

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Protopy 0.03% ingwent

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 g ta' Protopy 0.03% ingwent fih 0.3 mg ta' Tacrolimus bhala tacrolimus monohydrate (0.03%).

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ingwent

Ingwent abjad jaghti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-kura ta' dermatite atopika moderata jew severa fl-adulti li ma jkunux adegwament responsivi ghal jew intolleranti ghal terapiji konvenzjonali bhalma huma l-kortikosteroidi topikali. Kura moderata ghal severa ta' dermatite atopika fit tfal (minn sentejn 'il fuq) li ma kellhomx respons adegwat ghal kura konvenzjonali bhalma huma l-kortikosteroidi topikali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Kura bi Protopy ghandu jinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fid-dijanjsi u l-kura tad-dermatite atopika.

Il-kura ma tridx tkun kontinwa iżda intermittenti.

Protopy forma ta' ingwent jiġi mdollek hafif fuq il-parti tal-ġilda affettwata. Protopy forma ta' ingwent jista' jiġi uzat f' kull parti tal-ġisem, inkluzi l-wieċ, l-ghonq, u partijiet fejn il-ġilda tintlewa, minbarra membrani mukuzi. Protopy forma ta' ingwent m' ghandux jintuza taht faxxex (ara sezzjoni 4.4).

Kull parti tal-ġilda affettwata ghandha tiġi trattata bi Protopy sakemm il-marda tfieq, imbagħad it-trattament ghandha tiġi mwaqqfa. Il-parti tal-ġilda affettwata ghandha tmur għall-ahjar fi żmien ġimgha wara l-bidu tat-trattament. Jekk wara hmistax il-ġurnata ma jkunx hemm progress, wiehed ghandu jahseb f' terapiji oħra. Protopy jista' jintuza għal żmien qasir jew ukoll għal żmien sakemm ikun hemm twaqqif għal xi perijodu żgħir. Malli jidher li ser jerġghu jibdew is-sintomi (*flares*) tas-sintomi tal-marda, il-kura trid terġa' tibda.

Protopy mhux rakkomandat għat-tfal taht l-età ta' sentejn qabel ma jkun hemm aktar informazzjoni dwaru.

Użu f' tfal (ta' sentejn u akbar)

Il-kura trid tinbeda darbtejn kuljum għal mhux aktar minn tliet ġimghat. Wara ma hemmx għalfejn tibqa' tinghata daqshekk spiss u tista' titnaqqas għal darba kuljum sakemm il-lezzjoni tkun telqet sewwa (ara sezzjoni 4.4).

Użu f' persuni kbar (16 il-sena 'l fuq)

Protopy jiġi bhala ingwent fil-qawwa ta' Protopy 0.03% u ta' Protopy 0.1%. It-trattament tinbeda bi Protopy 0.1% darbtejn kuljum sakemm il-ferita tfiq. Jekk is-sintomi jergħu jiġu, wiehed jergħa jibda trattament b'Protopy 0.1% darbtejn kuljum. Wiehed għandu jipprova inaqas il-frekwenza ta' l-użu, jew juża Protopy 0.03%, jekk il-kondizzjoni klinika tippermetti.

Użu fl-anzjani (65 sena u akbar)

Għad m'hemmx studji speċifiċi f'pazjenti anzjani. Pero l-esperjenza klinika li għandna ma' dawn il-pazjenti ma turix bżonn li d-doża għandha titbiddel.

L-istudji kliniċi dwar l-effikaċja li saru ġew mwaqqfa f' salt u għalhekk m'hemmx informazzjoni jekk ir-rata ta' rikorrenza tkunx anqas jekk it-trattament titwaqqaf bil-mod il-mod.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal macrolides, għal tacrolimus jew għal xi sustanzi oħrajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Protopy ma għandhiex tintuża fuq pazjenti li jkollhom immunodeficijenzi kongenitali jew li jkunu haduhom jew f'pazjenti li jkunu għaddejjin b'kura li tista' tikkaġuna l-immunosuppressjoni.

L-effett tat-trattament bi Protopy ingwent fuq is-sistema immunitarja fit-tfal, speċjalment f' tfal żgħar, għadu ma ġiex stabil, u għalhekk wiehed għandu jahseb f' dan il-fatt f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.1).

Waqt l-użu ta' Protopy ingwent wiehed għandu jevita li joqgħod espost għax-xemx u raġġi ultravjoletti (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 lil-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 Protopy ma għandux jintuża fuq leżjonijiet meqjusa bhala potenzjalment malinji jew pre-malinji.

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

Is-sigurtà u l-effiċjenza ta' Protopy ingwent għadhom ma ġewx eżaminati fit-trattament tad-dermatite atopika klinikament infettata. Qabel ma tibda trattament bi Protopy ingwent, wiehed għandu jara li infezzjoni tal-ġilda fil-partijiet rilevanti tiġi mfejqqa qabel. Pazjenti b' dermatite atopika jista' jkollom ukoll infezzjoni superficjali tal-ġilda. Waqt it-trattament bi Protopy ir-riskju ta' infezzjoni bil-herpes (dermatite sempliċi tal-herpes [eczema herpeticum], herpes simplex [ħżiża], eruzzjoni varicelliforma ta' Kaposi). Fil-kaz ta' infezzjonijiet bħal dawn wiehed għandu jqies ir-riskji u l-ġid ta' trattament bi Protopy.

Il-potenzjal għall-immunosuppressjoni lokali (li aktarx tohloq infezzjonijiet jew ġilda malinja) ma nafux x' inhu meta jgħaddi hafna żmien (ngħidu aħna wara perijodu ta' snin) (ara sezzjoni 5.1).

Protopy fih is-sustanza attiva tacrolimus, inibitur kalcinewriniku. F'pazjenti bi trapjant, l-esponiment sistemiku fit-tul għall-immunosuppressjoni intensa wara għoti sistemika ta' inibituri kalcinewrinici ġiet assoċjata ma' zieda fir-riskju li jizviluppaw limfomi u malinjatijiet fil-ġilda. F'pazjenti li jużaw l-ingwent tacrolimus, kien hemm rapportati każi ta' malinjatijiet, inklużi l-limfoma fil-ġilda u tipi oħra ta' limfoma, kif ukoll kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Ma nstabx li dawk il-pazjenti b' dermatite atopika kkurati bi Protopy kellhom livelli sistemici sinifikanti ta' tacrolimus.

Każijiet mhux komuni (0.8%) ta' limfadenopatija kienu rapurtati fi provi kliniċi. Il-biċċa 'l kbira kellhom x' jaqsmu ma' infezzjonijiet (tal-ġilda, ta' l-apparat respiratorju, u tas-snin) u tfejjqu b' trattament antibijotika xierqa. Pazjenti, li kellhom trapjant ta' xi organu u għalhekk jieħdu mediċini

immunosuppressivi (per eżempju injezzjoni ta' tacrolimus), għandhom ċans akbar li jiżviluppaw limfoma; Għalhekk pazjenti li qed jieħdu Protopy u tiżviluppallhom limfadenopatija għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni biex jiġi aċċertat li l-limadenopatija tfieq. Il-limfadenopatija li jkun hemm fil-bidu tal-kura għandha tkun investigata u tibqa' ċċekkjata regolament. Fil-każ li l-limfadenopatija ma tfieq, 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 Protopy.

Għandha tingħata attenzjoni biex ma jsehħx kuntatt ma' l-għajnejn jew ma' membrani mukużi. Jekk aċċidentalment l-ingwent jiġi fuq dawn il-partijiet, wiehed għandu jimsah l-ingwent u jlahlah il-parti bl-ilma.

L-użu ta' Protopy taħt faxxex għadu ma ġiex studjat f'pazjenti. L-użu ta' faxxex mhux rakkomandat. Kif jagħmlu wara l-użu ta' ingwenti u kremi mediċinali oħrajn, il-pazjenti għandhom jaħslu jdejhom jekk ma jkunux iridu jitrattawhom apposta.

Hafna 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).

L-użu ta' Protopy mhux rakkomandat f' pazjenti li jsofru minn difetti ġenetiċi li jaffettwaw l-ilqugh tal-ġilda bħal Netherton's syndrome minhabba il-periklu li tacrolimus jidhol b' dawwa akbar fid-demm. Is-sigurtà ta' l-użu ta' Protopy f' pazjenti b'*erythroderma* ġeneralizzata għadha mhifex stabilita.

Wiehed irid joqgħod attent hafna meta juża Protopy fuq pazjenti li jkollhom firxa kbira ta' ġilda involuta għal perijodu ta' żmien fit-tul, speċjalment fit-tfal (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

Tacrolimus ma jiġiex metabolizzat fil-ġilda umana, u għalhekk m'hemmx periklu ta' interazzjoni fil-livell tal-ġilda li jista' jaffettwa l-metabolizmu 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 tiġiex affettwata minn sustanzi kontra CYP3A4. Izda wiehed ma jistgħax jeskludi l-possibiltà 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 mifruħ hafna u/jew f' pazjenti bil-marda eritrodermika.

Il-possibiltà ta' interazzjoni bejn Protopy ingwent u t-tilqim għadha mhifex studjata. Minhabba li t-tilqima tista' ma tirnexxix, it-tilqima għandha ssir qabel tibda t-trattament bi Protopy, jew inkella f' perijodu meta t-trattament bi Protopy tkun imwaqqfa u jkun hemm intervall ta' 14-il ġurnata bejn Protopy u t-tilqima. Fil-każ ta' tilqima bil-mikrobi newtralizzati (attenuated) hajjin, dan l-spazju għandu jkun estiż għal 28 jum jew inkella wiehed għandu juża tipi ta' tilqim oħrajn.

4.6 Tqala u Treddigh

Ma hemmx taġhrif biżżejjed dwar l-użu ta' l-ingwent tacrolimus fuq nisa tqal. L-istudji fuq l-animalli wrew tossiċità riproduttiva wara li ngħata sistemikament (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għal bniedem mhux magħruf.

Protopy ingwent m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx verament meħtieġ.

Tagħrif minn pazjenti juri li tacrolimus jinsab fil-ħalib tas-sider meta jingħata permezz ta' injezzjoni. Għalkemm taġhrif kliniku juri li l-koncentrazzjoni ta' tacrolimus fid-demm tkun baxxa wara li

tacrolimus jintuża bhala ingwent fuq il-ġilda, mhux rakkomandat li Protopy ingwent jintuża f' pazjenti nisa li jkunu għadhom jreddu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dawn l-effetti għadhom ma ġewx studjati. L-ingwent Protopy jista' jintuża topikament u aktarx li ma jkollu ebda 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 hakk kienu komuni hafna, b' intensità hafifa għal moderata, u ġeneralment kienu jfieuqu fi żmien ġimgħa wara li kienet bdiet it-trattament. Eritema kienet reazzjoni ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda komuni wkoll. Hafna drabi sehew ukoll sensazzjoni ta' shana, uġigh, *paraesthesia* (wiehed ma jkunx iħoss) u raxx fil-partijiet fejn ġie applikat l-ingwent. Ta' spiss kien hemm ukoll intolleranza lejn ix-xorb alkoholiku (hmura tal-wiċċ jew hruq tal-ġilda wara xarba alkoholika). Il-pazjenti jista' jkollhom ukoll riskju akbar ta' follikulite, akne jew infezzjonijiet virali bil-herpes.

Reazzjonijiet avversi li deheru li kellhom x' jaqsmu mat-trattament huma elenkati hawn taht, skond il-klassi ta' l-organu tas-sistema. Il-frekwenzi huma innutati bhala komuni hafna ($> 1/10$), komuni ($> 1/100$, $< 1/10$) u mhux komuni ($> 1/1,000$, $< 1/100$). Ma kull grupp ta' ċerta frekwenza, jiffaċċaw effetti mhux mixtieqa iżda jonqsu fis-serjetà.

Mard ġenerali u kundizzjonijiet fil-parti ta' mnejn jittiehed

Komuni hafna: Hruq mnejn jittiehed, hakk mnejn jittiehed,
Komuni Shana mnejn jittiehed, hmura mnejn jittiehed, uġigh mnejn jittiehed, irritazzjoni mnejn jittiehed, *paraesthesia* mnejn jittiehed, raxx mnejn jittiehed.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni Infezzjonijiet bil-herpes (dermatite b'herpes simplex [eczema herpeticum], herpes simplex [hżiza], eruzzjoni varicelliforma ta' Kaposi)

Mard tal-ġilda u tessuti tahta

Komuni Follikulite, hakk
Mhux komuni Akne

Mard tas-sistema nervuża

Komuni *Paraesthesia* jew *dysaesthesia* (*hyperaesthesia*, sensazzjoni ta' hruq)

Mard marbut mal-metaboliżmu u nutrizzjoni

Komuni Intolleranza għall-alkohol (hmura tal-wiċċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara xorb alkoholiku)

Kien hemm dawn ir-reazzjonijiet avversi matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq:
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda: Rosaċeja

Wara t-tqeghid fuq is-suq: f'pazjenti li kienu qed jużaw l-ingwent tacrolimus kien hemm każijiet ta' xi malinjatijiet fil-ġilda u tipi ohra ta' limfoma, kif ukoll kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali tal-ġilda, kodiċi ATC: D11AX14

Il-mod ta' l-azzjoni u l-effetti farmakodinamiċi

Il-mod ta' l-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 atopica għadha mhiex magħrufa.

Minhabba li tacrolimus jintrabat ma' *immunophilin* speċifiku taċ-ċellula (FKBP12), tacrolimus jinibixxi għewwa T-cells 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-hruġ 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-hxuna tal-ġilda u ma kkaġunax li l-ġilda toghlob.

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 ta' l-istimulazzjoni qawwiya tagħhom fuq ċelluli tat-tip T. Tacrolimus ingwent ma jaffettwax is-sintezi tal-kollaġen fil-bniedem.

Riżultati ta' studji kliniċi fuq pazjenti

L-effiċjenza u s-sigurtà ta' Protopy ġew studjati f' aktar minn 13,500 pazjent wara trattament bi Protopy ingwent fil Fasi I sa Fasi III ta' l-esperiment kliniku. Hawn ser jinghata t-taghrif miġbur minn erba' provi kliniċi maġġuri.

Fi prova li ha sitt xhur, li sar f' aktar minn ċentru wiehed u li kien tat-tip "double blind randomised" 0.1% Protopy ingwent inghata darbtejn kuljum lil pazjenti kbar li kienu jsofru b' dermatite atopika ta' qawwa moderata għal qalila. It-trattament bi Protopy ġiet paragonata ma' trattament b' corticosteroid applikat b' mod topiku (0.1% hydrocortisone butyrate fuq is-sider, fuq iż-zaqq, fuq l-idejn, fuq ir-riglejn u fuq is-saqajn, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-ghonq). L-ewwel punt ta' l-evalwazzjoni kienet ir-rispons kliniku wara tlett xhur, definita bħala il-proporz tal-pazjenti li għaddew għall-aħjar b' mill-anqas 60% skond l-mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) bejn il-bidu ta' l-esperiment u kif skadew 3 xhur. Ir-rata ta' rispons positivi fil-grupp li ngħata 0.1% Tacrolimus (71.6%) kienet aktar għolja minn dik tal-grupp li ngħata corticosteroid 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 Effiċjenza wara 3 xhur

	Regimen ta' Corticosteroid applikat b' mod topiku§ (N=485)	Tacrolimus 0.1% (N=487)
Pazjenti li għaddew għal aħjar mill-anqas $\geq 60\%$ skond mEASI (l-ewwel punt wara 3 xhur)§§	50.8%	71.6%
Pazjenti li għaddew għal aħjar $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	28.5%	47.7%

§ Corticosteroid applikat b' mod topiku = 0.1% hydrocortisone butyrate fuq is-sider, fuq iż-zaqq, fuq l-idejn, fuq ir-riglejn u fuq is-saqajn, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-ghonq

§§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-frekwenza u l-kwalità tal-bieċa 'l kbira ta' l-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), tingiz tal-ġilda, hyperaesthesia, akne u dermatite tal-fungus sehew

aktar sikwit fil-grupp b' trattament b' tacrolimus. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-rizultati 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 ghal 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 ta' l-evalwazzjoni kienet l-erja taħt il-kurva (AUC = area under the curve) tal-mEASI bhala persentaġġ tal-valur bażi fuq it-tul tat-trattament. Ir-rizultati ta' din il-prova double blind u randomised, 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 Effiċenza fit-3 ġimgha

	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 (l-endpoint Primarju)§	64.0%	44.8%	39.8%
Titjib $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	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-hakk 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 randomised", li ġie magħmul f' aktar minn ċentru wiehed, kienet l-evalwazzjoni ta' l-effiċjenza 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' paragon ma' 1% ingwent tal-hydrocortisone acetate li ġie applikat darbtejn kuljum. It-trattament damet sa tliet ġimghat.

Tabella 3 Effiċjenza 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 (l-endpoint Primarju)§	47.2%	70.0%	78.7%
Titjib $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	13.6%	27.8%	36.7%

§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

L-endpoint primarju ġie definit bhala l-persentaġġ kif naqas il-mEASI mill-linja bażi sakemm spiċċat it-trattament. Deher titjib statistikament sinifikanti b' 0.03% tacrolimus ingwent, li nġhata darba u darbtejn kuljum, imqabbel ma' l-ingwent ta' hydrocortisone acetate mogħti darbtejn kuljum ($p < 0.001$ għat-tnejn). It-trattament darbtejn kuljum b' 0.03% tacrolimus ingwent kienet aktar effettiva milli-applikazzjoni ta' darba kuljum (Tabella 3). Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda fil-parti ta' l-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 ≥ 2 snin) irċevew trattament b' 0.1% tacrolimus ingwent, kontinwament jew b' intervalli, għal mhux aktar minn erba' snin, bl-iskop ta' studju tas-sigurtà open-label fuq żmien twil ta' trattament. 300 pazjent irċevew trattament mill-anqas 3 snin u 79 pazjent irċevew trattament għal 42 xahar. Meta wiehed ikkunsidra it-tibdil bażat fuq il-linja bażi tal-punteġġ

EASI u fuq l-erja 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-effiċenża tat-trattament tnaqqset waqt il-prova klinika. Il-frekwenza ta' effetti avversi kellha 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 ta' l-influenza (riħ, riħ komuni, influwenza, infezzjoni tan-naħa ta' fuq ta' l-apparat respiratorju eċċ.), ħakk u ħruq tal-ġilda. F' dan l-istudju twil ma dehrux effetti avversi godda fuq dawk li dehrux waqt studji aktar qosra jew fi studji oħra ta' qabel.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Informazzjoni klinika turi li l-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi hi baxxa hafna 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 jinstab ftit jew xejn tacrolimus fid-demmi wara applikazzjoni b' mod topiku, ta' darba jew iktar, ta' tacrolimus ingwent fuq il-ġilda.

Hafna mill-pazjenti li jbatu minn dermatite atopika (kbar u żgħar) kkurati b' applikazzjoni wahda jew ripetuta ta' ingwent tacrolimus (0.03 - 0.1%), kif ukoll trabi minn hames xhur ikkurati bl-ingwent tacrolimus (0.03%) kellhom konċentrazzjonijiet fid-demmi ta' < 1.0 ng/ml.

Konċentrazzjonijiet oghla minn 1.0 ng/ml sehew biss għal żmien qasir. Il-probabilità li tacrolimus jidhol fid-demmi 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 tfiq il-ġilda. Fi kbar u fi tfal b' medja ta' 50% tal-ġilda trattata, l-esponiment fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi (i.e. AUC) ta' tacrolimus minn Protopy hu madwar 30% inqas minn dak ta' mediċina immunosuppressiva li tinghata mill-halq lill-pazjenti li kellhom trapjant ta' kilwa jew fwied. Mhux magħruf kemm hi l-anqas konċentrazzjoni fid-demmi li biha jkun hemm effett ġenerali fis-sistema tal-ġisem.

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

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 wieħed ta' rilevanza klinika.

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

Metabolizmu

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

Eliminazzjoni

Meta tacrolimus jinghata permezz ta' injezzjoni fil-vina, hu juri rata ta' clearance baxxa. Il-clearance totali mill-ġisem hi bejn wieħed u iehor 2.25 l/h. Ir-rata tal-clearance ta' tacrolimus fid-demmi 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 siegħa fil-kbar u 65 siegħa fit-tfal.

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

Tossicità minn dozi ripetuti u tolleranza lokali

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

Meta tacrolimus inghata fit-tul fuq il-ġilda tal-firien, dawn kellhom sinjali ta' tossicità fis-sistema ġenerali b' tibdil fil-kliewi, pankreas, għajnejn u s-sistema nervuża. Dan it-tibdil sehħ minhabba l-

esponiment gholi fiċ-ċirkolazzjoni tal-firien li rriżultat mill-assorbiment gholi ta' tacrolimus minn għol-gilda. Fil-fniek ta' l-indja 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 sensitivi 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 effett hazin fuq il-ġeni.

Kanċeroġenicità

Studji sistemici kanċeroġeniċi fuq ġrieden (18 xahar) u firien (24 xahar) urew li tacrolimus m'għandux potenzjal kanċeroġenu.

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

Fi studju dwar il-fotokanċeroġenicità, tacrolimus ingwent u raġġi ta' l-UV ingħataw f'daqqa għal żmien twil hafna fuq ġrieden *albino* bla xagħar. Fl-animali li rċewew tacrolimus ingwent il-kanċer tal-gilda (squamous cell carcinoma) żviluppa iktar malajr b' mod statistikament sinifikanti u l-animali kellhom ukoll numru akbar ta' tumuri. Mhux ċar jekk l-effett ta' tacrolimus huwa l-effett lokali jew l-effett minhabba suppressjoni tas-sistema immunitarja. Ir-riskju għal bniedem ma jistax jithalla barra għal kollox għax il-potenzjal għal immunosuppressjoni lokali meta jintuza fit-tul l-ingwent tacrolimus għadu mhux magħruf.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Kien hemm effett hazin fuq l-embrijoni/feti ta' fniek u firien biss, meta d-doza ta' tacrolimus kienet tossika fl-animali li kienu tqal. Tnaqqis fil-funzjoni ta' l-isperma deheret f'firien ta' sess maskili b' dozi għolja mogħtija taht il-gilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

White soft paraffin
Liquid paraffin
Propylene carbonate
White beeswax
Hard paraffin

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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' low density polyethylene u li għandu kappa bajda b' kamin tal-propylene.

Daqsijiet tal-pakkett: 10 g, 30 g, u 60 g. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/001
EU/1/02/202/002
EU/1/02/202/005

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28/02/2002
Data ta' tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni: 20/11/2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Protopy 0.1% ingwent

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 g ta' Protopy 0.1% ingwent fih 1.0 mg ta' Tacrolimus bhala tacrolimus monohydrate (0.1%).

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ingwent

Ingwent abjad jaghti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-kura ta' dermatite atopika moderata jew severa fl-adulti li ma jkunux adegwatament responsivi ghal jew intolleranti ghal terapiji konvenzjonali bhalma huma l-kortikosteroidi topikali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Kura bi Protopy ghandu jinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fid-dijanjsi u l-kura tad-dermatite atopika.

Il-kura ma tridx tkun kontinwa iżda intermittenti.

Protopy forma ta' ingwent jiġi mdellek hafif fuq il-parti tal-ġilda affettwata. Protopy forma ta' ingwent jista' jiġi uzat f' kull parti tal-ġisem, inklużi l-wieċ, l-ghonq, u partijiet fejn il-ġilda tinklewa, minbarra membrani mukuzi. Protopy forma ta' ingwent m' ghandux jintuza taht faxxex (ara sezzjoni 4.4).

Kull parti tal-ġilda affettwata ghandha tiġi trattata bi Protopy sakemm il-marda tfieq, imbagħad it-trattament ghandha tiġi mwaqqfa. Il-parti tal-ġilda affettwata ghandha tmur għall-ahjar fi żmien ġimgha wara l-bidu tat-trattament. Jekk wara hmistax il-ġurnata ma jkunx hemm progress, wiehed ghandu jahseb f' terapiji oħra. Protopy jista' jintuza għal żmien qasir jew ukoll għal żmien sakemm ikun hemm twaqqif għal xi perijodu żgħir. Malli jidher li ser jergħu jibdew is-sintomi (*flares*) tas-sintomi tal-marda, il-kura trid terġa' tibda.

Protopy mhux rakkomandat għat-tfal taht l-età ta' sentejn qabel ma jkun hemm aktar informazzjoni dwaru.

Użu f' persuni kbar (16 il-sena 'l fuq)

Protopy jiġi bhala ingwent fil-qawwa ta' Protopy 0.03% u ta' Protopy 0.1%. It-trattament tinbeda bi Protopy 0.1% darbtejn kuljum sakemm il-ferita tfiq. Jekk is-sintomi jergħu jiġu, wiehed jerga' jibda trattament b'Protopy 0.1% darbtejn kuljum. Wiehed ghandu jipprova inaqas il-frekwenza ta' l-użu, jew juza Protopy 0.03%, jekk il-kondizzjoni klinika tippermetti.

Użu fl-anzjani (65 sena u akbar)

Ghad m' hemmx studji speċifiċi f' pazjenti anzjani. Pero l-esperjenza klinika li ghandna ma' dawn il-pazjenti ma turix b'zonn li d-doża ghandha titbiddel.

L-istudji kliniċi dwar l-effikaċja li saru ġew mwaqqfa f' salt u ghalhekk m'hemmx informazzjoni jekk ir-rata ta' rikorrenza tkunx anqas jekk it-trattament titwaqqaf bil-mod il-mod.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva ghal macrolides, ghal tacrolimus jew ghal xi sustanzi oħrajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Protopy ma ghandhiex tintuża fuq pazjenti li jkollhom immunodeficijenzi kongenitali jew li jkunu haduhom jew f' pazjenti li jkunu għaddejnin b'kura li tista' tikkaġuna l-immunosuppressjoni.

Waqt l-użu ta' Protopy ingwent wiehed għandu jevita li joqgħod espost għax-xemx u raġġi ultravjoletti (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 lil-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 Protopy ma għandux jintuża fuq leżjonijiet meqjusa bhala potenzjalment malinji jew pre-malinji.

Emoljenti ma jistgħux jintużaw fl-ewwel saġhtejn wara applikazzjoni ta' Protopy. L-użu ta' ingwenti oħrajn fl-istess hin ma' Protopy għadu ma ġiex smat. Għad m'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' Protopy ma' steroids sistemici jew ma' mediċini immunosuppressivi.

Is-sigurtà u l-effiċenja ta' Protopy ingwent għadhom ma ġewx eżaminati fit-trattament tad-dermatite atopika klinikament infettata. Qabel ma tibda trattament bi Protopy ingwent, wiehed għandu jara li infezzjoni tal-ġilda fil-partijiet rilevanti tiġi nafaqqa qabel. Pazjenti b' dermatite atopika jista' jkollhom ukoll infezzjoni superficjali tal-ġilda. Waqt it-trattament bi Protopy ir-riskju ta' infezzjoni bil-herpes (dermatite sempliċi tal-herpes [eczema herpeticum], herpes simplex [ħżiża], eruzzjoni varicelliforma ta' Kaposi). Fil-każ ta' infezzjonijiet bħal dawn wiehed għandu jqies ir-riskji u l-ġid ta' trattament bi Protopy.

Il-potenzjal għall-immunosuppressjoni lokali (li aktarx tohloq infezzjonijiet jew ġilda malinja) ma nafux x' inhu meta jgħaddi hafna żmien (ngħidu aħna wara perijodu ta' snin) (ara sezzjoni 5.1).

Protopy fih is-sustanza attiva tacrolimus, inibitur kalcinewriniku. F' pazjenti bi trapjant, l-esponiment sistemiku fit-tul għall-immunosuppressjoni intensa wara għoti sistemika ta' inibituri kalcinewrinici ġiet assoċjata ma' żieda fir-riskju li jiżviluppaw limfomi u malinjitajiet fil-ġilda. F' pazjenti li jużaw l-ingwent tacrolimus, kien hemm rapportati każi ta' malinjitajiet, inklużi l-limfoma fil-ġilda u tipi oħra ta' limfoma, kif ukoll kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Ma nstabx li dawk il-pazjenti b' dermatite atopika kkurati bi Protopy kellhom livelli sistemici sinifikanti ta' tacrolimus.

Każijiet mhux komuni (0.8%) ta' limfadenopatija kienu rapurtati fi provi kliniċi. Il-biċċa 'l kbira kellhom x' jaqsmu ma' infezzjonijiet (tal-ġilda, ta' l-apparat respiratorju, u tas-snin) u tfejjqu b' trattament antibijotika xierqa. Pazjenti, li kellhom trapjant ta' xi organu u għalhekk jieħdu mediċini immunosuppressivi (per eżempju injezzjoni ta' tacrolimus), għandhom ċans akbar li jiżviluppaw limfoma; Għalhekk pazjenti li qed jieħdu Protopy u tiżviluppallhom limfadenopatija għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni biex jiġi aċċertat li l-limfadenopatija tfieq. Il-limfadenopatija li jkun hemm fil-bidu tal-kura għandha tkun investigata u tibqa' ċċekkjata regolarment. Fil-każ li l-limfadenopatija ma tfieq, il-kawża tal-limfadenopatija għandha tkun mistħarġa. 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 Protopy.

Ghandha tinghata attenzjoni biex ma jsehxx kuntatt ma' l-ghajnejn jew ma' membrani mukuži. Jekk aċċidentalment l-ingwent jiġi fuq dawn il-partijiet, wiehed ghandu jimsah l-ingwent u jlahlah il-parti bl-ilma.

L-użu ta' Protopy taht faxxex ghadu ma ġiex studjat f'pazjenti. L-użu ta' faxxex mhux rakkomandat. Kif jagħmlu wara l-użu ta' ingwenti u kremi mediċinali oħrajn, il-pazjenti ghandhom jaħslu jdejhom jekk ma jkunux iridu jitrattawhom apposta.

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

L-użu ta' Protopy mhux rakkomandat f' pazjenti li jsofru minn difetti ġenetiċi li jaffettwaw l-ilqugh tal-ġilda bħal Netherton's syndrome minhabba il-periklu li tacrolimus jidhol b' qawwa akbar fid-demm. Is-sigurtà ta' l-użu ta' Protopy f' pazjenti b'*erythroderma* ġeneralizzata ghadha mhiex stabilita.

Wiehed irid joqgħod attent hafna meta juża Protopy fuq pazjenti li jkollhom firxa kbira ta' ġilda involuta għal perijodu ta' żmien fit-tul, speċjalment fit-tfal (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

Tacrolimus ma jiġiex 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 tiġiex affettwata minn sustanzi kontra CYP3A4. Izda wiehed ma jistgħax jeskludi l-possibiltà ta' interazzjoni u għalhekk hemm bżonn ta' attenzjoni fl-użu konkomitanti ta' sustanzi kontra CYP3A4 (erythromycin, itraconazole, ketoconazole u diltiazem) f' pazjenti li ghandhom mard tal-ġilda mifrux hafna u/jew f' pazjenti bil-marda eritrodermika.

Il-possibiltà ta' interazzjoni bejn Protopy ingwent u t-tilqim ghadha mhiex studjata. Minhabba li t-tilqima tista' ma tirnaxxix, it-tilqima ghandha ssir qabel tibda t-trattament bi Protopy, jew inkella f' perijodu meta t-trattament bi Protopy tkun imwaqqfa u jkun hemm intervall ta' 14-il ġurnata bejn Protopy u t-tilqima. Fil-każ ta' tilqima bil-mikrobi newtralizzati (attenuated) hajjin, dan l-spazju ghandu jkun estiż għal 28 jum jew inkella wiehed ghandu juża tipi ta' tilqim oħrajn.

4.6 Tqala u Treddigh

Ma hemmx tagħrif bizzejjed dwar l-użu ta' l-ingwent tacrolimus fuq nisa tqal. L-istudji fuq l-animali wrew tossiċità riproduttiva wara li ngħata sistemikament (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għal bniedem mhux magħruf.

Protopy ingwent m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx verament meħtieġ.

Tagħrif minn pazjenti juri li tacrolimus jinsab fil-halib tas-sider meta jingħata permezz ta' injezzjoni. Għalkemm tagħrif kliniku juri li l-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fid-demm tkun baxxa wara li tacrolimus jintuża bħala ingwent fuq il-ġilda, mhux rakkomandat li Protopy ingwent jintuża f' pazjenti nisa li jkunu għadhom jreddu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dawn l-effetti għadhom ma ġewx studjati. L-ingwent Protopy jista' jintuża topikament u aktarx li ma jkollu ebda 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 hakk kienu komuni hafna, b' intensità hafifa għal moderata, u ġeneralment kienu jfieuqu fi żmien ġimgħa wara li kienu bdiet it-trattament. Eritema kienu reazzjoni ta' irritazzjoni avversa tal-ġilda komuni wkoll. Hafna drabi sehew ukoll sensazzjoni ta' shana, uġiġh, *paraesthesia* (wiehed ma jkunx iħoss) u raxx fil-partijiet fejn ġie applikat l-ingwent. Ta' spiss kien hemm ukoll intolleranza lejn ix-xorb alkoholiku (ħmura tal-wieċ jew hruq tal-ġilda wara xarba alkoholika). Il-pazjenti jista' jkollhom ukoll riskju akbar ta' follikulite, akne jew infezzjonijiet virali bil-herpes.

Reazzjonijiet avversi li deħru li kellhom x' jaqsmu mat-trattament huma elenkati hawn taħt, skond il-klassi ta' l-organu tas-sistema. Il-frekwenzi huma innutati bhala komuni hafna ($> 1/10$), komuni ($> 1/100$, $< 1/10$) u mhux komuni ($> 1/1,000$, $< 1/100$). Ma kull grupp ta' ċerta frekwenza, jiffaċċaw effetti mhux mixtieqa iżda jonqsu fis-serjeta.

Mard ġenerali u kundizzjonijiet fil-parti ta' mnejn jittiehed

Komuni hafna: Hruq mnejn jittiehed, hakk mnejn jittiehed,
Komuni Shana mnejn jittiehed, ħmura mnejn jittiehed, uġiġh mnejn jittiehed, irritazzjoni mnejn jittiehed, *paraesthesia* mnejn jittiehed, raxx mnejn jittiehed

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni Infezzjonijiet bil-herpes (dermatite b'herpes simplex [eczema herpeticum], herpes simplex [ħżiża], eruzzjoni varicelliforma ta' Kaposi)

Mard tal-ġilda u tessuti taħta

Komuni Follikulite, hakk
Mhux komuni Akne

Mard tas-sistema nervuża

Komuni *Paraesthesia* jew *dysaesthesia* (*hyperaesthesia*, sensazzjoni ta' hruq)

Mard marbut mal-metaboliżmu u nutrizzjoni

Komuni Intolleranza għall-alkohol (ħmura tal-wieċ jew irritazzjoni tal-ġilda wara xorb alkoholiku)

Kien hemm dawn ir-reazzjonijiet avversi matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq:
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: Rosaceja

Wara t-tqegħid fuq is-suq: Pazjenti li kienu qed jużaw l-ingwent tacrolimus kien hemm każijiet ta' xi malinjatijiet fil-ġilda u tipi oħra ta' limfoma, kif ukoll kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Dan il-periklu mhux probabli, jekk l-ingwent jiġi biss applikat fuq il-ġilda.

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali tal-ġilda, kodiċi ATC: D11AX14

Il-mod ta' l-azzjoni u l-effetti farmakodinamiċi

Il-mod ta' l-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 atopica għadha mhiex magħrufa.

Minhabba li tacrolimus jintrabat ma' *immunophilin* speċifiku taċ-ċellula (FKBP12), tacrolimus jinibixxi għewwa T-cells 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-hruġ 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-hxuna tal-ġilda u ma kkaġunax li l-ġilda toghlob.

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 ta' l-istimulazzjoni qawwiya tagħhom fuq ċelluli tat-tip T. Tacrolimus ingwent ma jaffettwax is-sintezi tal-kollaġen fil-bniedem.

Riżultati ta' studji kliniċi fuq pazjenti

L-effiċjenza u s-sigurtà ta' Protopy ġew studjati f' aktar minn 13,500 pazjent wara trattament bi Protopy ingwent fil Fasi I sa Fasi III ta' l-esperiment kliniku. Hawn ser jinghata t-taghrif miġbur minn erba' provi kliniċi maġġuri.

Fi prova li ha sitt xhur, li sar f' aktar minn ċentru wiehed u li kien tat-tip "double blind randomised" 0.1% Protopy ingwent inghata darbtejn kuljum lil pazjenti kbar li kienu jsofru b' dermatite atopika ta' qawwa moderata għal qalila. It-trattament bi Protopy ġiet paragonata ma' trattament b' corticosteroid applikat b' mod topiku (0.1% hydrocortisone butyrate fuq is-sider, fuq iż-zaqq, fuq l-idejn, fuq ir-riglejn u fuq is-saqajn, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-ghonq). L-ewwel punt ta' l-ewwalwazzjoni kienet ir-rispons kliniku wara tlett xhur, definita bħala il-proporz tal-pazjenti li għaddew għall-aħjar b' mill-anqas 60% skond l-mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) bejn il-bidu ta' l-esperiment u kif skadew 3 xhur. Ir-rata ta' rispons positivi fil-grupp li ngħata 0.1% Tacrolimus (71.6%) kienet aktar għolja minn dik tal-grupp li ngħata corticosteroid b' mod topiku (50.8%; $p < 0.001$; Tabella 1). Ir-riżultati ta' wara 6 xhur kienu komparabbli ma' dawka ta' wara 3 xhur.

Tabella 1 Effiċjenza wara 3 xhur

	Regimen ta' Corticosteroid applikat b' mod topiku§ (N=485)	Tacrolimus 0.1% (N=487)
Pazjenti li għaddew għal aħjar mill-anqas $\geq 60\%$ skond mEASI (l-ewwel punt wara 3 xhur)§§	50.8%	71.6%
Pazjenti li għaddew għal aħjar $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	28.5%	47.7%

§ Corticosteroid applikat b' mod topiku = 0.1% hydrocortisone butyrate fuq is-sider, fuq iż-zaqq, fuq l-idejn, fuq ir-riglejn u fuq is-saqajn, 1% hydrocortisone acetate fuq il-wieċ u fuq l-ghonq

§§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

Il-frekwenza u l-kwalità tal-bieċa 'l kbira ta' l-effetti avversi kienu bejn wiehed u iehor l-istess fiż-żewġ gruppi. Hruq tal-ġilda, herpes simplex, intolleranza lejn l-akohol (hmura tal-wieċ jew sensitività tal-ġilda wara xorb alkoholiku), tingiz tal-ġilda, hyperaesthesia, akne u dermatite tal-fungus sehew

aktar sikwit fil-grupp b' trattament b' tacrolimus. Waqt l-istudju kollu ma kienx hemm tibdil kliniku rilevanti fir-rizultati 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 ghal 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 ta' l-evalwazzjoni kienet l-erja taħt il-kurva (AUC = area under the curve) tal-mEASI bhala persentaġġ tal-valur bażi fuq it-tul tat-trattament. Ir-rizultati ta' din il-prova double blind u randomised, 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 Effiċenza fit-3 ġimgha

	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 (l-endpoint Primarju)§	64.0%	44.8%	39.8%
Titjib $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	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-hakk 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 randomised", li ġie magħmul f' aktar minn ċentru wiehed, kienet l-evalwazzjoni ta' l-effiċjenza 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' paragon ma' 1% ingwent tal-hydrocortisone acetate li ġie applikat darbtejn kuljum. It-trattament damet sa tliet ġimghat.

Tabella 3 Effiċjenza 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 (l-endpoint Primarju)§	47.2%	70.0%	78.7%
Titjib $\geq 90\%$ skond Physician's Global Evaluation	13.6%	27.8%	36.7%

§ valuri aktar għoljin = titjib akbar

L-endpoint primarju ġie definit bhala l-persentaġġ kif naqas il-mEASI mill-linja bażi sakemm spiċċat it-trattament. Deher titjib statistikament sinifikanti b' 0.03% tacrolimus ingwent, li nġhata darba u darbtejn kuljum, imqabbel ma' l-ingwent ta' hydrocortisone acetate mogħti darbtejn kuljum ($p < 0.001$ għat-tnejn). It-trattament darbtejn kuljum b' 0.03% tacrolimus ingwent kienet aktar effettiva mill-applikazzjoni ta' darba kuljum (Tabella 3). Il-frekwenza ta' hruq tal-ġilda fil-parti ta' l-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 ≥ 2 snin) irċevew trattament b' 0.1% tacrolimus ingwent, kontinwament jew b' intervalli, għal mhux aktar minn erba' snin, bl-iskop ta' studju tas-sigurtà open-label fuq żmien twil ta' trattament. 300 pazjent irċevew trattament mill-anqas 3 snin u 79 pazjent irċevew trattament għal 42 xahar. Meta wiehed ikkonsidra it-tibdil bażat fuq il-linja bażi tal-punteġġ

EASI u fuq l-erja 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-effiċenża tat-trattament tnaqqset waqt il-prova klinika. Il-frekwenza ta' effetti avversi kellha 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 ta' l-influenza (riħ, riħ komuni, influwenza, infezzjoni tan-naħa ta' fuq ta' l-apparat respiratorju eċċ.), ħakk u ħruq tal-ġilda. F' dan l-istudju twil ma dehrux effetti avversi godda fuq dawk li dehrux waqt studji aktar qosra jew fi studji oħra ta' qabel.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Informazzjoni klinika turi li l-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi hi baxxa hafna 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 jinstab ftit jew xejn tacrolimus fid-demmi wara applikazzjoni b' mod topiku, ta' darba jew iktar, ta' tacrolimus ingwent fuq il-ġilda. Hafna mill-pazjenti li jbatu minn dermatite atopika (kbar u żgħar) kkurati b' applikazzjoni wahda jew ripetuta ta' ingwent tacrolimus (0.03 - 0.1%), kif ukoll trabi minn hames xhur ikkurati bl-ingwent tacrolimus (0.03%) kellhom konċentrazzjonijiet fid-demmi ta' < 1.0 ng/ml. Konċentrazzjonijiet oghla minn 1.0 ng/ml sehhew biss għal żmien qasir. Il-probabilità li tacrolimus jidhol fid-demmi 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 tfiq il-ġilda. Fi kbar u fi tfal b' medja ta' 50% tal-ġilda trattata, l-esponiment fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi (i.e. AUC) ta' tacrolimus minn Protopy hu madwar 30% inqas minn dak ta' medicina immunosuppressiva li tinghata mill-halq lill-pazjenti li kellhom trapjant ta' kilwa jew fwied. Mhux magħruf kemm hi l-anqas konċentrazzjoni fid-demmi li biha jkun hemm effett ġenerali fis-sistema tal-ġisem. Ma kienx hemm evidenza ta' akkumulazzjoni ta' tacrolimus fid-demmi wara trattament ta' pazjenti (kbar u tfal) b' tacrolimus ingwent għal żmien twil (sa seña).

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-demmi hi minima.

Metabolizmu

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

Eliminazzjoni

Meta tacrolimus jinghata permezz ta' injezzjoni fil-vina, hu juri rata ta' clearnce baxxa. Il-clearance totali mill-ġisem hi bejn wiehed u iehor 2.25 l/h. Ir-rata tal-clearance ta' tacrolimus fid-demmi mill-fwied tista' tonqos f' pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-fwied, jew inkella jekk il-pazjenti ikunu jiehdu medicini 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.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Tossiçità minn doži ripetuti u tolleranza lokali

Meta tacrolimus ingwent jew il-komponenti baži ta' l-ingwent jinghataw ripetutament fuq il-ġilda ta' firien, fniek u fniek ta' l-indja wiehed jista' jara tibdil hafif tal-ġilda bhal hmura, edema jew ponot (*papules*).

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

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

Tibdil fil-ġeni (mutagenicity)

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

Kanċeroġeniçità

Studji sistemici kanċeroġeniçi fuq ġrieden (18 xahar) u firien (24 xahar) urew li tacrolimus m'għandux potenzjal kanċeroġenu.

Fi studju dwar il-potenzjal kanċeroġenu fil-ġilda li dam sejjer 24 xahar, fi ġrieden li rċewew tacrolimus ingwent 0.1%, ma deħrux tumuri tal-ġilda. Fl-istess studju, il-kazijiet ta' limfoma ždieđu meta l-esponimenti fiç-çirkolazzjoni kienu għoljin hafna.

Fi studju dwar il-fotokanċeroġeniçità, tacrolimus ingwent u raġġ ta' l-UV inghataw f' daqqa għal żmien twil hafna fuq ġrieden *albino* bla xagħar. Fl-animalli li rċewew tacrolimus ingwent il-kanċer tal-ġilda (squamous cell carcinoma) żviluppa iktar malajr b' mod statistikament sinifikanti u l-animalli kellhom ukoll numru akbar ta' tumuri. 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 għal kollox 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 hazin fuq l-embrijoni/feti ta' fniek u firien biss, meta d-doża ta' tacrolimus kienet tossika fl-animalli li kienu tqal. Tnaqqis fil-funzjoni ta' l-isperma deħret f' firien ta' sess maskili b' doži għolja mogħtija taht il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

White soft paraffin
Liquid paraffin
Propylene carbonate
White beeswax
Hard paraffin

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

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' low density polyethylene u li għandu kapp bajda b'kamin tal-propylene.

Daqsijiet tal-pakkett: 10 g, 30 g, u 60 g. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/003
EU/1/02/202/004
EU/1/02/202/006

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28/02/2002
Data ta' tiġdid ta' l-awtorizzazzjoni: 20/11/2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHAL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

Fujisawa Ireland Ltd.,
Killorglin,
Co. Kerry,
L-Irlanda

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f' dan il-każ.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PROTOPY 0.03% INGWENT (10 g, 30 g, 60 g KARTUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopy 0.03% Ingwent
Tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

10 g
30 g
60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-gilda

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

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/005 10 g
EU/1/02/202/001 30 g
EU/1/02/202/002 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Protopy 0.03%

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻAGHAR EWLENIN
PROTOPY 0.03% INGWENT (10 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Protopy 0.03% Ingwent
Tacrolimus monohydrate
Uzu għall-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

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

10 g

6. OHRAJN

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhix mit-tfal.

Taħzinx f'temperatura li fuq minn 25°C.

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

EU/1/02/202/005

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopy 0.03% Ingwent
Tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

30 g

60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-gilda

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

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/001 30 g
EU/1/02/202/002 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIE JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PROTOPY 0.1% INGWENT (10 g, 30 g, 60 g KARTUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopy 0.1% Ingwent
Tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

10 g
30 g
60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-gilda

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

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/006 10 g
EU/1/02/202/003 30 g
EU/1/02/202/004 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Protopy 0.1%

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻAGHAR EWLENIN
PROTOPY 0.1% INGWENT (10 g TUBU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Protopy 0.1% Ingwent
Tacrolimus monohydrate
Użu għall-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

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

10 g

6. OHRAJN

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

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

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

EU/1/02/202/006

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Protopy 0.1% Ingwent
Tacrolimus monohydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax, hard paraffin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ingwent

30 g

60 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għall-gilda

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

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS: {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Il-Ġermanja

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/202/003 30 g
EU/1/02/202/004 60 g

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIE JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Protopy 0.03% ingwent Tacrolimus monohydrate

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Protopy u għalxiex jintuża
2. Qabel ma' tuża Protopy
3. Kif għandek tuża Protopy
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Protopy
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU PROTOPY U GHALXIEX JINTUŻA

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

L-ingwent Protopy 0.03% jintuża biex jikkura dermatite atopika moderata għal severa (ekżema) 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 bħalama huma il-kortikosteroidi topikali ma hadmitx fuqhom biżżejjed. Fid- dermatite atopika, reazzjoni żejda tas-sistema immunitarja tal-ġilda tohloq infjammazzjoni tal-ġilda (hakk, hmura, nixfa). Protopy jibdel ir-respons immunitarju anormali u jserrah l-infjammazzjoni tal-ġilda kif ukoll il-hakk.

2. QABEL MA' TUŻA PROTOPY

Tużax Protopy

- Jekk int allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal tacrolimus jew xi wiehed mill-ingredjenti ohra ta' Protopy jew ta' l- antibijotiċi macrolide (eż. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Oqghod attent bafna b'Protopy

- L-ingwent Protopy mhux approvat għat-tfal iżgħar minn (2) sentejn. Għaldaqstant ma għandux jintuża f' din l-eta'. Jekk joghgbok ikkonsulta t-tabib tiegħek.
- L-effett ta' Protopy fuq is-sistema immunitarja ta' tfal iżgħar għadu ma ġiex stabbilit.
- Is-sigurtà ta l-użu ta' Protopy fit-tul mhux magħrufa. Numru iżgħir minn dawk li użaw l-ingwent Protopy kellhom il-malinjitajiet (bħal, fil-ġilda jew limfoma). Madankollu ma nstabitx ir-rabta mal-kura bl-ingwent Protopy.
- Jekk għandek xi infezzjoni. M'għandekx iddellek l-ingwent fuq ġilda b'infezzjoni.
- Jekk il-fwied tiegħek mhux jaħdem tajjeb, kellek it-tabib qabel ma tuża Protopy.
- Jekk tara li għandek xi malinjatijiet fil-ġilda (tumuri) jew jekk is-sistemi immunitarja tiegħek tkun f'jakka (immuno-kompromessa) tkun xi tkun ir-raġuni, kellek ukoll lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Protopy
- Jekk għandek xi marda ġenetika tal-ġilda bhas-sindrome ta' Netherton jew jekk għandek *erythroderma* ġeneralizzata (il-ġilda infjammata, hamra u titqaxxar) kellek it-tabib qabel ma tuża Protopy.

- Jekk ghandek xi gheqiedi limfatiċi minfuha ghandek ukoll tinforma t-tabib tieghek qabel ma tibda l-kura. Jekk il-glandoli tas-sistema limfatika jintefhu waqt trattament b'Protopy, kellem lit-tabib.
- Qabel ma titlaqqam għid lit-tabib li qed tuża Protopy. Wiehed ma jistgħax jitlaqqam waqt trattament b'Protopy u għal ċertu żmien wara trattament b'Protopy. Għat-tilqim attiv (*measels*, mumps, rubella, jew polio li jittiehed mill-halq) wiehed jistenna 28 ġurnata u għat-tilqim inattiv (tetanu, diphteria, pertussis jew influwenza) wiehed jistenna 14-il ġurnata.
- Tmurx fix-xemx għal-żmien twil u evita d-dawl b'raġġi artifiċjali bhas-sodda tad-dawl biex tismar (*tanning bed*). Jekk tohroġ fix-xemx wara li tkun dlikt Protopy uża *sunscreen* u ilbes hafif b'mod li l-hwejjeġ jagħtuk protezzjoni mix-xemx. Itlob lit-tabib jagħtik parir dwar mezz ta' protezzjoni mix-xemx oħrajn li tista' tuża. Jekk qed tinghata trattament tad-dawl, għid lit-tabib, għax ma tistax tuża Protopy fl-istess hin ma' trattament tad-dawl.
- Evita kuntatt ta' Protopy ma' l-għajnejn u ma' partijiet tal-ġisem bħan-naha ta' ġewwa tal-halq jew ta' l-immieher.

Meta tiehu jew tuża mediċini u kosmetiċi oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

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

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

Qabel ma tiehu xi titqiba fakkar lit-tabib tieghek li qed tiehu Protopy (ara Sezzjoni "Oqghod attent b'Protopy").

Meta tuża Protopy ma' l-ikel u max-xorb

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

Tqala u Treddigh

Tihux Protopy jekk tqila jew qed tradda.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi mediċina.

3. KIF GHANDEK TUŻA PROTOPY

Dejjem ghandek tuża Protopy skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Idlek Protopy hafif fuq il-parti tal-ġilda li hi marida.

Protopy jista' jintuża kwazi fil-partijiet kollha tal-ġisem, inklużi l-wieċ u l-għonq kif ukoll il-minkeb u l-irkoppa.

Evita l-ingwent milli jidhol fl-immieher, fil-halq jew fl-għajnejn. Jekk jigri dan, wiehed għandu jimsah l-ingwent u jlahlah il-parti bl-ilma.

Tattix il-ġilda li qed tikkura b'faxxex jew garzi.

Aħsel idejk wara użu ta' Protopy jekk mhux qed tuża Protopy għall-ġilda ta' jdejk.

Qabel ma tapplika Protopy wara banju jew doċċa, hu hsieb li l-ġilda tkun niexfa.

Tfal (sentejn u akbar)

Idlek Protopy darbtejn kuljum ghal tliet ġimghat, darba filgħodu u darba filgħaxija. Wara dan iz-żmien imbagħad darba kuljum fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm il-hmura ittaffi.

Kbar (16 il-sena u akbar)

Għal-kbar Protopy jinstab f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopy 0.03% u Protopy 0.1% ingwent). It-tabib tiegħek jiddeċidi liema aħjar għalik. It-trattament tibda s-soltu b'Protopy 0.1% ingwent darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, sakemm il-hmura ittaffi. Jekk is-sintomi jerġgħu jiġu, wiehed jerġgħa jibda trattament b'Protopy 0.1% darbtejn kuljum. Wara dan iz-żmien jintuża Protopy 0.03% ingwent darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek jiddeċidi fuq il-frekwenza ta' l-użu skond kif ittaffi il-hmura tal-ġilda jew jista' jintuża Protopy ingwent ta' 0.03%.

Uża t-trattament fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm ittaffi l-hmura. Is-soltu l-ġilda ssir aħjar f'perjodu ta' ġimgha. Jekk wara hmistax ma jkunx hemm tibdil għal-aħjar, kellem lit-tabib biex jara hemmx b'żonn ta' trattament oħra. Protopy jista' jerġa jintuża jekk is-sintomi jerġgħu jidhru.

Jekk forsi b'aċċident tibra f'it ingwent

Jekk tibra xi f'it ingwent b'aċċident, kellem malajr lit-tabib jew l-ispizjar. Tipprovax turremetti.

Jekk tinsa tuża Protopy

Jekk tinsa tuża Protopy fil-hin li jmissek, uża kif tiftakar u kompli bhas-soltu.

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

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Protopy jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru fuq kulhadd.

Bejn wiehed u iehor nofs il-pazjenti li jużaw Protopy ikollhom xi f'it irritazzjoni tal-ġilda fil-parti fejn japplikaw l-ingwent. Hruq u haġk huma komuni hafna (> 10%). Dawn is-sintomi huma hfief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara xi ġimgha li jintuża Protopy. Effetti oħra li huma komuni (> 1%) huma hmura, hruq hafif, uġiġ, żjieda tas-sensività tal-ġilda għall-kesha u għas-shana, tingiż, fawra, infjammazzjoni tax-xagħar u infezzjoni bil-virus ta' herpes (hżiża lokalizzata jew ġeneralizzata). Komuni wkoll huma hmura tal-wieċ u irritazzjoni tal-ġilda wara xorb alkoholiku. L-akne mhux effett komuni ta' Protopy. Kien hemm ukoll każi ta' rosaċeja u dermatite bhal rosaċeja rrapportati. Mindu sar jinxtra kummerċjalment numru żgħir ta' nies li užaw l-ingwent Protopy kellhom malinjatijiet (bhal fil-ġilda jew ukoll limfoma). Madankollu fuq it-tagħrif kollu miksub s'issa, la kkonferma u lanqas innega rabta mal-kura ta' l-ingwent Protopy.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuġjett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦZEN PROTOPY

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhru mit-tfal.

Tużax Protopy wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tubu u ta' fuq il-kaxxa wara JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għankekx b'żonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Protopy

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus monohydrate.
Gramma wahda ta' Protopy 0.03% ingwent fiha 0.3 mg tacrolimus (bhala tacrolimus monohydrate).
- Sustanzi oħra jinkludu white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax u hard paraffin.

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett

Protopy hu ingwent abjad ikaŋgi fl-isfar li jiġi f'tubi ta' 10, 30 jew 60 grammi ta' ingwent. Dawn it-tubi mhux bilfors kollha jinstabu għall-użu kummerċjali. Protopy jinstab f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopy 0.03% u Protopy 0.1% ingwent).

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Il-Germanja.

Manifattur: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, L-Irlanda.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

България

Астелас Фарма Юрѓп Б.В./ЕВАГ
ул. „Бигла” 6
София 1407
Тел.: + 359 2 862 53 72

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Kelenhegyi út 43
H-1118 Budapest
Tel.: +36 (06)1 3614673

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Meteor Centre Office Park
Sokolovská 100/94
CZ-18600 Praha 8
Tel: +420 236 080300

Malta

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germanja
Tel: +49 (0)89 454406

Danmark

Astellas Pharma a/s
Naverland 4
DK-2600 Glostrup
Tlf: +45 43 430355

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Elisabethhof 19
NL-2353 EW Leiderdorp
Tel: +31 (0)71 5455745

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Tel: +49 (0)89 454401

Norge

Astellas Pharma
Solbråveien 47
N-1383 Asker
Tlf: +47 6676 4600

Eesti

AS Sirowa Tallinn
Salve 2c

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Linzer Straße 221/E02

EE-11612 Tallinn
Tel: +372 6 830700

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
10° γλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: + 30 210 2812640

España

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo nº 1
Bloque 14-2a
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
114 rue Victor Hugo
F-92300 Levallois Perret
Tél: +33 (0)1 55917500

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
25, The Courtyard
Kilcarbery Business Park, Clondalkin
IRL-Dublin 22
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabæ
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Via delle Industrie 1
I-20061 Carugate (Milano)
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
10° γλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: + 30 210 2812640

A-1140 Wien
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z o.o.
ul. Poleczki 21
PL-02-822 Warszawa
Tel.: +48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Edifício Cinema
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar
P-2770-101 Paço de Arcos
Tel: +351 21 4401320

România

Astellas Pharma International
Detalii de contact pentru Romania
Calea Bucurestilor 283
Otopeni 075100 - RO
Tel: +40 350 37 42

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Wolfova 1
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 2364700

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka
Záborského 29
SK-831 03 Bratislava
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Algol Pharma Oy
PL 13
FIN-02611 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 50991

Sverige

Astellas Pharma AB
Haraldsgatan 5
S-41314 Göteborg
Tel: +46 (0)31 7416160

Latvija

AS Sirowa Riga
Katrinas dambis 16
Riga, LV-1045
Tel: +371 7 098 250

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Lovett House
Lovett Road, Staines
Middlesex, TW18 3AZ-UK
Tel: +44 (0) 1784 419615

Lietuva

UAB Sirowa Vilnius
Švitrigailos g. 11b
LT-03228 Vilnius
Tel. +370 (5) 2394155

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Protopy 0.1% ingwent Tacrolimus monohydrate

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-mediċina giet moghtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni ohra. Tista' taghmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bhal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Protopy u għalxiex jintuża
2. Qabel ma' tuża Protopy
3. Kif għandek tuża Protopy
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Protopy
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU PROTOPY U GHALXIEX JINTUŻA

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

L-ingwent Protopy 0.1% jintuża biex jikkura dermatite atopika moderata għal severa (ekżema) fil-kbar li ma jkunux adegwatament responsivi għal jew intolleranti mill-kuri konvenzjonali bħala ma huma il-kortikosteroidi topikali. Fid- dermatite atopika, reazzjoni żejda tas-sistema immunitarja tal-ġilda toħloq infjammazzjoni tal-ġilda (hakk, ħmura, nixfa). Protopy jibdel ir-respons immunitarju anormali u jserrah l-infjammazzjoni tal-ġilda kif ukoll il-hakk.

2. QABEL MA' TUŻA PROTOPY

Tużax Protopy

- Jekk int allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal tacrolimus jew xi wiehed mill-ingredjenti ohra ta' Protopy jew ta' l- antibijotiċi macrolide (eż. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Oqghod attent bafna b'Protopy

- L-ingwent Protopy mhux approvat għat-tfal iżgħar minn (2) senejn. Għaldaqstant ma għandux jintuża f'din l-eta'. Jekk joghgbok ikkonsulta t-tabib tieghek.
- Is-sigurtà ta l-użu ta' Protopy fit-tul mhux magħrufa. Numru żgħir minn dawk li użaw l-ingwent Protopy kellhom il-malinjitajiet (bhal, fil-ġilda jew limfoma). Madankollu ma nstabitx ir-rabta mal-kura bl-ingwent Protopy.
- Jekk għandek xi infezzjoni. M'għandekx iddellek l-ingwent fuq ġilda b'infezzjoni.
- Jekk il-fwied tieghek mhux jahdem tajjeb, kellem it-tabib qabel ma tuża Protopy.
- Jekk tara li għandek xi malinjatijiet fil-ġilda (tumuri) jew jekk is-sistemi immunitarja tieghek tkun f'jakka (immuno-kompromessa) tkun xi tkun ir-raġuni, kellem ukoll lit-tabib tieghek qabel ma tuża Protopy
- Jekk għandek xi marda ġenetika tal-ġilda bhas-sindrome ta' Netherton jew jekk għandek *erythroderma* generalizzata (il-ġilda infjammata, ħamra u titqaxxar) kellem it-tabib qabel ma tuża Protopy.

- Jekk ghandek xi gheqiedi limfatiċi minfuha ghandek ukoll tinforma t-tabib tieghek qabel ma tibda l-kura. Jekk il-glandoli tas-sistema limfatika jintefhu waqt trattament b'Protopy, kellem lit-tabib.
- Qabel ma titlaqqam għid lit-tabib li qed tuża Protopy. Wiehed ma jistgħax jitlaqqam waqt trattament b'Protopy u għal ċertu żmien wara trattament b'Protopy. Għat-tilqim attiv (*measels*, mumps, rubella, jew polio li jittiehed mill-halq) wiehed jistenna 28 ġurnata u għat-tilqim inattiv (tetanu, diphteria, pertussis jew influwenza) wiehed jistenna 14-il ġurnata.
- Tmurx fix-xemx għal-żmien twil u evita d-dawl b'raġġi artifiċjali bhas-sodda tad-dawl biex tismar (*tanning bed*). Jekk tohroġ fix-xemx wara li tkun dlikt Protopy uża *sunscreen* u ilbes hafif b'mod li l-hwejjeġ jagħtuk protezzjoni mix-xemx. Itlob lit-tabib jagħtik parir dwar mezz ta' protezzjoni mix-xemx oħrajn li tista' tuża. Jekk qed tinghata trattament tad-dawl, għid lit-tabib, għax ma tistax tuża Protopy fl-istess hin ma' trattament tad-dawl.
- Evita kuntatt ta' Protopy ma' l-għajnejn u ma' partijiet tal-ġisem bħan-naha ta' ġewwa tal-halq jew ta' l-immieher.

Meta tiehu jew tuża mediċini u kosmetiċi oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

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

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

Qabel ma tiehu xi titqiba fakkar lit-tabib tieghek li qed tiehu Protopy (ara Sezzjoni "Oqghod attent b'Protopy").

Meta tuża Protopy ma' l-ikel u max-xorb

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

Tqala u Treddigh

Tihux Protopy jekk tqila jew qed tradda.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi mediċina.

3. KIF GHANDEK TUŻA PROTOPY

Dejjem ghandek tuża Protopy skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Idlek Protopy hafif fuq il-parti tal-ġilda li hi marida.

Protopy jista' jintuża kwazi fil-partijiet kollha tal-ġisem, inklużi l-wieċ u l-għonq kif ukoll il-minkeb u l-irkoppa.

Evita l-ingwent milli jidhol fl-immieher, fil-halq jew fl-għajnejn. Jekk jigri dan, wiehed għandu jimsah l-ingwent u jlahlah il-parti bl-ilma.

Tattix il-ġilda li qed tikkura b'faxxex jew garzi.

Aħsel idejk wara użu ta' Protopy jekk mhux qed tuża Protopy għall-ġilda ta' jdejk.

Qabel ma tapplika Protopy wara banju jew doċċa, hu hsieb li l-ġilda tkun niexfa.

Għal-kbar Protopy jinstab f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopy 0.03% u Protopy 0.1% ingwent). It-tabib tiegħek jiddeċidi liema aħjar għalik. It-trattament tibda s-soltu b'Protopy 0.1% ingwent darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, sakemm il-hmura ittaffi. Jekk is-sintomi jergġhu jiġu, wiehed jergġha jibda trattament b'Protopy 0.1% darbtejn kuljum. Wara dan iz-żmien jintuża Protopy 0.03% ingwent darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek jiddeċidi fuq il-frekwenza ta' l-użu skond kif ittaffi il-hmura tal-ġilda jew jista' jintuża Protopy ingwent ta' 0.03%.

Uża t-trattament fuq il-parti marida tal-ġilda sakemm ittaffi l-hmura. Is-soltu l-ġilda ssir aħjar f'perijodu ta' ġimgha. Jekk wara hmistax ma jkunx hemm tibdil għal-aħjar, kellem lit-tabib biex jara hemmx b'żonn ta' trattament oħra. Protopy jista' jerga jintuża jekk is-sintomi jergġhu jidhru.

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 Protopy

Jekk tinsa tuża Protopy fil-hin li jmisssek, użah kif tiftakar u kompli bhas-soltu.

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

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Protopy jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru fuq kulhadd.

Bejn wiehed u iehor nofs il-pazjenti li jużaw Protopy ikollhom xi ftit irritazzjoni tal-ġilda fil-parti fejn japplikaw l-ingwent. Hruq u ħakk huma komuni hafna (> 10%). Dawn is-sintomi huma ħfief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara xi ġimgha li jintuża Protopy. Effetti oħra li huma komuni (> 1%) huma hmura, hruq hafif, uġiġ, żjeda tas-sensività tal-ġilda għall-kesha u għas-shana, tingiż, fawra, infjammazzjoni tax-xagħar u infezzjoni bil-virus ta' herpes (ħżiża lokalizzata jew ġeneralizzata). Komuni wkoll huma hmura tal-wieċ u irritazzjoni tal-ġilda wara xorb alkoholiku. L-akne mhux effett komuni ta' Protopy. Kien hemm ukoll każi ta' rosaċeja u dermatite bhal rosaċeja rrapportati. Mindu sar jinxtra kummerċjalment numru żgħir ta' nies li użaw l-ingwent Protopy kellhom malinjatijiet (bhal fil-ġilda jew ukoll limfoma). Madankollu fuq it-tagħrif kollu miksub s'issa, la kkonferma u lanqas innega rabta mal-kura ta' l-ingwent Protopy.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦZEN PROTOPY

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhru mit-tfal.

Tużax Protopy wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tubu u ta' fuq il-kaxxa wara JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għal l-aħhar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għankekx b'żonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Protopy

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus monohydrate.
Gramma wahda ta' Protopy 0.1% ingwent fiha 1.0 mg tacrolimus (bħala tacrolimus monohydrate).
- Sustanzi oħra jinkludu white soft paraffin, liquid paraffin, propylene carbonate, white beeswax u hard paraffin.

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett

Protopy hu ingwent abjad ikaŋgi fl-isfar li jiġi f'tubi ta' 10, 30 jew 60 grammi ta' ingwent. Dawn it-tubi mhux bilfors kollha jinstabu għall-użu kummerċjali. Protopy jinstab f'żewġ konċentrazzjonijiet (Protopy 0.03% u Protopy 0.1% ingwent).

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq: Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Il-Germanja.

Manifattur: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, L-Irlanda.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

България

Астелас Фарма Юръп Б.В./ЕВАГ
ул. „Бигла” 6
София 1407
Тел.: + 359 2 862 53 72

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Kelenhegyi út 43
H-1118 Budapest
Tel.: +36 (06)1 3614673

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Meteor Centre Office Park
Sokolovská 100/94
CZ-18600 Praha 8
Tel: +420 236 080300

Malta

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Germanja
Tel: +49 (0)89 454406

Danmark

Astellas Pharma a/s
Naverland 4
DK-2600 Glostrup
Tlf: +45 43 430355

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Elisabethhof 19
NL-2353 EW Leiderdorp
Tel: +31 (0)71 5455745

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Tel: +49 (0)89 454401

Norge

Astellas Pharma
Solbråveien 47
N-1383 Asker
Tlf: +47 6676 4600

Eesti

AS Sirowa Tallinn
Salve 2c
EE-11612 Tallinn
Tel: +372 6 830700

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: + 30 210 2812640

España

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo nº 1
Bloque 14-2a
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
114 rue Victor Hugo
F-92300 Levallois Perret
Tél: +33 (0)1 55917500

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
25, The Courtyard
Kilcarbery Business Park, Clondalkin
IRL-Dublin 22
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabæ
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Via delle Industrie 1
I-20061 Carugate (Milano)
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: + 30 210 2812640

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Linzer Straße 221/E02
A-1140 Wien
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z o.o.
ul. Poleczki 21
PL-02-822 Warszawa
Tel.: +48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Edifício Cinema
Rua José Fontana, n.º1, 1º Andar
P-2770-101 Paço de Arcos
Tel: +351 21 4401320

România

Astellas Pharma International
Detalii de contact pentru Romania
Calea Bucurestilor 283
Otopeni 075100 - RO
Tel: +40 350 37 42

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Wolfova 1
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 2364700

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka
Záborského 29
SK-831 03 Bratislava
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Algol Pharma Oy
PL 13
FIN-02611 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 50991

Sverige

Astellas Pharma AB
Haraldsgatan 5
S-41314 Göteborg
Tel: +46 (0)31 7416160

Latvija

AS Sirowa Riga
Katrinas dambis 16
Riga, LV-1045
Tel: +371 7 098 250

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Lovett House
Lovett Road, Staines
Middlesex, TW18 3AZ-UK
Tel: +44 (0) 1784 419615

Lietuva

UAB Sirowa Vilnius
Švitrigailos g. 11b
LT-03228 Vilnius
Tel. +370 (5) 2394155

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati