġil-ġilda. Fil-fniek tal-indi l-unika bidla kienet li l-fniek ta' sess femminili żdiedu fil-piż b'rata aktar baxxa meta l-ingwent gie applikat b'konċentrazzjonijiet għoljin (3%).

Il-fniek deħru li kienu speċjalment sensitivi għal tacrolimus mogħti b'injezzjoni fil-vina, għax kellhom effetti kardjotossici reversibbli.

Tibdil fil-ġeni (mutagenicity)

Testijiet *in vitro* u *in vivo* ma wrewx li tacrolimus għandu xi effett ħażin fuq il-ġeni.

Kanċerogeniċità

Studji sistemici kanċerogenici fuq ġrieden (18-il xahar) u firien (24 xahar) urew li tacrolimus m'għandux potenzjal kanċerogenu.

Fi studju dwar il-potenzjal kanċerogenu fil-ġilda li dam sejjer 24 xahar, fi ġrieden li rċevew tacrolimus ingwent 0.1%, ma deħrux tumuri tal-ġilda. Fl-istess studju, il-każijiet ta' limfoma żdiedu meta l-esponimenti fiċ-ċirkolazzjoni kienu għoljin hafna.

Fi studju dwar il-fotokanċerogeniċità, l-ingwent tacrolimus u raġġi tal-UV ingħataw f'daqqa għal żmien twil hafna fuq ġrieden *albino* bla xagħar. Fl-animali li rċevew l-ingwent tacrolimus, il-kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċelluli skwamużi) żviluppa iktar malajr b'mod statistikament sinifikanti u l-animali kellhom ukoll numru akbar ta' tumuri. Dan l-effett seħħ f'konċentrazzjonijiet oġhla ta' 0.3% u 1%. Ir-rilevanza għall-bnedmin bħalissa mhux magħrufa. Mhux ċar jekk l-effett ta' tacrolimus hux effett lokali jew effett minhabba suppressjoni tas-sistema immunitarja. Ir-riskju għal bniedem ma jistax jithalla barra għalkollox għax il-potenzjal għal immunosuppressjoni lokali meta jintuża fit-tul l-ingwent tacrolimus għadu mhux magħruf.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Kien hemm effett ħazin fuq l-embrijoni/feti ta' fniek u firien biss, meta d-doża ta' tacrolimus kienet tossika fl-animali li kienu tqal. Tnaqqis fil-funzjoni tal-isperma deħret f'firien ta' sess maskili b'dozi għolja mogħtija taħt il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

White soft paraffin

Liquid paraffin

Propylene carbonate

White beeswax

Hard paraffin

Butylhydroxytoluene (E321)

All-*rac*- α -tocopherol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Tubu li fuq ġewwa għandu saff ta' polyethylene ta' densità baxxa u li għandu għatu abjad b'kamin tal-propylene.

Daqsijiet tal-pakkett: 10 g, 30 g, u 60 g.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Frar 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Novembru 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.1% ingwent

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 g ta' Protopic 0.1% ingwent fih 1.0 mg ta' tacrolimus bħala tacrolimus monohydrate (0.1%).

Eċċipjent b'effett magħruf

Butylhydroxytoluene (E321) 15 mikrogramma/g ingwent.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ingwent

Ingwent abjad jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Protopic 0.1% ingwent hu indikat f'persuni adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal mill-età ta' sentejn.

Kura meta jkun hemm aggravament

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Il-kura ta' dermatite atopika moderata għal severa fl-adulti li ma kellhomx rispons adegwat jew huma intolleranti għal terapiji konvenzjonali bħalma huma l-kortikosteroidi topikali.

Kura ta' manteniment

Il-kura ta' dermatite atopika moderata għal severa għall-prevenzjoni ta' ħmura tal-ġilda u t-titwil ta' intervalli mingħajr ħmura tal-ġilda f'pazjenti li jesperjenzaw frekwenza għolja ta' aggravar tal-marda (jiġifieri li sseħħ 4 drabi jew aktar fis-sena) li kellhom rispons inizjali għal massimu ta' 6 ġimgħat kura b'ingwent tacrolimus darbtejn kuljum (il-leżjonijiet għebu, kważi ġew eliminati jew ġew affettwati b'mod ħafif).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura bi Protopic għandu jinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fid-dijanjozi u l-kura tad-dermatite atopika.

Protopic huwa disponibbli f'żewġ qawwiet, Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent.

Pożoloġija

Kura meta jkun hemm aggravament

Protopic jista' jintuża għal kura fuq perjodu ta' żmien qasir jew fit-tul intermittenti. Il-kura m'għandhiex tkun waħda kontinwa għal tul ta' żmien.

Il-kura bi Protopic għandha tinbeda mal-ewwel dehra ta' sinjali u sintomi. Kull zona affettwata tal-ġilda għandha tiġi kkurata bi Protopic sakemm il-leżjonijiet ifiqu, ikunu kważi fiequ jew affettwati b'mod ħafif. Wara, il-pazjenti jkunu kkunsidrati li huma adattati għal kura ta' manteniment (ara hawn taħt). Mal-ewwel sinjali ta' rikorrenza (aggravamenti) tas-sintomi tal-marda, il-kura għandha tinbeda mill-ġdid.

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Il-kura għandha tinbeda bi Protopic 0.1% darbtejn kuljum u l-kura għanda titkompla sakemm il-leżjoni tkun fieqet. Jekk is-sintomi jerggħu jsehħu, għandha terġa' tinbeda kura bi Protopic 0.1% darbtejn kuljum. Għandu jsir tentattiv biex titnaqqas il-frekwenza ta' applikazzjoni tal-medicina jew biex tintuża qawwa iktar baxxa ta' Protopic 0.03% ingwent jekk il-kundizzjoni klinika tkun tippermetti.

Ġeneralment, ikun osservat titjib fi żmien ġimgħa mill-bidu tal-kura. Jekk ma jiġu osservati l-ebda sinjali ta' titjib wara ġimagħtejn ta' kura, għandhom jiġu kkunsidrati għażliet addizzjonali ta' kura.

Anzjani

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti ta' età aktar avvanzata. Madankollu, l-esperjenza klinika disponibbli f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma wrietx il-htieġa għal xi aġġustament fid-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Protopic 0.03% ingwent biss għandu jintuża fi tfal li jkollhom minn sentejn sa 16-il sena. Protopic ingwent m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn sakemm iktar informazzjoni tkun disponibbli.

Kura ta' manteniment

Pazjenti li qed ikollhom rispons għal kura tal-marda, bl-ingwent tacrolimus darbtejn kuljum sa 6 ġimgħat (leżjonijiet imfejqa, kważi mfejqa jew jiġu affettwati ħafif) huma xierqa għal kura ta' manteniment.

Adulti u adolexxenti (minn 16-il sena 'l fuq)

Pazjenti adulti (minn 16-il sena 'l fuq) għandhom jużaw Protopic 0.1% ingwent.

Protopic ingwent għandu jiġi applikat darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa (eż. It-Tnejn u l-Ħamis) fuq żoni li s-soltu jiġu affettwati minn dermatite atopika biex tiġi evitata l-progressjoni għal aggravamenti. Għandu jkun hemm minn jumejn sa 3 ijiem mingħajr kura bi Protopic bejn l-applikazzjonijiet tal-medicina.

Wara 12-il xahar ta' kura, għandha ssir evalwazzjoni tal-kundizzjoni tal-pazjent minn tabib, u għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandhiex titkompla l-kura ta' manteniment fl-assenza ta' informazzjoni dwar is-sigurtà għal kura ta' manteniment lil hemm minn 12-il xahar.

Jekk isehħu mill-ġdid sinjali ta' aggravament, il-kura darbtejn kuljum għandha tinbeda mill-ġdid (ara s-sezzjoni dwar kura ta' aggravamenti hawn fuq).

Anzjani

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti ta' età aktar avvanzata (ara s-sezzjoni dwar kura ta' aggravamenti hawn fuq).

Popolazzjoni pedjatrika

Protopic 0.03% ingwent biss għandu jintuża fi tfal li jkollhom minn sentejn sa 16-il sena. Protopic ingwent m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn sakemm iktar informazzjoni tkun disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Protopic ingwent għandu jiġi applikat bħala saff irqiq fuq iż-żoni tal-ġilda affettwati jew affettwati b'mod komuni. Protopic ingwent jista' jintuża fuq kwalunkwe parti tal-ġisem, li tinkludi l-wiċċ, l-għonq u kull parti tal-ġisem li tintlewa (*flexure areas*), ħlief fuq il-membrani mukużi. Protopic ingwent m'għandux jiġi applikat taħt okklużjoni għax dan il-metodu ta' applikazzjoni ma ġiex studjat fuq il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, macrolides b'mod ġenerali, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt l-użu ta' ingwent Protopic wieħed għandu jevita li joqgħod espost għax-xemx u raġġi ultravjola (UV) ta' solarju kif ukoll dawk fit-trattament b'UVB jew UVA b'kombinazzjoni ma' psoralens (PUVA) (ara sezzjoni 5.3). It-tobba għandhom jagħtu parir lill-pazjenti biex jużaw protezzjoni xierqa kontra x-xemx, bħal żmien qasir fix-xemx, użu ta' xi prodott li jilqa' mir-raġġi tax-xemx (sunscreen) kif ukoll ilbies xieraq. L-ingwent Protopic m'għandux jintuża fuq leżjonijiet meqjusa bħala potenzjalment malinji jew pre-malinji. L-iżvilupp ta' xi bidla ġdida differenti mill-ekżema ta' qabel f'żona ta' trattament trid tiġi eżaminata mill-ġdid mit-tabib.

L-użu ta' tacrolimus ingwent mhux rakkomandat f'pazjenti li jsofru minn difett li jaffettwa l-ilqugħ tal-ġilda bħal sindromu ta' Netherton, iktijożi lamellari, eritroderma ġeneralizzata, pijoderma gangrenosum jew Graft Versus Host Disease tal-ġilda. Dawn il-kundizzjonijiet tal-ġilda jistgħu jżidu l-assorbiment sistemiku ta' tacrolimus. Wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati każijiet ta' żieda fil-livell ta' tacrolimus fid-demm f'dawn il-kundizzjonijiet. Protopic m'għandux jintuża f'pazjenti b'immunodeficijenzi koġenitali jew akkwistati jew f'pazjenti li jkunu jinsabu fuq terapija li tikkawża immunosuppressjoni.

Wieħed irid joqgħod attent hafna meta juża Protopic fuq pazjenti li jkollhom firxa kbira ta' ġilda involuta għal perjodu ta' żmien fit-tul, speċjalment fit-tfal (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti, partikolarment pazjenti pedjatriċi għandhom ikunu kontinwament evalwati waqt il-kura Protopic fir-rigward tar-rispons għat-trattament u l-ħtieġa kontinwa għat-trattament. Wara 12-il xahar din l-evalwazzjoni għandha tinkludi sospensjoni tal-kura Protopic f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

Protopic fih is-sustanza attiva tacrolimus, inibitur kalċinewriniku. F'pazjenti bi trapjant, l-esponiment sistemiku fit-tul għall-immunosuppressjoni intensa wara għoti sistemika ta' inibituri kalċinewriniki ġiet assoċjata ma' żieda fir-riskju li jiżviluppaw limfomi u malinjatagiet fil-ġilda. Ma nstabx li dawk il-pazjenti b'dermatite atopika kkurati bi Protopic kellhom livelli sistemici sinifikanti ta' tacrolimus u r-rwol tal-immunosuppressjoni lokali mhuwiex magħruf. Ma jistgħux jinsiltu konklużjonijiet definittivi, iżda abbażi tar-riżultati ta' studji fit-tul u tal-esperjenza, ma ġietx ikkonfermata rabta bejn il-kura bl-ingwent Protopic u l-iżvilupp ta' tumuri malinni. Huwa rakkomandat li l-ingwent tacrolimus jintuża bil-qawwa l-aktar baxxa u fl-iktar frekwenza baxxa għall-iqsar perjodu ta' żmien neċessarju skont kif iddeterminat mill-evalwazzjoni tal-kundizzjoni klinika li ssir mit-tabib (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet mhux komuni (0.8%) ta' limfadenopatija kienu rrapurtati fi provi kliniċi. Il-biċċa l-kbira kienu relatati ma' infezzjonijiet (tal-ġilda, tal-apparat respiratorju, tas-snienu) u tfejjqu b'trattament antibijotika xierqa. Il-limfadenopatija li jkun hemm fil-bidu tal-kura għandha tkun investigata u tibqa' ċċekkjata regolarment. Fil-każ li l-limfadenopatija ma tfieqx, il-kawża tal-limfadenopatija għandha tkun mistħarrġa. Jekk il-kawża tal-limfadenopatija ma tkunx ċara, jew jekk ikun hemm il-marda *infectious mononucleosis* akuta, wieħed għandu jikkonsidra li jwaqqaf it-trattament bi Protopic. Pazjenti li jiżviluppaw limfadenopatija matul il-kura għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jiġi żgurat li l-limfadenopatija tgħaddi.

Pazjenti b'dermatite atopika huma predisposti biex ikollhom infezzjonijiet superfiċjali tal-ġilda. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Protopic ingwent għadhom ma ġewx eżaminati fit-trattament tad-dermatite atopika klinikament infettata. Qabel ma tibda trattament bi Protopic ingwent, wieħed għandu jara li infezzjoni tal-ġilda fil-partijiet rilevanti tiġi mfejqa qabel. It-trattament bi Protopic hu assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' follikulite u infezzjoni bil-herpes (dermatite sempliċi tal-herpes [eczema herpeticum], herpes simplex [ħżiża], eruzzjoni variċelliforma ta' Kaposi) (ara sezzjoni 4.8). Fil-każ ta' infezzjonijiet bħal dawn wieħed għandu jqis ir-riskji u l-benefiċji ta' trattament bi Protopic.

Emoljenti ma jistgħux jintużaw fl-istess żona fl-ewwel saġhtejn wara applikazzjoni ta' Protopic. L-użu ta' ingwenti oħrajn fl-istess hin ma' Protopic għadu ma ġiex stmat. Għad m'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' Protopic ma' steroids sistemiċi jew ma' mediċini immunosoppressivi.

Għandha tingħata attenzjoni biex ma jsehhx kuntatt mal-ġhajnejn jew ma' membrani mukuži. Jekk aċċidentalment l-ingwent jiġi fuq dawn il-partijiet, wiehed għandu jimsaħ l-ingwent u jlahlaħ il-parti bl-ilma.

L-użu ta' Protopic taħt faxex għadu ma ġiex studjat f'pazjenti. L-użu ta' faxex mhux rakkomandat.

Kif jagħmlu wara l-użu ta' ingwenti u kremi mediċinali oħrajn, il-pazjenti għandhom jaħslu idejhom jekk ma jkunux iridu jitrattawhom apposta.

Ħafna minn tacrolimus jiġi metabolizzat fil-fwied u għalkemm il-konċentrazzjoni fid-demm hi baxxa, l-ingwent għandu jiġi wżat b'kawtela f'każ fejn ikun hemm insuffiċjenza tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Twissijiet tal-eċċipjenti

L-ingwent Protopic fih butylhydroxytoluene (E321) bħala eċċipjent, li jista' jikkawża reazzjonijiet lokali fil-ġilda (eż dermatite tal-kuntatt), jew irritazzjoni fl-ġhajnejn u fil-membrani mukuži.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-interazzjoni topika ta' tacrolimus ingwent għadha ma ġietx studjata formalment.

Tacrolimus ma jiġix metabolizzat fil-ġilda umana, u għalhekk m'hemmx periklu ta' interazzjoni fil-livell tal-ġilda li jista' jaffettwa l-metaboliżmu ta' tacrolimus.

Tacrolimus fid-demm jiġi metabolizzat permezz taċ-Ċitokromju tal-fwied P450 3A4 (CYP3A4). Il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fid-demm wara użu fuq il-ġilda hi baxxa (inqas minn 1.0 ng/mL) u għalhekk ma tiġix affettwata minn sustanzi kontra CYP3A4. Izda wiehed ma jistax jeskludi l-possibbiltà ta' interazzjoni u għalhekk hemm bżonn ta' attenzjoni fl-użu konkomitanti ta' sustanzi kontra CYP3A4 (erythromycin, itraconazole, ketoconazole u diltiazem) f'pazjenti li għandhom mard tal-ġilda mifruż ħafna u/jew f'pazjenti bil-marda eritrodermika.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' interazzjoni b'tilqima bi proteina-konjugat kontra *Neisseria meningitidis* ta' serogrupp Ċ ġiet investigata fi tfal li kellhom minn sentejn sa 11-il sena. Ma kien osservat l-ebda effett fuq ir-rispons immedjat għat-tilqima, il-ġenerazzjoni ta' memorja immuni, jew immunità umorali u medjata miċ-ċelluli (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' tacrolimus ingwent f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Protopic ingwent m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ikun hemm bżonn ċar.

Treddiġh

Tagħrif dwar il-bniedem turi li, wara l-ġhoti sistemiku, tacrolimus jitneħħa fil-ħalib tas-sider. Għalkemm informazzjoni klinika wriet li espożizzjoni sistemika mill-applikazzjoni tal-ingwent tacrolimus hi baxxa, it-treddiġh matul il-kura bi Protopic ingwent mhuwiex rakkomandat.

Fertilità

M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Protopic ingwent m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Madwar 50% tal-pazjenti kellhom xi tip ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda fil-parti fejn gie applikat l-ingwent. Ħruq u ħakk kienu komuni ħafna, b'intensità ħafifa għal moderata, u ġeneralment kienu jfiegħu fi żmien ġimgha wara li kien beda it-trattament. Eritema kienet reazzjoni ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda komuni wkoll. Ħafna drabi seħhew ukoll sensazzjoni ta' shana, uġiġh, *paraesthesia* (wieħed ma jkunx iħoss) u raxx fil-partijiet fejn gie applikat l-ingwent. Intolleranza lejn ix-xorb alkoholiku (ħmura tal-wiċċ jew ħruq tal-ġilda wara xarba alkoholika) kienet komuni. Il-pazjenti jista' jkollhom ukoll riskju akbar ta' follikulite, akne u infezzjonijiet virali bil-herpes.

Reazzjonijiet avversi li deħru li kellhom x'jaqsmu mat-trattament huma elenkati hawn taħt, skont il-klassi tal-organu tas-sistema. Il-frekwenzi huma innutati bhala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Klassi tas-Sistema tal-Organi	Komuni Hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni lokali tal-ġilda irrispettivament tal-etjoloġija speċifika li tinkludi, iżda mhux limitata għal: Ekżema herpeticum, Follikulite, Herpes simplex, Infezzjoni bil-virus tal-herpes, eruzzjoni varicelliform ta' Kaposi*		Infezzjoni tal-Herpes fl-ġhajnejn*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Intolleranza għall-alkohol (fwawar tal-wiċċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara l-konsum ta' xarba alkoholika)		
Disturbi fis-sistema nervuża		Parestesiji u disestesiji (iperestesija, sensazzjoni ta' ħruq)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħakk	Akne*	Rosaċea* Lentigo*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ħruq fis-sit minn fejn jingħata, Ħakk fis-sit minn fejn jingħata	Shana fis-sit minn fejn jingħata, Eritema fis-sit minn fejn jingħata, Uġiġh fis-sit minn fejn jingħata,		Edema fis-sit minn fejn jingħata*

		Irritazzjoni fis-sit minn fejn jingħata, Parestesija fis-sit minn fejn jingħata, Raxx fis-sit minn fejn jingħata		
Investigazzjonijiet				Żieda fil-livell tal-medicina* (ara sezzjoni 4.4).

*Ir-reazzjonijiet avversa ġiet irrappurtata matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Kura ta' manteniment

Fi studju ta' kura ta' manteniment (kura ta' darbtejn fil-ġimgħa) fl-adulti u fit-tfal b' dermatite atopika moderata u severa, ġie nnotat li l-episodji avversi li ġejjin isehħu aktar frekwenti milli fil-grupp ta' kontroll: impetigo fis-sit tal-applikazzjoni (7.7% fit-tfal) u infezzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni (6.4% fitfal u 6.3% fl-adulti).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara li l-ingwent jiġi applikat fuq il-ġilda mhux probabli.

Jekk forsi l-ingwent jittiekel, ikun hemm bżonn ta' miżuri kif jixraq. Dan jista' jinkludi monitoraġġ tas-sinjali vitali u ħarsien tal-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba n-natura tal-komponenti bażi tal-ingwent użat, mhux rakkomandat ir-riġettar jew hasil gastriku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi mediċi għal dermatite, hlief kortikosteroidi, Kodiċi ATC: D11AH01

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tacrolimus f'każ ta' dermatite atopica għadu mhux mifhum għal kollox. Wieħed innota l-fatti li ser jissewew, għalkemm is-sinifikanza klinika ta' dawn il-fatti f'każ ta' dermatite atopica għadha mhux magħrufa.

Minħabba li tacrolimus jintrabat ma' *immunophilin* speċifiku taċ-ċellula (FKBP12), tacrolimus jinibixxi ġewwa ċelluli T sinjali tat-transduzzjoni, li jiddependu fuq il-kalcju, u b'hekk tiġi mwaqqfa t-transkrizzjoni u s-sintezi ta' IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, u ta' citokini oħra bħal GM-CSF, TNF- α u IFN- γ . *In vitro*, f'ċelluli ta' Langerhans li nkisbu minn ġilda normali, tacrolimus naqqas l-attività stimulatorja lejn it-T cells. Intwera wkoll li tacrolimus inaqqas il-hruġ ta' agenti ta' infjammazzjoni minn ċelluli mast, bażofili u eżinofili tal-ġilda.

F'animali tacrolimus ingwent waqqaf l-infjammazzjoni f'każijiet ta' dermatite sperimentali u spontanji li kienu jixbhu d-dermatite atopika tal-bniedem. F'animali tacrolimus ma naqqasx il-hxuna tal-ġilda u ma kkaġunax li l-ġilda toġhlob.

F'pazjenti b' dermatite atopika, waqt li l-marda tal-ġilda marret għall-aħjar wara trattament b' tacrolimus ingwent, kien hemm riduzzjoni tal-qari tar-*reċettur* Fc fuq iċ-ċelluli ta' Langerhans u riduzzjoni tal-istimulazzjoni qawwija tagħhom fuq ċelluli tat-tip T. Tacrolimus ingwent ma jaffettwax is-sintezi tal-kollaġen fil-bniedem.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Protopic ġew evalwati f'aktar minn 18,500 pazjent ikkurati b'ingwent tacrolimus fi provi kliniċi ta' Fażi I sa Fażi III. Dejta minn sitt provi maġġuri huma pprezentati hawn.

Fi prova li damet sitt xhur, li sar f'aktar minn ċentru wiehed u li kien tat-tip double blind li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 0.1% Protopic ingwent ingħata darbtejn kuljum lil pazjenti kbar li kienu jsofru b' dermatite atopika ta' qawwa moderata għal qalila. It-trattament bi Protopic għet paragonata ma' trattament b'kortikosteroidi applikat b'mod topiku (0.1% hydrocortisone butyrate fuq it-tronk u l-estremitàjiet, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-għonq). Il-punt aħhari primarju kienet ir-rispons kliniku wara tlett xhur, definita bhala il-proporz tal-pazjenti li għaddew għall-aħjar b' mill-anqas 60% skont l-mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) bejn il-bidu tal-esperiment u kif skadew 3 xhur. Ir-rata ta' rispons pożittiv fil-grupp li ngħata 0.1% Tacrolimus (71.6%) kienet aktar għolja minn dik tal-grupp li ngħata kortikosteroidi b'mod topiku (50.8%; $p < 0.001$; Tabella 1). Ir-riżultati ta' wara 6 xhur kienu komparabbli ma' dawk ta' wara 3 xhur.

Tabella 1: Effikaċja f'xahar 3

	Kors ta' Kortikosteroidi applikat b'mod topiku§ (N=485)	Tacrolimus 0.1% (N=487)
Rata ta' rispons ta' titjib ta' $\geq 60\%$ f'mEASI (Punt aħhari primarju)§§	50.8%	71.6%
Rata ta' rispons ta' $\geq 90\%$ fl-Evalwazzjonii globali tat-Tabib	28.5%	47.7%

§ Kors ta' Kortikosteroidi applikat b'mod topiku = 0.1% hydrocortisone butyrate fuq it-tronk u l-estremitàjiet, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-għonq

§§ Valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-frekwenza u l-kwalità tal-biċċa 'l kbira tal-effetti avversi kienu bejn wiehed u iehor l-istess fiż-żewġ gruppi. Hruq tal-ġilda, herpes simplex, intolleranza lejn l-alkohol (hmura tal-wieċ jew sensitività tal-ġilda wara xorb alkoholiku), tingiż tal-ġilda, iperaestesija, akne u dermatite tal-fungus sehhew aktar frekwenti fil-grupp b'trattament b'tacrolimus. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-riżultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewġ gruppi.

Fit-tieni prova, tfal bejn 2 sa 15-il sena, li kienu jsofru minn dermatite atopika, moderata għal qalila, ġew mogħtija 0.03% tacrolimus ingwent, 0.1% tacrolimus ingwent u ingwent ta' 1% hydrocortisone acetate darbtejn kuljum għal żmien ta' 3 ġimghat. L-ewwel punt tal-evalwazzjoni kienet iż-zona taħt il-kurva (AUC = area under the curve) tal-mEASI bhala perċentwali tal-valur bażi fuq it-tul tat-trattament. Ir-riżultati ta' din il-prova double-blind u li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, urew li tacrolimus ingwent f'konċentrazzjoni ta' 0.03% u ta' 0.1% hu sinifikament aktar effettiv ($p < 0.001$ għat-tnejn) minn ingwent ta' 1% hydrocortisone acetate (Tabella 2).

Tabella 2: Effikaċja f'ġimgha 3

	Hydrocortisone acetate 1% (N=185)	Tacrolimus 0.03% (N=189)	Tacrolimus 0.1% (N=186)
Il-medjan tal-mEASI bhala Persentaġġ tal-medja tal-Valur bażi AUC (Punt aħhari Primarju)§	64.0%	44.8%	39.8%
Titjib $\geq 90\%$ fl-Evalwazzjoni globali tat-Tabib	15.7%	38.5%	48.4%

§ Valuri aktar baxxi = titjib akbar

Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda lokali kienet aktar għolja fil-gruppi b'trattament b'tacrolimus milli fil-gruppi b'trattament b'hydrocortisone. Il-ħakk biż-żmien naqas fil-gruppi b'trattament b'tacrolimus

imma mhux fil-grupp b'trattament b'hydrocortisone. Waqt il-prova klinika kollha ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-rizultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewg gruppi.

L-iskop tat-tielet studju tat-tip double-blind li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li ġie magħmul f'aktar minn ċentru wiehed, kienet l-evalwazzjoni tal-effikaċja u tas-sigurtà ta' 0.03% tacrolimus ingwent, li ġie applikat darba jew darbtejn kuljum fi tfal li kellhom dermatite atopika, moderata għal qalila, f'paragun ma' 1% ingwent tal-hydrocortisone acetate li ġie applikat darbtejn kuljum. It-trattament dam sa tliet ġimgħat.

Tabella 3: Effikaċja f'ġimgħa 3

	Hydrocortisone acetate 1% Darbtejn kuljum (N=207)	Tacrolimus 0.03% Darba kuljum (N=207)	Tacrolimus 0.03% Darbtejn kuljum (N=210)
Tnaqqis fil-medja tal-mEASI (Punt aħhari Primarju)§	47.2%	70.0%	78.7%
Titjib ≥ 90% f'Evalwazzjoni Globali tat-Tabib	13.6%	27.8%	36.7%

§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-punt aħhari primarju ġie definit bħala l-perċentwali kif naqas il-mEASI mill-linja bażi sakemm spicċa t-trattament. Deher titjib statistikament sinifikanti b'0.03% tacrolimus ingwent, li ngħata darba u darbtejn kuljum, imqabbel mal-ingwent ta' hydrocortisone acetate mogħti darbtejn kuljum ($p < 0.001$ għat-tnejn). It-trattament darbtejn kuljum b'0.03% tacrolimus ingwent kien aktar effettiv mill-applikazzjoni ta' darba kuljum (Tabella 3). Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda fil-parti tal-applikazzjoni kienet aktar għolja fil-gruppi bit-trattament b'tacrolimus milli f'dawk b'trattament b'hydrocortisone. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-rizultati tal-laboratorju jew fis-sinjali vitali fil-pazjenti taż-żewg gruppi.

Fir-raba' prova, kważi 800 pazjent (età ≥ sentejn) irċewew trattament b'0.1% tacrolimus ingwent, kontinwament jew b'intervalli, sa erba' snin, bl-iskop ta' studju tas-sigurtà open-label fuq żmien twil ta' trattament. 300 pazjent irċewew trattament għal mill-anqas 3 snin u 79 pazjent irċewew trattament għal mill-anqas 42 xahar. Meta wiehed jikkunsidra t-tibdil bażat fuq il-linja bażi tal-puntegġ EASI u fuq iż-żona tal-ġilda affettwata, il-pazjenti b' dermatite atopika kollha għaddew għall-aħjar f' kull fażi ta' evalwazzjoni u indipendentement mill-età tagħhom. Barra minn hekk, ma kienx hemm evidenza li l-effikaċja tat-trattament tnaqqset waqt il-prova klinika. Il-frekwenza ta' effetti avversi kellha t-tendenza li tonqos meta tkompla l-istudju, b'mod indipendenti mill-età tagħhom. It-tliet effetti mhux mixtieqa, li kienu l-aktar komuni, kienu sintomi bħal tal-influwenza (riħ, riħ komuni, influwenza, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju eċċ.), hakk u hruq tal-ġilda. F'dan l-istudju twil ma dehrux effetti avversi ġodda fuq dawk li dehrux waqt studji aktar qosra jew fi studji oħra ta' qabel.

L-effikaċja u s-sigurtà tal-ingwent tacrolimus fil-kura ta' manteniment ta' dermatite atopika ħafifa għal severa ġew evalwati fuq 524 pazjent f'żewġ provi kliniċi b'aktar minn ċentru wiehed ta' Fażi III ta' disinn simili, wiehed fuq pazjenti adulti (≥ 16-il sena) u wiehed f'pazjenti pedjatriċi (2-15-il sena). Fiż-żewġ studji, pazjenti b'marda attiva daħlu f'perjodu ta' tikketta mikxufa (OLP) li matulu huma kkuraw leżjonijiet affettwati b'ingwent tacrolimus darbtejn kuljum sakemm laħqu skor predefinit (Evalwazzjoni Globali tal-Investigatur [IGA] ≤ 2, jiġifieri meħlus, kważi meħlus mill-marda jew b'marda ħafifa) għal massimu ta' 6 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, il-pazjenti daħlu f'perjodu ta' kontroll tal-marda double-blind (DCP) li ma damx iktar minn 12-il xahar. B'mod każwali, il-pazjenti rċewew jew ingwent tacrolimus (0.1% adulti; 0.03% tfal) jew komponenti bażi tal-ingwent, darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa nhar ta' Tnejn u nhar ta' Ħamis. Jekk ikun seħħ taħrix tal-marda, il-pazjenti ġew ikkurati b'ingwent tacrolimus b'tikketta miftuħa darbtejn kuljum għal massimu ta' 6 ġimgħat sakemm l-iskor IGA mar lura għal ≤ 2.

Il-punt ta' tmiem primarju fiż-żewġ studji kien in-numru ta' taħrixiet tal-mard li htieġu "intervent terapewtiku sostanzjali" matul id-DCP, definita bħala taħrixa b'IGA ta' 3 – 5 (jiġifieri marda moderata, severa u severa ħafna) fl-ewwel jum tal-ħmura tal-ġilda, u li htieġu aktar minn 7 jjiem kura. Iż-żewġ studji wrew benefiċċju sinifikanti b'kura ta' darbtejn fil-ġimgħa b'ingwent tacrolimus fir-

rigward tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji ewlenin fuq perjodu ta' 12-il xahar f'popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b' dermatite atopika ħafifa għal severa. F' subanalizi tal-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b' dermatite atopika ħafifa għal severa, dawn id-differenzi baqgħu statistikament sinjifikanti (Tabella 4). Ebda episodju avvers li kienx ġie irrapportat preċedentament ma ġie osservat f' dawn l-istudji.

Tabella 4: Effikaċja (subpopolazzjoni moderata għal severa)

	Adulti, ≥ 16-il sena		Tfal, 2-15-il sena	
	Tacrolimus 0.1% Darbtejn fil- gimgha (N=80)	Komponenti bażi tal-ingwent Darbtejn fil- gimgha (N=73)	Tacrolimus 0.03% Darbtejn fil- gimgha (N=78)	Komponenti bażi tal-ingwent Darbtejn fil- gimgha (N=75)
Numru medjan ta' DEs li jeħtieġu intervent sostanzjali aġġustati għal hin f'riskju (% ta' pazjenti mingħajr DE li jeħtieġu intervent sostanzjali)	1.0 (48.8%)	5.3 (17.8%)	1.0 (46.2%)	2.9 (21.3%)
Ħin medja għall-ewwel DE li jeħtieġ intervent sostanzjali	142 jum	15 jum	217 jum	36 jum
Numru medjan ta' DEs aġġustati għal hin f'riskju (% ta' pazjenti mingħajr perjodu ta' DE)	1.0 (42.5%)	6.8 (12.3%)	1.5 (41.0%)	3.5 (14.7%)
Ħin medjan għall-ewwel DE	123 jum	14-il jum	146 jum	17 jum
Perċentwal medju (SD) ta' jiem ta' kura b'aggravar DE	16.1 (23.6)	39.0 (27.8)	16.9 (22.1)	29.9 (26.8)

DE: aggravar tal-marda

$P < 0.001$ favur ingwent tacrolimus 0.1% (adulti) u 0.03% (tfal) għall-punti ta' tmiem primarji u sekondarji ewlenin

Sar studju li dam seba' xhur, double blind, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, grupp parallel, f' pazjenti pedjatriċi (minn sentejn sa 11-il sena) b' dermatite atopika minn moderata sa severa. F' parti wahda tal-istudju, il-pazjenti rċiew Protopic 0.03% ingwent (n=121) darbtejn kuljum għal 3 gimghat u wara dak il-perjodu darba kuljum sakemm il-lezjonijiet fiequ. Fil-parti komparattiva tal-istudju, il-pazjenti rċiew 1% hydrocortisone acetate ingwent (HA) għar-ras u l-għonq u 0.1% hydrocortisone butyrate ingwent għat-tronk tal-ġisem u d-dirgħajn/riglejn (n=111) darbtejn kuljum għal gimagħtejn u sussegwentement HA darbtejn kuljum għaž-żoni kollha affettwati. Matul dan il-perjodu, il-pazjenti kollha u l-persuni tal-kontroll (n=44) irċiew immunizzazzjoni primarja u rechallenge b' tilqima bi proteina-konjugat kontra *Neisseria meningitidis* ta' serogrupp Ċ.

Il-punt aħħari primarju ta' dan l-istudju kienet ir-rata ta' rispons għat-tilqima, definit bħala perċentwali ta' pazjenti b' titre ta' antikorp għas-serum batteriċidjali (SBA) ≥ 8 fil-viżta ta' gimgha 5. Analizi tar-rata tar-rispons f' gimgha 5 wriet ekwivalenza bejn il-gruppi ta' kura (hydrocortisone 98.3%, ingwent tacrolimus 95.4%; 7-11-il sena: 100% fiż-żewġ partijiet tal-istudju). Ir-riżultati fil-grupp ta' kontroll kienu simili.

Ir-rispons primarju għat-tilqima ma ġiex affettwat.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Informazzjoni klinika turi li l-koncentrazzjoni ta' tacrolimus fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi hi baxxa ħafna wara li tacrolimus ingwent jiġi applikat b' mod topiku fuq il-ġilda, u, jekk il-livell ikun tant li jista' jitkejjel, dan ikun biss għal żmien qasir.

Assorbiment

Tagħrif kliniku li nkiseb minn bnedmin b'saħħithom juri li instab ftit jew xejn tacrolimus fid-demmm wara applikazzjoni b'mod topiku, ta' darba jew iktar, ta' tacrolimus ingwent fuq il-ġilda.

Il-konċentrazzjonijiet minimi fil-mira għal immunosuppressjoni sistemika għal tacrolimus orali huma 5-20 ng/mL f'pazjenti bi trapjant. Hafna mill-pazjenti li jbatu minn dermatite atopika (kbar u żgħar) kkurati b'applikazzjoni waħda jew ripetuta ta' ingwent tacrolimus (0.03-0.1%), kif ukoll trabi minn hames xhur ikkurati bl-ingwent tacrolimus (0.03%) kellhom konċentrazzjonijiet fid-demmm ta' < 1.0 ng/mL.

Konċentrazzjonijiet oġhla minn 1.0 ng/mL seħħew biss għal żmien qasir. Il-probabilità li tacrolimus jidhol fid-demmm tikber aktar ma tkun kbira l-parti ta' ġilda li tindilek. Madankollu, kemm l-ammont kif ukoll ir-rata ta' assorbiment ta' tacrolimus jonqsu aktar ma tfaq il-ġilda. Fi kbar u fi tfal b'medja ta' 50% tal-ġilda trattata, l-esponiment fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm (i.e. AUC) ta' tacrolimus minn ingwent Protopic hu madwar 30 darba inqas minn dak ta' mediċina immunosoppressiva li tinghata mill-halq lill-pazjenti li kellhom trapjant ta' kilwa jew fwied. Mhux magħruf kemm hi l-anqas konċentrazzjoni fid-demmm li biha jkun hemm effett ġenerali fis-sistema tal-ġisem.

Ma kienx hemm evidenza ta' akkumulazzjoni ta' tacrolimus fid-demmm wara trattament ta' pazjenti (kbar u tfal) b'tacrolimus ingwent għal żmien twil (sa sena).

Distribuzzjoni

Minhabba li meta tacrolimus ingwent ma jwassalx għal esponiment għoli fiċ-ċirkolazzjoni, l-irbit qawwi ta' tacrolimus (> 98.8%) mal-proteini tal-plażma mhuwiex meqjus bħala wiehed ta' rilevanza klinika.

Meta tacrolimus ingwent jiġi applikat lokalment, tacrolimus jgħaddi selettivament fil-ġilda, waqt li id-diffużjoni fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm hi minima.

Bijotrasformazzjoni

L-ammont ta' tacrolimus li jiġi metabolizzat mill-ġilda ma setax jitkejjel. Fid-demmm, tacrolimus jiġi metabolizzat bil-qawwa fil-fwied permezz ta' CYP3A4.

Eliminazzjoni

Meta tacrolimus jinghata permezz ta' injezzjoni fil-vina, hu juri rata baxxa ta' tneħħija. It-tneħħija totali mill-ġisem hi bejn wiehed u iehor 2.25 L/siegha. Ir-rata tat-tneħħija ta' tacrolimus fid-demmm mill-fwied tista tonqos f'pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-fwied, jew inkella jekk il-pazjenti ikunu jiehdu mediċini li jinibixxu bil-qawwa s-CYP3A4.

Meta l-ingwent jiġi applikat ripetutament il-medja tal-half life ta' tacrolimus kienet stmata li tkun 75 siegha fil-kbar u 65 siegha fit-tfal.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' tacrolimus wara applikazzjoni topika hi simili għal dik irrappurtata f'persuni adulti, b'espożizzjoni sistemika minima u l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni (ara hawn fuq).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn dozi ripetuti u tolleranza lokali

Meta tacrolimus ingwent jew il-komponenti bażi tal-ingwent jinghataw ripetutament fuq il-ġilda ta' firien, fniek u fniek tal-indi wiehed jista' jara tibdil hafif tal-ġilda bħal ħmura, edema jew ponot (*papules*).

Meta tacrolimus inghata fit-tul fuq il-ġilda tal-firien, dawn kellhom sinjali ta' tossiċità fis-sistema ġenerali b'tibdil fil-kliewi, pankrejas, għajnejn u s-sistema nervuża. Dan it-tibdil seħħ minhabba l-esponiment għoli fiċ-ċirkolazzjoni tal-firien li rriżultat mill-assorbiment għoli ta' tacrolimus minn ġol-ġilda. Fil-fniek tal-indi l-unika bidla kienet li l-fniek ta' sess femminili żdiedu fil-piż b'rata aktar baxxa meta l-ingwent ġie applikat b'konċentrazzjonijiet għoljin (3%).

Il-fniek deheru li kienu speċjalment sensittivi għal tacrolimus mogħti b'injezzjoni fil-vina, għax kellhom effetti kardjotossiċi reversibbli.

Tibdil fil-ġeni (mutagenicity)

Testijiet *in vitro* u *in vivo* ma wrewx li tacrolimus għandu xi effetti ħażin fuq il-ġeni.

Kanċerogeniċità

Studji sistemici kanċerogeniċi fuq ġrieden (18-il xahar) u firien (24 xahar) urew li tacrolimus m'għandux potenzjal kanċerogenu.

Fi studju dwar il-potenzjal kanċerogenu fil-ġilda li dam sejjer 24 xahar, fi ġrieden li rċevew tacrolimus ingwent 0.1%, ma dehrux tumuri tal-ġilda. Fl-istess studju, il-każijiet ta' limfoma żdiedu meta l-esponimenti fiċ-ċirkolazzjoni kienu għoljin ħafna.

Fi studju dwar il-fotokanċerogeniċità, l-ingwent tacrolimus u raġġi tal-UV ingħataw f'daqqa għal żmien twil ħafna fuq ġrieden *albino* bla xagħar. Fl-animali li rċevew l-ingwent tacrolimus, il-kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċelluli skwamużi) żviluppa iktar malajr b'mod statistikament sinifikanti u l-animali kellhom ukoll numru akbar ta' tumuri. Dan l-effett seħħ f'konċentrazzjonijiet oġġla ta' 0.3% u 1%. Ir-rilevanza għall-bnedmin bħalissa mhux magħrufa. Mhux ċar jekk l-effett ta' tacrolimus hux effett lokali jew effett minħabba suppressjoni tas-sistema immunitarja. Ir-riskju għal bniedem ma jistax jiġi jithalla barra għalkollox għax il-potenzjal għal immunosuppressjoni lokali meta jintuża fit-tul l-ingwent tacrolimus għadu mhux magħruf.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Kien hemm effett ħazin fuq l-embrijoni/feti ta' fniek u firien biss, meta d-doża ta' tacrolimus kienet tossika fl-animali li kienu tqal. Tnaqqis fil-funzjoni tal-isperma dehret f'firien ta' sess maskili b'dożi għolja mogħtija taħt il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

White soft paraffin
Liquid paraffin
Propylene carbonate
White beeswax
Hard paraffin
Butylhydroxytoluene (E321)
All-*rac*- α -tocopherol

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Tubu li fuq ġewwa għandu saff ta' polyethylene ta' densità baxxa u li għandu għatu abjad b'kamin tal-propylene.

Daqsijiet tal-pakkett: 10 g, 30 g, u 60 g.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Frar 2002
Data tal-aħhar tiġdid: 20 ta' Novembru 2006

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Astellas Ireland Co Ltd.
Killorglin
County Kerry
L-Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PROTOPIC 0.03% INGWENT (10 g, 30 g, 60 g KARTUNA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.03% ingwent
tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 g ingwent fih: 0.3 mg tacrolimus (bħala monohydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin, butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

10 g
30 g
60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/201/005 10 g
EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Protopic 0.03%

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
PROTOPIC 0.03% INGWENT (10 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Protopic 0.03% ingwent
tacrolimus monohydrate
Użu għall-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 g

6. OHRAJN

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

EU/1/02/201/005

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PROTOPIC 0.03% INGWENT (30 g, 60 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.03% ingwent
tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 g ingwent fih: 0.3 mg tacrolimus (bħala monohydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin,
butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

30 g

60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/201/001 30 g
EU/1/02/201/002 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PROTOPIC 0.1% INGWENT (10 g, 30 g, 60 g KARTUNA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.1% ingwent
tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 g ingwent fih: 1.0 mg tacrolimus (bħala monohydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin,
butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

10 g
30 g
60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/201/006 10 g
EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Protopic 0.1%

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
PROTOPIC 0.1% INGWENT (10 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Protopic 0.1% ingwent
tacrolimus monohydrate
Użu għall-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 g

6. OHRAJN

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

EU/1/02/201/006

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PROTOPIC 0.1% INGWENT (30 g, 60 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopic 0.1% ingwent
tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 g ingwent fih: 1.0 mg tacrolimus (bħala monohydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin,
butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

30 g

60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/201/003 30 g
EU/1/02/201/004 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Protopic 0.03% ingwent tacrolimus monohydrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Protopic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Protopic
3. Kif għandek tuża Protopic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Protopic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Protopic u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Protopic, tacrolimus monohydrate, huwa aġent immuno-modulatorju.

L-ingwent Protopic 0.03% jintuża biex jikkura dermatite atopika moderata sa severa (ekzema) fil-kbar li ma jkunux adegwatament responsivi għal jew intolleranti mill-kuri konvenzjonali bħala ma huma il-kortikosteroidi topikali u fit-tfal (ta' sentejn jew akbar) li kura konvenzjonali bħalma huma il-kortikosteroidi topikali ma ħadmitx fuqhom biżżejjed.

La darba dermatite atopika moderata għal severa tkun għebet jew tkun kważi għebet wara kura ta' mhux aktar minn 6 ġimgħat ta' ħmura tal-ġilda, u jekk qiegħed tesperjenza ħmura tal-ġilda frekwenti (jiġifieri 4 jew aktar fis-sena), jista' jkun possibbli li timpedixxi milli l-ħmura tal-ġilda tirritorna jew inkella tista' ttawwal iż-żmien li tkun ħieles minn ħmura tal-ġilda billi tuża ingwent Protopic 0.03% darbtejn fil-ġimgħa.

Fid-dermatite atopika, reazzjoni żejda tas-sistema immunitarja tal-ġilda tohloq infjammazzjoni tal-ġilda (ħakk, ħmura, nixfa). Protopic jibdel ir-rispons immunitarju anormali u jserrah l-infjammazzjoni tal-ġilda kif ukoll il-ħakk.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Protopic

Tużax Protopic

- jekk inti allergiku għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew tal-antibijotiċi macrolide (eż. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Protopic:

- Jekk għandek **insuffiċjenza tal-fwied**.
- Jekk għandek kwalunkwe **tumuri malinni tal-ġilda** jew jekk għandek **sistema immuni dgħajfa** (immuno-kompromessa) tkun xi tkun il-kawża.
- Jekk għandek **marda ereditarja fil-funzjoni protettiva tal-ġilda** bħas-sindrome ta' Netherton, iktijozi lamellari (formazzjoni estensiva ta' qoxra fil-ġilda minħabba thaxxin tas-saff ta' barra

tal-ġilda), jew jekk tbatu kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda bħal **pijoderma gangrenosum**, jew jekk tbatu minn **eritroderma generalizzata** (ħmura infjammatorja u l-ġilda kollha titqaxxar).

- Jekk għandek Graft Versus Host Disease tal-ġilda (reazzjoni immunitarja tal-ġilda li hija kumplikazzjoni komuni f'pazjenti li għamlu trapjant tal-mudullun.
- Jekk għandek **għoqiedi limfatiċi minfuħin** fil-bidu tal-kura. Jekk l-għoqiedi limfatiċi tiegħek jintefhu matul il-kura bi Protopic, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek **leżjonijiet infettati**. Tidlikx l-ingwent fuq leżjonijiet infettati.
- Jekk tinnota kwalunkwe **bidla fid-dehra tal-ġilda tiegħek**, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
- Ma jistgħux jinsiltu konklużjonijiet definittivi, iżda abbażi tar-riżultati ta' studji fit-tul u tal-esperjenza, ma gietx ikkonfermata rabta bejn il-kura bl-ingwent Protopic u l-iżvilupp ta' tumuri malinni.
- Evita li tesponi l-ġilda għall-perjodi twal fid-dawl tax-xemx jew dawl tax-xemx artifiċjali bħal sodod tal-ikkunza. Jekk inti tqatta ħin barra wara l-applikazzjoni Protopic, uża sunscreen u ilbes ilbies laxx li jipproteġi l-ġilda mix-xemx. Barra minn hekk, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar metodi adattati oħra ta' protezzjoni mix-xemx. Jekk inti preskritt terapija tad-dawl, għarraf lit-tabib tiegħek li qed tuża Protopic għax mhux rakkomandat li tuża Protopic u terapija tad-dawl fl-istess ħin.
- Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tuża Protopic darbtejn fil-ġimgħa biex iżomm id-dermatite atopika tiegħek kklerjati, il-kundizzjoni tiegħek għandha tiġi riveduta mit-tabib tiegħek mill-inqas kull 12-il xahar, anki jekk tibqa' taħt kontroll. Fit-tfal, trattament ta' manteniment għandhom jiġu sospiżi wara 12-il xahar, biex tevalwa jekk il-ħtieġa għal trattament kontinwu għadu jeżisti.
- Huwa rakkomandat li l-ingwent Protopic jintuża bil-qawwa l-iktar baxxa possibli u fl-iktar frekwenza baxxa għall-iqsar perjodu ta' żmien possibli neċessarju. Din id-deċiżjoni għandha tkun ibbażata skont l-evalwazzjoni li ssir mit-tabib ta' kif l-ekżema tirreagixxi għall-ingwent Protopic.

Tfal

- Protopic ingwent **mhuwiex approvat għal tfal li għandhom inqas minn sentejn**. Għalhekk m'għandux jintuża fi tfal ta' din l-età. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- L-effett tal-kura bi Protopic fuq is-sistema immuni tat-tfal li tkun għadha qed tiżviluppa, speċjalment tfal żgħar, ma gietx stabbilita.

Mediċini oħra, kosmetiċi u Protopic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Mal-kura ta' Protopic tista' tuża xi dlik rinfreskanti jew lozzjonijiet iżda dawn il-prodotti ma għandhomx jintużaw qabel ma jgħaddu saġhtejn minn meta tkun użajt Protopic.

Ma sarx studju dwar l-użu ta' Protopic flimkien ma' preparazzjonijiet oħra għal fuq il-ġilda jew waqt li jittieħdu l-kortikosteroidi (eż. cortisone) mill-ħalq jew mediċini li jistgħu jolqtu s-sistema immunitarja.

Protopic mal-alkohol

Meta tixrob alkohol waqt li tkun qed tuża Protopic il-ġilda jew il-wiċċ jistgħu jihmaru u jishnu.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Protopic fih butylhydroxytoluene (E321)

Protopic fih butylhydroxytoluene (E321), li jista' jikkawża reazzjonijiet lokali fil-ġilda (eż. dermatite tal-kuntatt), jew irritazzjoni fl-għajnejn jew fil-membrani mukużi.

3. Kif għandek tuża Protopic

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Idlek Protopic bħala saff irqiq fuq iż-żoni affettwati tal-ġilda tiegħek.
- Protopic jista' jintuża fuq il-biċċa l-kbira tal-partijiet tal-ġisem, li jinkludu l-wieċ u l-għonq u fit-tikmix tal-ġilda fil-minkeb u l-irkoppa.
- Evita li tuża l-ingwent ġo mniehrek, halqek jew għajnejk. Jekk l-ingwent jidhol f'xi waħda minn dawn iż-żoni, għandu jintmesaħ bir-reqqa u/jew jitlaħlaħ bl-ilma.
- Tgħattix il-ġilda li tkun qed tiġi kkurata b'xi faxxa jew materjal ieħor.
- Aħsel idejk wara li tidlek Protopic, hlief jekk idejk ukoll ikunu qed jiġu ttrattati.
- Qabel ma tidlek Protopic wara banju jew doċċa, aċċerta ruħek li l-ġilda tiegħek tkun kompletament xotta.

Tfal (sentejn u akbar)

Idlek Protopic 0.03% ingwent darbtejn kuljum għal tliet ġimgħat, darba filgħodu u darba filgħaxija. Wara dan iż-żmien imbagħad darba kuljum fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm il-ħmura ittaffi.

Adulti (minn 16-il sena 'l fuq)

Għall-adulti (minn 16-il sena 'l fuq) Protopic hu disponibbli f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent). It-tabib tiegħek jiddeċidi liema aħjar għalik.

It-trattament tibda s-soltu b'Protopic 0.1% ingwent darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, sakemm il-ħmura ittaffi. It-tabib tiegħek jiddeċidi fuq il-frekwenza tal-użu skont kif ittaffi il-ħmura tal-ġilda jew jista' jintuża Protopic ingwent ta' 0.03%.

Uża t-trattament fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm ittaffi l-ħmura. Is-soltu l-ġilda ssir aħjar f'perjodu ta' ġimgħa. Jekk wara hmistax ma jkunx hemm tibdil għall-aħjar, kellek lit-tabib biex jara hemmx bżonn ta' trattament oħra.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tuża ingwent Protopic darbtejn fil-ġimgħa ladarba d-dermatite atopika tiegħek tkun għebet jew kważi għebet (Protopic 0.03% għat-tfal u Protopic 0.1% għall-adulti). L-ingwent Protopic għandu jiġi applikat darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa (eż. it-Tnejn u l-Ħamis) fuq partijiet ta' ġismek li huma affettwati b'mod komuni minn dermatite atopika. Għandu jkun hemm 2 – 3 ijiem bejn l-applikazzjonijiet, mingħajr kura bi Protopic. Jekk is-sintomi jerggħu jfegġu, għandek tuża Protopic darbtejn kuljum kif deskritt fuq u għandek tagħmel appuntament mat-tabib tiegħek biex jirrevedi l-kura tiegħek.

Jekk forsi b'aċċident tibla ftit ingwent

Jekk tibla xi ftit ingwent b'aċċident, kellek malajr lit-tabib jew l-ispizjar. Tipprovax tirremetti.

Jekk tinsa tuża Protopic

Jekk tinsa tuża Protopic fil-ħin li jmissek, użah kif tiftakar u kompli bħas-soltu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- sensazzjoni ta' hruq u ħakk

Dawn is-sintomi normalment ikun minn hġief sa moderati u ġeneralment jgħibu fi żmien ġimgħa minn meta jintuża Protopic.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- ħmura
- sensazzjoni ta' sħana
- uġiġħ
- zieda fis-sensittività tal-ġilda (speċjalment għas-sħana u l-ksieħ)
- tnemnim tal-ġilda
- raxx
- infezzjoni lokali tal-ġilda irrispettivament mill-kawża speċifika li tinkludi iżda mhux limitata għal: follikuli tax-xagħar infjammati jew infettati, infezzjonijiet b'herpes virali (eż. ponot minħabba d-deni, infezzjonijiet ġeneralizzati b'herpes simplex)
- fwawar tal-wiċċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara li tixrob l-alkoħol huma wkoll komuni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw inqas minn 1 minn kull 100 persuna):

- akne

Wara l-kura darbtejn fil-ġimgħa, ġew irrappurtati infezzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni fit-tfal u f'persuni adulti. Impetigo, infezzjoni superficjali batterjali tal-ġilda li normalment tipproduċi infafet jew feriti fuq il-ġilda, kienet irrappurtata fit-tfal.

Rosaċea (ħmura tal-wiċċ), dermatite qisha rosaċea, lentigo (preżenza ta dbabar ċatti u kanella fuq il-ġilda), edema fis-sit minn fejn jingħata u infezzjonijiet tal-Herpes fl-għajnejn ġew irrappurtati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Protopic

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tubu u ta' fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Protopic

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus monohydrate. Gramma waħda ta' Protopic 0.03% ingwent fiha 0.3 mg tacrolimus (bħala tacrolimus monohydrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin, butylhydroxytoluene (E321) u all-*rac*- α -tocopherol.

Kif jidher Protopic u l-kontenut tal-pakkett

Protopic hu ingwent abjad ikaṅgi fl-isfar li jiġi f'tubi ta' 10, 30 jew 60 grammi ta' ingwent. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq. Protopic hu disponibbli f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Id-Danimarka

Manifattur

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
L-Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Protopic 0.1% ingwent tacrolimus monohydrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Protopic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Protopic
3. Kif għandek tuża Protopic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Protopic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Protopic u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Protopic, tacrolimus monohydrate, huwa agent immuno-modulatorju.

L-ingwent Protopic 0.1% jintuża biex jikkura dermatite atopika moderata sa severa (ekżema) fil-kbar li ma jkunux adegwatament responsivi għal jew intolleranti mill-kuri konvenzjonali bħala ma huma il-kortikosteroidi topikali.

La darba dermatite atopika moderata għal severa tkun għebet jew tkun kważi għebet wara kura ta' mhux aktar minn 6 ġimgħat ta' hmura tal-ġilda, u jekk qiegħed tesperjenza hmura tal-ġilda frekwenti (jiġifieri 4 jew aktar fis-sena), jista' jkun possibbli li timpedixxi milli l-hmura tal-ġilda tirritorna jew inkella tista' ttawwal iż-żmien li tkun hieles minn hmura tal-ġilda billi tuża ingwent Protopic 0.1% darbtejn fil-ġimgħa.

Fid-dermatite atopika, reazzjoni żejda tas-sistema immunitarja tal-ġilda tohloq infjammazzjoni tal-ġilda (ħakk, hmura, nixfa). Protopic jibdel ir-rispons immunitarju anormali u jserraħ l-infjammazzjoni tal-ġilda kif ukoll il-ħakk.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Protopic

Tużax Protopic

- jekk inti allergiku għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew tal-antibijotiċi macrolide (eż. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Protopic:

- Jekk għandek **insuffiċjenza tal-fwied**.
- Jekk għandek kwalunkwe **tumuri malinni tal-ġilda** jew jekk għandek **sistema immuni dgħajfa** (immuno-kompromessa) tkun xi tkun il-kawża.
- Jekk għandek **marda ereditarja fil-funzjoni protettiva tal-ġilda** bħas-sindrome ta' Netherton, iktijożi lamellari (formazzjoni estensiva ta' qoxra fil-ġilda minħabba thaxxin tas-saff ta' barra tal-ġilda), jew jekk tbatu kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda bħal **pijoderma gangrenosum**,

jew jekk tbat minn **eritroderma ġeneralizzata** (hmura infjammatorja u l-ġilda kollha titqaxxar).

- Jekk għandek Graft Versus Host Disease tal-ġilda (reazzjoni immunitarja tal-ġilda li hija kumplikazzjoni komuni f'pazjenti li għamlu trapjant tal-mudullun.
- Jekk għandek **għoqiedi limfatiċi minfuħin** fil-bidu tal-kura. Jekk l-għoqiedi limfatiċi tiegħek jintefhu matul il-kura bi Protopic, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek **leżjonijiet infettati**. Tidlikx l-ingwent fuq leżjonijiet infettati.
- Jekk tinnota kwalunkwe **bidla fid-dehra tal-ġilda tiegħek**, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
- Ma jistgħux jinsiltu konkluzjonijiet definittivi, iżda abbażi tar-riżultati ta' studji fit-tul u tal-esperjenza, ma gietx ikkonfermata rabta bejn il-kura bl-ingwent Protopic u l-iżvilupp ta' tumuri malinni.
- Evita li tesponi l-ġilda għall-perjodi twal fid-dawl tax-xemx jew dawl tax-xemx artifiċjali bħal sodod tal-ikkunza. Jekk inti tqatta hin barra wara l-applikazzjoni Protopic, uża sunscreen u ilbes ilbies laxx li jipproteġi l-ġilda mix-xemx. Barra minn hekk, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar metodi adattati oħra ta' protezzjoni mix-xemx. Jekk inti preskritt terapija tad-dawl, għarraf lit-tabib tiegħek li qed tuża Protopic għax mhux rakkomandat li tuża Protopic u terapija tad-dawl fl-istess hin.
- Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tuża Protopic darbtejn fil-ġimgħa biex iżomm id-dermatite atopika tiegħek kklerjati, il-kundizzjoni tiegħek għandha tiġi riveduta mit-tabib tiegħek mill-inqas kull 12-il xahar, anki jekk tibqa' taħt kontroll. Fit-tfal, trattament ta' manteniment għandhom jiġu sospiżi wara 12-il xahar, biex tevalwa jekk il-htieġa għal trattament kontinwu għadu jeżisti.
- Huwa rakkomandat li l-ingwent Protopic jintuża bil-qawwa l-iktar baxxa possibli u fl-iktar frekwenza baxxa għall-iqsar perjodu ta' żmien possibli neċessarju. Din id-deċizzjoni għandha tkun ibbażata skont l-evalwazzjoni li ssir mit-tabib ta' kif l-ekżema tirreagixxi għall-ingwent Protopic.

Tfal

- Protopic ingwent 0.1% **mhuwiex approvat għal tfal li għandhom inqas minn 16-il sena**. Għalhekk m'għandux jintuża fi tfal ta' din l-età. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- L-effett tal-kura bi Protopic fuq is-sistema immuni tat-tfal li tkun għadha qed tiżviluppa, speċjalment tfal żgħar, ma gietx stabbilita.

Mediċini oħra, kosmetiċi u Protopic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Mal-kura ta' Protopic tista' tuża xi dlik rinfreskanti jew lozzjonijiet iżda dawn il-prodotti ma għandhomx jintużaw qabel ma jgħaddu sagħtejn minn meta tkun użajt Protopic.

Ma sarx studju dwar l-użu ta' Protopic flimkien ma' preparazzjonijiet oħra għal fuq il-ġilda jew waqt li jittieħdu l-kortikosteroidi (eż. cortisone) mill-ħalq jew mediċini li jistgħu jolqtu s-sistema immunitarja.

Protopic mal-alkohol

Meta tixrob alkohol waqt li tkun qed tuża Protopic il-ġilda jew il-wieċ jistgħu jiħmaru u jishnu.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Protopic fih butylhydroxytoluene (E321)

Protopic fih butylhydroxytoluene (E321), li jista' jikkawża reazzjonijiet lokali fil-ġilda (eż. dermatite tal-kuntatt), jew irritazzjoni fl-għajnejn jew fil-membrani mukużi.

3. Kif għandek tuża Protopic

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Idlek Protopic bħala saff irqiq fuq iż-żoni affettwati tal-ġilda tiegħek.
- Protopic jista' jintuża fuq il-biċċa l-kbira tal-partijiet tal-ġisem, li jinkludu l-wiċċ u l-għonq u fit-tikmix tal-ġilda fil-minkeb u l-irkoppa.
- Evita li tuża l-ingwent ġo mniefrek, halqek jew għajnejk. Jekk l-ingwent jidhol f'xi waħda minn dawn iż-żoni, għandu jintmesaħ bir-reqqa u/jew jitlaħlaħ bl-ilma.
- Tgħattix il-ġilda li tkun qed tiġi kkurata b'xi faxxa jew materjal ieħor.
- Aħsel idejk wara li tidlek Protopic, hlief jekk idejk ukoll ikunu qed jiġu ttrattati.
- Qabel ma tidlek Protopic wara banju jew doċċa, aċċerta ruħek li l-ġilda tiegħek tkun kompletament xotta.

Adulti (minn 16-il sena 'l fuq)

Għall-adulti (minn 16-il sena 'l fuq) Protopic hu disponibbli f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent). It-tabib tiegħek jiddeċidi liema aħjar għalik.

It-trattament tibda s-soltu b'Protopic 0.1% ingwent darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, sakemm il-ħmura ittaffi. It-tabib tiegħek jiddeċidi fuq il-frekwenza tal-użu skont kif ittaffi il-ħmura tal-ġilda jew jista' jintuża Protopic ingwent ta' 0.03%.

Uża t-trattament fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm ittaffi l-ħmura. Is-soltu l-ġilda ssir aħjar f'perjodu ta' ġimgħa. Jekk wara ħmistax ma jkunx hemm tibdil għall-aħjar, kellem lit-tabib biex jara hemmx b'żonn ta' trattament oħra.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tuża ingwent Protopic 0.1% darbtejn fil-ġimgħa ladarba d-dermatite atopika tiegħek tkun għebet jew kwazi għebet. L-ingwent Protopic 0.1% għandu jiġi applikat darba kuljum darbtejn fil-ġimgħa (eż. it-Tnejn u l-Ħamis) fuq partijiet ta' ġismek li huma affettwati b'mod komuni minn dermatite atopka. Għandu jkun hemm 2 – 3 ijiem bejn l-applikazzjonijiet, mingħajr kura bi Protopic.

Jekk is-sintomi jerġgħu jfegġu, għandek tuża Protopic darbtejn kuljum kif deskritt fuq u għandek tagħmel appuntament mat-tabib tiegħek biex jirrevedi l-kura tiegħek.

Jekk forsi b'aċċident tibra ftit ingwent

Jekk tibra xi ftit ingwent b'aċċident, kellem malajr lit-tabib jew l-ispizjar. Tipprovax tirremetti.

Jekk tinsa tuża Protopic

Jekk tinsa tuża Protopic fil-ħin li jmisssek, użah kif tiftakar u kompli bħas-soltu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- sensazzjoni ta' hruq u ħakk

Dawn is-sintomi normalment ikun minn ħfief sa moderati u ġeneralment jgħibu fi żmien ġimgħa minn meta jintuża Protopic.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- ħmura
- sensazzjoni ta' sħana

- uġiġh
- zieda fis-sensittività tal-ġilda (speċjalment għas-sħana u l-ksieħ)
- tneħħim tal-ġilda
- raxx
- infezzjoni lokali tal-ġilda irrISPettivament mill-kawża speċifika li tinkludi iżda mhux limitata għal: follikuli tax-xaġħar infjammati jew infettati, infezzjonijiet b'herpes virali (eż. ponot minħabba d-deni, infezzjonijiet ġeneralizzati b'herpes simplex)
- fwawar tal-wiċċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara li tixrob l-alkoħol huma wkoll komuni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw inqas minn 1 minn kull 100 persuna):

- akne

Wara l-kura darbtejn fil-ġimgħa, ġew irrapportati infezzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni fit-tfal u f'persuni adulti.

Rosaċea (ħmura tal-wiċċ), dermatite qisha rosaċea, lentigo (preżenza ta dbabar ċatti u kanella fuq il-ġilda), edema fis-sit minn fejn jingħata u infezzjonijiet tal-Herpes fl-ġħajnejn ġew irrapportati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Protopic

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tubu u ta' fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Protopic

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus monohydrate. Gramma waħda ta' Protopic 0.1% ingwent fiha 1.0 mg tacrolimus (bħala tacrolimus monohydrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin, butylhydroxytoluene (E321) u all-*rac*- α -tocopherol.

Kif jidher Protopic u l-kontenut tal-pakkett

Protopic hu ingwent abjad ikaŋgi fl-isfar li jiġi f'tubi ta' 10, 30 jew 60 grammi ta' ingwent. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq. Protopic hu disponibbli f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopic 0.03% u Protopic 0.1% ingwent).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup

Id-Danimarka

Manifattur

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
L-Irlanda

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel:+45 44 94 58 88

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh./Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Anness IV

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tacrolimus (formulazzjonijiet topiċi), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' assorbiment sistemiku sinifikanti meta użat off-label biex jikkura pijoderma gangrenosum minn każijiet fil-letteratura, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom tacrolimus topiku għandha tiġi emendata biex tiżdied pijoderma gangrenosum mal-lista ta' kundizzjonijiet imsemmija fl-SmPC li għalihom l-ingwent tacrolimus mhux rakkomandat.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet generali tal-PRAC u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tacrolimus (formulazzjonijiet topiċi) is- CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom tacrolimus (formulazzjonijiet topiċi) mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jinbidlu.