

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopic 0,03% kenőcs

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 g Protopic 0,03% kenőcs 0,3 mg takrolimuszt tartalmaz takrolimusz-monohidrát formájában (0,03%).

### Ismert hatású segédanyag

Butilhidroxitoluol (E321) 15 mikrogramm/g kenőcs.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kenőcs

Fehér vagy halványsárgás kenőcs.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Protopic 0,03% kenőcs felnőtteknél, serdülőknél és 2 évesnél idősebb gyermekeknél javallt.

#### A fellobbanás kezelése

*Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelése olyan felnőttek esetében, akik nem reagálnak megfelelően, vagy nem tolerálják a szokásos kezeléseket, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokat.

*Gyermekek (2 évesek vagy annál idősebbek)*

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelése olyan gyermekek esetében, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelési módokra, például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra.

#### Fenntartó kezelés

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelése a betegség fellobbanásának megelőzése, illetve a fellobbanásmentes időszakok megnyújtása érdekében, olyan betegeknél, akik a betegség gyakori exacerbációját tapasztalják (évente négyszer vagy többször), és akik kezdetben reagáltak a maximum 6 hétig tartó, napi kétszeri takrolimusz-kenőcs alkalmazására (az elváltozások megszűnése, jelentős javulása vagy a tünetek enyhülése).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Protopic-kezelést csak olyan orvos indíthatja el, aki tapasztalattal rendelkezik az atópiás dermatitis diagnosztizálásában és kezelésében.

A Protopic két hatáserősségben kapható, Protopic 0,03% és Protopic 0,1% kenőcs.

## Adagolás

### A fellobbanás kezelése

A Protopic egyaránt alkalmazható rövid tartamú és hosszabb, intermittáló kezelésre is. Hosszú távon a kezelés nem lehet folyamatos.

A Protopic-kezelést a jelek és tünetek első megjelenésekor el kell kezdeni. Minden érintett bőrterületet addig kell Protopic-kal kezelni, amíg az elváltozások megszűnnek, majdnem megszűnnek, illetve javulnak. Ezután a betegek alkalmasnak tekinthetők a fenntartó kezelésre (lásd alább). A betegség tüneteinek visszatérésére utaló első jelek megjelenésekor (fellobbanás) újra el kell kezdeni a kezelést.

#### *Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

A kezelést a Protopic 0,1% kenőccsel kell kezdeni, amit az elváltozások megszűnéséig naponta kétszer kell alkalmazni. Ha a tünetek kiújulnak, vissza kell térni a Protopic 0,1% kenőcs napi kétszeri alkalmazására. Ha a beteg klinikai állapota megengedi, meg kell kísérelni a naponkénti alkalmazások számának csökkentését vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcs alkalmazására való áttérést.

Rendszerint a kezelés elkezdése után egy héten belül javulás észlelhető. Ha kéthetes kezelés után sem tapasztalható javulás, egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni.

#### *Idősek*

Idősekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat, azonban az ezzel a betegcsoporttal szerzett klinikai tapasztalatok alapján nincs szükség a dózis módosítására.

#### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekeknél (2 éveseknél vagy annál idősebbeknél) a kisebb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcsöt kell alkalmazni.

A kezelés megkezdésekor legfeljebb három hétig a kenőcsöt naponta kétszer kell alkalmazni. Ezután a kezelések számát napi egyre kell csökkenteni, és a kenőcs alkalmazását ilyen adagolással az elváltozások megszűnéséig kell folytatni (lásd 4.4 pont).

A Protopic kenőcsöt 2 éves kor alatti gyermekeknél nem szabad alkalmazni, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

### Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik reagáltak a legfeljebb hat héten keresztül, napi kétszer alkalmazott takrolimusz-kenőccsel történő kezelésre (az elváltozások megszűntek, majdnem megszűntek, illetve javultak), alkalmasak a fenntartó kezelés megkezdésére.

#### *Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

Felnőtt betegeknél a Protopic 0,1% kenőcsöt kell alkalmazni.

A betegség fellobbanásának megelőzésére a Protopic kenőcsöt naponta egyszer, hetente kétszer (pl. hétfőn és csütörtökön) kell alkalmazni az atópiás dermatitis által gyakran érintett területeken. Az alkalmazások között két-három Protopic-kezelés nélküli napnak kell elteltie.

Tizenkét hónapig tartó kezelés elteltével a kezelőorvosnak felül kell vizsgálnia a beteg állapotát, és döntenie kell arról, hogy a 12 hónapon túli fenntartó kezelésre vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok hiányában is folytatni kell-e a fenntartó kezelést.

Ha a betegség fellángolására utaló jelek ismét megjelennek, akkor újra el kell kezdeni a napi kétszeri alkalmazást (lásd fent, A fellobbanás kezelése című részt).

#### *Idősek*

Idősekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat (lásd fent, A fellobbanás kezelése című részt).

#### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekeknél (2 éveseknél vagy annál idősebbeknél) a kisebb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcsöt kell alkalmazni.

A betegség fellobbbanásának megelőzésére a Protopic kenőcsöt naponta egyszer, hetente kétszer (pl. hétfőn és csütörtökön) kell alkalmazni az atópiás dermatitis által gyakran érintett területeken. Az alkalmazások között két-három Protopic-kezelés nélküli napnak kell eltelnie.

Gyermekek esetében a 12 hónapos kezelés utáni felülvizsgálat során a kezelést fel kell függeszteni, hogy meg lehessen ítélni a kezelési séma folytatásának szükségességét, és értékelni lehessen a betegség lefolyását.

A Protopic kenőcsöt 2 éves kor alatti gyermekeknél nem szabad alkalmazni, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Az alkalmazás módja

A Protopic kenőcsöt vékony rétegben kell felvinni az érintett vagy rendszerint érintett bőrfelületekre.

A Protopic kenőcs a test bármely részén alkalmazható, beleértve az arcot, nyakat, valamint a hajlatokat is, kivéve a nyálkahártyákat. Nem szabad a Protopic kenőcsöt okkluzív kötés alatt alkalmazni, mivel ezt az alkalmazási módot nem vizsgálták a betegeknél (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, általában a makrolidokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Protopic kenőcs alkalmazása során minimálisra kell csökkenteni a bőrt érő napfényt és szoláriumból eredő UV-fény használatát, továbbá kerülni kell az UVB- vagy UVA-sugárzással és psoralen-tartalmú anyagokkal végzett kombinációs kezelést (PUVA) (lásd 5.3 pont). Az orvosnak megfelelő fényvédő módszereket kell javasolnia a betegnek, úgymint a napon töltött idő minimálisra csökkentése, fényvédő készítmények alkalmazása, testének megfelelő ruházattal való fedése. A Protopic kenőcs nem alkalmazható potenciálisan malignus vagy premalignus leziók esetén. A kezelőorvosnak ellenőriznie kell, hogy a kezelt területen kialakult-e – az előző ekcémától eltérő – bármilyen új elváltozás.

A takrolimusz-kenőcs alkalmazása nem javasolt, ha a beteg bőrének védőrétege károsodott, például Netherton-szindróma, lemezes ichthyosis, generalizált erythrodermia, pyoderma gangrenosum vagy cutan graft versus host betegség esetén. Ezen betegségek esetében a takrolimusz szisztémás felszívódása megemelkedhet. Ezen betegségek esetében a forgalomba hozatal utáni megfigyelés során a vérben megemelkedett takrolimusz-szintet mértek. A Protopic nem alkalmazható olyan betegeknek, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek, vagy immunszuppressziót okozó terápiában részesülnek.

A Protopic óvatosan alkalmazandó az olyan betegeknek, akiknél kiterjedt bőrterület hosszú időn keresztül érintett, különösen gyermekek esetében (lásd 4.2 pont). A Protopic-kezelés során a betegeket és különösen a pediátriai betegeket folyamatosan kell vizsgálni a kezelésre adott válasz és a kezelés folytatásának szükségessége tekintetében. Gyermekek esetében ennek a vizsgálatnak 12 hónap elteltével magában kell foglalnia a Protopic-kezelés felfüggesztését is (lásd 4.2 pont). Nincs megfelelő adat a Protopic kenőcs 2 évnél fiatalabb gyermekek fejlődő immunrendszerére kifejtett hatásáról (lásd 4.1 pont).

A Protopic hatóanyaga a takrolimusz, amely egy kalcineurin-inhibitor. Szervátültetésen átesett betegeknek a kalcineurin-inhibitor szisztémás adását követően hosszú ideig tartó, szisztémás és nagyfokú immunszuppresszió lymphomák és bőrdaganatok kialakulásának fokozott veszélyével járt együtt. Atópiás dermatitisben szenvedő, Protopic-kal kezelt betegeknek nem találtak jelentős szisztémás takrolimusz-szintet, és a helyi immunszuppresszió szerepe nem ismert.

A hosszú távú vizsgálatok eredményei és a tapasztalatok alapján a Protopic kenőcs és a malignus betegségek kialakulása közötti kapcsolat nem igazolódott, de biztos következtetéseket nem lehet levonni. A klinikai állapot orvos általi megítélése alapján a takrolimusz-kenőcsöt a lehető

legalacsonyabb hatásereőségben és a lehető legritkábban javasolt használni, a szükséges legrövidebb ideig (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokban nem gyakran (0,8%-ban) figyeltek meg lymphadenopathiát. Ezek nagy része különböző fertőzésekhez (bőr, légúti, fog) volt kapcsolható, és megfelelő antibiotikus kezelésre megszűnt. A kezelés kezdetekor meglévő lymphadenopathiát ki kell vizsgálni és megfigyelés alatt kell tartani. Ha a lymphadenopathia állandósul, ki kell deríteni ennek okát. Ha a lymphadenopathia oka nem deríthető ki, illetve akut mononucleosis infectiosa esetén fontolóra kell venni a Protopic-kezelés befejezését. Az olyan betegeket, akiknél a kezelés alatt lymphadenopathia alakul ki, gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy bizonyítható legyen, hogy a lymphadenopathia visszafejlődött.

Az atópiás dermatitises betegek hajlamosak felszínes bőrfertőzésekre. A Protopic kenőcs hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták a befertőződött atópiás dermatitisben. Mielőtt a Protopic-kezelés elkezdődne, a kezelendő helyeken kialakult fertőzéseket előzőleg meg kell szüntetni. A Protopic-kezelés megemeli a folliculitis és herpes vírus fertőzések kockázatát (herpes simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposi-féle varicelliform kiütések) (lásd 4.8 pont). Ezen fertőzések jelenlétében mérlegelni kell a Protopic-kezelés előnyeit és kockázatait.

A Protopic kenőcs alkalmazását követően ugyanazt a területet 2 órán belül nem szabad bőrlágyító termékkel kezelni. Más helyileg alkalmazott gyógyszerek egyidejű használatát nem vizsgálták. Nem állnak rendelkezésre tapasztalatok szisztémásan alkalmazott szteroidok és immunszuppresszánsok egyidejű alkalmazására vonatkozóan.

El kell kerülni, hogy a kenőcs szembe vagy nyálkahártyára jusson. Ha véletlenül mégis odajutna, a kenőcsöt alaposan ki kell törölni és/vagy a területet vízzel le kell mosni.

Nem vizsgálták, hogy a Protopic kenőcs alkalmazható-e okkluzív kötés alatt. Okkluzív ruházat viselése nem ajánlott.

Mint egyéb helyileg alkalmazott gyógyszereknél, a kezelés után a betegeknek kezet kell mosniuk, hacsak a kéz nem kezelt bőrfelület.

A takrolimusz főként a májban metabolizálódik. Bár helyi alkalmazáskor a vérszint alacsony, a Protopic kenőcsöt óvatosan kell alkalmazni májelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

A Protopic kenőcs butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz segédanyagként, amely helyi bőrreakciókat (pl.: kontakt dermatitis) vagy szem- és nyálkahártya-irritációt okozhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Formális helyi interakciós vizsgálatokat takrolimuszt tartalmazó kenőccsel nem végeztek.

A takrolimusz nem bomlik el az emberi bőrben, ami azt jelzi, hogy nem valószínűek percután kölcsönhatások, amelyek a takrolimusz lebomlását befolyásolnák.

A szisztémásan adott takrolimuszt a máj citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzimje metabolizálja. A helyileg alkalmazott takrolimusz-kenőcs csak nagyon kis mértékben szívódik fel szisztémásan (< 1,0 ng/ml), és nem valószínű, hogy ennek mértékét az ismert CYP3A4-gátlók egyidejű használata befolyásolná. Mégis, a kölcsönhatások lehetősége a szisztémásan adott CYP3A4-gátlókkal (pl. eritromicinnel, itakonazollal, ketokonazollal és diltiazemmel) nem zárható ki teljesen olyan betegeknél, akik kiterjedt betegségben és/vagy erythrodermiában szenvednek. Ezekben az esetekben a Protopic kenőcsöt csak óvatosan szabad alkalmazni.

#### Gyermekek és serdülők

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot végeztek a C szerocsoportú *Neisseria meningitidis* elleni protein-konjugált vakcinával 2–11 éves gyermekeknél. Nem figyeltek meg a vakcinára adott azonnali

válaszra, az immunmemória kialakulására, vagy a humorális és sejtmediált immunitásra gyakorolt hatást (lásd 5.1 pont).

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a takrolimusz-tartalmú kenőcs tekintetében. Állatkísérletek során szisztémás alkalmazást követően reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél potenciális veszély nem ismert.

A Protopic kenőcs alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, csak nagyon indokolt esetben.

##### Szoptatás

Humán vizsgálatok bizonyítják, hogy szisztémás alkalmazás után a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Bár a klinikai adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz-kenőcsből szisztémásan csak kevés szívódik fel, a Protopic kenőcs alkalmazásának időszakában a szoptatás nem javasolt.

##### Termékenység

A termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Protopic kenőcs nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatok során a betegek mintegy felében észleltek bőrirritációt a kezelés helyén. Az égő érzés, pruritus nagyon gyakori, a tünetek többnyire enyhék vagy közepes súlyosságúak és a kezelés kezdetétől számított egy héten belül általában elmúlnak. Gyakori mellékhatás a bőr erythema, továbbá megfigyeltek az alkalmazás helyén melegségérzetet, fájdalmat, paraesthesiat és kiütést.

Alkoholintolerancia (alkoholtartalmú italok fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrirritáció) szintén gyakori.

A betegeknél nagyobb lehet a kockázata a folliculitis, akne és herpes vírus fertőzések kialakulásának.

Feltételezhetően a kezelés következtében fellépő mellékhatások a következőkben foglalhatók össze: Gyakorisági mutatók: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| Szervrendszeri kategória                | Nagyon gyakori $\geq 1/10$ | Gyakori $\geq 1/100$ és $< 1/10$                                                                                                                                | Nem gyakori $\geq 1/1000$ és $< 1/100$ | Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitaferőzések |                            | Helyi bőrfertőzések, etiológiától függetlenül, beleértve többek között az alábbiakat: ekzema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, herpes vírus fertőzések, |                                        | Herpes zoster ophthalmicus*                                                  |

|                                                          |                                                       |                                                                                                                                                                             |       |                                             |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|
|                                                          |                                                       | Kaposi-féle varicelliform kiütések*                                                                                                                                         |       |                                             |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek        |                                                       | Alkoholintolerancia (az arc kipirulása vagy bőrirritáció alkoholtartalmú italok fogyasztása után)                                                                           |       |                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                      |                                                       | Paraesthesia és dysaesthesia (hyperaesthesia, égő érzés)                                                                                                                    |       |                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei       |                                                       | Pruritus                                                                                                                                                                    | Acne* | Rosacea*, lentigo*                          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Kezelt területen égő érzés, kezelt területen pruritus | Kezelt területen melegség érzés, kezelt területen erythema, kezelt területen fájdalom, kezelt területen irritáció, kezelt területen paraesthesia, kezelt területen kiütések |       | Kezelt területen ödéma*                     |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei            |                                                       |                                                                                                                                                                             |       | Emelkedett gyógyszer szint* (lásd 4.4 pont) |

\* A forgalomba hozatalt követően számoltak be erről a mellékhatásról.

#### Fenntartó kezelés

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő felnőttek és gyermekek fenntartó kezelésének vizsgálata során (heti kétszeri alkalmazás mellett) a következő mellékhatások esetében tapasztaltak nagyobb előfordulási gyakoriságot a kontroll-csoporthoz képest: impetigo az alkalmazás helyén (gyermekeknél 7,7%) és fertőzések az alkalmazás helyén (gyermekeknél 6,4%, míg felnőtteknél 6,3%).

#### Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél jelzettekéhez.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Helyi alkalmazásnál túlادagolás nem valószínű.

Ha a beteg véletlenül lenyelt volna a kenőcsből, az általános szupportív kezelés lehet megfelelő, amely magában foglalhatja a vitális jelek monitorozását és a klinikai állapot megfigyelését. A kenőcsben lévő vivőanyagok jellege miatt a hánytatás vagy gyomormosás nem ajánlott.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Dermatitis készítményei, kortikoszteroidok kivételével, ATC kód: D11AH01

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A takrolimusz hatásmechanizmusa atópiás dermatitis kezelésében nem ismert minden részletében. Bár ismerjük az alábbi megfigyeléseket, ezek klinikai jelentősége atópiás dermatitis kezelésében nem ismert.

A takrolimusz azáltal, hogy specifikus citoplazmatikus immunofilinhez kötődik (FKBP12), gátolja a kalcium-függő jelátvivő rendszereket a T-sejtekben, amivel meggátolja az IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 és egyéb citokinek, mint pl. a GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  átírását és szintézisét.

*In vitro* a normál emberi bőr Langerhans sejtjeiben a takrolimusz csökkenti a T-sejteket stimuláló hatást. Kimutatták, hogy a takrolimusz gátolja a gyulladásos mediátorok felszabadulását a bőr hízósejtjeiből, basophil és eosinophil leukocitáiból.

Állatkísérletekben a takrolimusz kenőcs csökkentette a gyulladásos reakciókat olyan kísérletes és spontán dermatitiszes esetekben, amelyek hasonlítanak az emberi atópiás dermatitishez. A takrolimusz kenőcs nem csökkentette a bőr vastagságát, és nem okozott bőrrófiát állatokban.

Atópiás dermatitiszes betegeknél a bőrtünetek javulása a takrolimusz kenőccsel történő kezelés folyamán nagy valószínűséggel a Langerhans sejteken egyrészt az Fc receptor expressziójának gátlásával függ össze, másrészt e sejtek T-lymphocytákat hiperaktiváló hatásának csökkentésével. A takrolimusz-tartalmú kenőcs nem befolyásolja emberben a kollagénszintézist.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Protopic hatásosságát és biztonságosságát több mint 18 500 takrolimusz kenőccsel kezelt beteggel vizsgálták I–III. fázisú vizsgálatokban. Hat nagy vizsgálatnak az eredményei kerülnek itt összefoglalásra.

Egy hat hónapos multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatban naponta kétszer alkalmaztak 0,1% takrolimusz kenőcsöt közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegeknél, és ezt hasonlították össze helyi kortikoszteroid alapú kezeléssel (0,1% hidrokortizon-butirát a törzsön és a végtagokon, 1% hidrokortizon-acetát az arcon és a nyakon). Az elsődleges végpont a 3 hónapos kezelés hatására adott válaszarány volt, amit a kiindulási vizit és a 3. havi viziten adott mEASI (módosított Ekcéma Area és Súlyossági Index) pontok összehasonlítása alapján legalább 60%-os javulást mutató betegek arányában határoztak meg. A 0,1% takrolimusz kezelési csoportban a válaszarány (71,6%) szignifikánsan nagyobb volt, mint a helyi kortikoszteroid alapú kezelésben részesülők csoportjában (50,8%;  $p < 0,001$ ; 1. táblázat). A 6. hónapnál észlelt válaszarányok hasonlóak voltak a 3. hónapnál mért válaszarányokhoz.

#### **1. táblázat: Hatékonyság a 3. hónapban**

|                                                                                 | Helyi kortikoszteroid kezelés§<br>(N=485) | Takrolimusz 0,1%<br>(N=487) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Az mEASI-ben (elsődleges végpont) $\geq 60\%$ javulást mutató válaszok aránya§§ | 50,8%                                     | 71,6%                       |
| Az orvos általános értékelése alapján $\geq 90\%$ javulást mutatók aránya       | 28,5%                                     | 47,7%                       |

§ Helyi kortikoszteroid kezelés: 0,1% hidrokortizon-butirát a törzsön és a végtagokon, 1% hidrokortizon-acetát az arcon és a nyakon.

§§ magasabb értékek = nagyobb javulás

A legtöbb mellékhatás incidenciája és formája hasonló volt a két kezelési csoportban. A bőr égő érzése, herpes simplex, alkoholintolerancia (alkoholfogyasztás után arckipirulás és bőrzékenység), bőrbizsergés, hyperaesthesia, akne, gombás dermatitis gyakrabban fordult elő a takrolimusz kezelési csoportban. A vizsgálat során egyik kezelési csoportban sem fordult elő a laboratóriumi értékekben és a vitális jelekben klinikailag lényeges változás.

A második vizsgálatban, 2 és 15 év közötti közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek kaptak három hétig kezelést naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőccsel, 0,1% takrolimusz kenőccsel vagy 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel. Az elsődleges végpont az mEASI görbe alatti területe (AUC) volt, amit a kiindulási érték hányadában számolt és a kezelés időtartamára átlagolt értékben adtak meg. Ennek a multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatnak az eredményei azt mutatták, hogy a 0,03% és 0,1% takrolimusz kenőcs szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az 1% hidrokortizon-acetát kenőcs (2. táblázat).

**2. táblázat: Hatékonyság a 3. héten**

|                                                                                                | Hidrokortizon-acetát<br>1%<br>(N=185) | Takrolimusz 0,03%<br>(N=189) | Takrolimusz 0,1%<br>(N=186) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Medián mEASI érték a kiindulási átlagos AUC érték százalékában kifejezve (elsődleges végpont)§ | 64,0%                                 | 44,8%                        | 39,8%                       |
| Az orvos általános értékelése alapján $\geq 90\%$ javulást mutatók aránya                      | 15,7%                                 | 38,5%                        | 48,4%                       |

§ alacsonyabb értékek = nagyobb javulás

A bőr helyi égő érzésének incidenciája nagyobb volt a takrolimusz kezelési csoportban, mint a hidrokortizon-csoportban. A pruritus a takrolimusz-csoportban idővel csökkent, de a hidrokortizon-csoportban nem. A klinikai vizsgálat során egyik kezelési csoportban sem fordult elő klinikailag lényeges változás sem a laboratóriumi eredményekben, sem a vitális jelekben.

A harmadik multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálat célja a napi egyszer vagy kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz-kenőcs hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata összehasonlítva napi kétszer alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekekben. A kezelés időtartama legfeljebb három hét volt.

**3. táblázat: Hatékonyság a 3. héten**

|                                                                       | Hidrokortizon-acetát<br>1%<br>Naponta kétszer<br>(N=207) | Takrolimusz 0,03%<br>Naponta egyszer<br>(N=207) | Takrolimusz 0,03%<br>Naponta kétszer<br>(N=210) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Az mEASI százalékos csökkenésének medián értéke (elsődleges végpont)§ | 47,2%                                                    | 70,0%                                           | 78,7%                                           |
| Az orvos általános értékelése szerint $\geq 90\%$ javulás             | 13,6%                                                    | 27,8%                                           | 36,7%                                           |

§ magasabb értékek = nagyobb javulás

Az elsődleges végpontot az mEASI érték százalékos csökkenésében adták meg a kezelés végén mért értéket a kiindulási értékhez hasonlítva. Statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást észleltek a naponta egyszer és a naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz-kenőcs kezelés mellett, mint a naponta kétszer alkalmazott hidrokortizon-acetát kenőcs kezelés mellett ( $p < 0,001$  mindkettőre). A naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz-kenőcs kezelés hatékonyabb volt, mint a naponta

egyszer alkalmazott (3. táblázat). A bőr helyi égő érzésének incidenciája nagyobb volt a takrolimusz-csoportban, mint a hidrokortizon-csoportban. A vizsgálat során egyik csoportban sem fordult elő a laboratóriumi eredményekben vagy a vitális jelekben klinikailag lényeges változás.

A negyedik vizsgálatban, megközelítőleg 800 beteg (2 éves vagy idősebb) kapott 0,1% takrolimusz-kenőcsöt intermittálóan vagy folyamatosan egy nyílt, hosszú távú biztonságossági vizsgálatban, ami legfeljebb négy évig tartott, 300 beteg kapott legalább három évig kezelést, és 79 beteg kapott minimum 42 hónapig tartó kezelést. Az EASI pontoknak és az érintett bőrfelületnek a kiindulásihoz viszonyított változása alapján, az életkortól függetlenül a betegek atópiás dermatitisében minden egymást követő időpontban javulást észleltek. Ezenkívül, a vizsgálat során a hatékonyság csökkenése nem volt kimutatható. A mellékhatások incidenciája a vizsgálat előrehaladtával csökkenő tendenciát mutatott a betegek életkorától függetlenül. A három leggyakrabban előforduló mellékhatás az influenzaszerű tünetek (megfázás, nátha, influenza, felső légúti infekció stb.), a pruritus és a bőr égő érzése volt. Ebben a hosszú távú vizsgálatban nem fordultak elő olyan mellékhatások, amelyeket ne észleltek volna rövidebb időtartamú és/vagy korábbi klinikai vizsgálatokban.

Az enyhe–súlyos atópiás dermatitis fenntartó kezelésére alkalmazott takrolimusz-kenőcs hatásosságának és biztonságosságának értékelésére 524 beteg bevonásával két hasonló szerkezetű, III. fázisú, multicentrikus klinikai vizsgálatot végeztek, az egyiket felnőttek (16. életévüket betöltött), a másikat pedig gyermekek (2–15 éves kor között) körében. Az aktív betegségben szenvedő betegek mindkét vizsgálat esetében nyílt fázisba (open-label period, OLP) léptek be, melynek során az érintett elváltozásokat naponta kétszer kezelték takrolimusz kenőccsel, amíg a javulás el nem ért egy előre meghatározott pontszámot [az Investigator’s Global Assessment (vizsgáló globális értékelése, IGA) szerinti  $\leq 2$ -es pontszám, vagyis az elváltozások megszűntek, majdnem megszűntek, illetve javultak], de legfeljebb 6 héten keresztül. Ezután a betegek beléptek a vizsgálat legfeljebb 12 hónapig tartó kettős vak fenntartó (DCP-Disease Control Period) szakaszába. A betegeket vagy a takrolimusz kenőccsel (felnőtteknek 0,1%-os, gyermekeknek 0,03%-os hatáserősségben), vagy a vivőanyaggal kezelték csoportjába randomizálták. A vizsgálati készítményt hetente kétszer, hétfőn és csütörtökön kellett alkalmazniuk. A betegség exacerbációja esetén a betegeket ismét nyílt elrendezésben kezelték takrolimusz kenőccsel naponta kétszer, legfeljebb hat hétig, amíg az IGA pontszám vissza nem tért a  $\leq 2$ -es értékre.

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálat esetében a betegség „érdemi terápiás beavatkozást” igénylő exacerbációinak száma volt a DCP során. Exacerbációnak minősült, ha a fellángolás első napján az IGA elérte a 3-5-ös pontszámot (azaz közepesen súlyos, súlyos és nagyon súlyos betegség), és az exacerbáció több mint 7 napos kezelést igényelt. Mindkét vizsgálat a heti kétszer alkalmazott takrolimusz-kenőcs szignifikáns előnyét mutatta az elsődleges és másodlagos végpontok tekintetében, 12 hónapos időszak alatt az enyhe – súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek összesített csoportjában. A közepesen súlyos – súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek összesített alcsoportjában végzett elemzés eredményei alapján is statisztikailag szignifikánsnak mutatkoztak ezek a különbségek (4. táblázat). E vizsgálatok során új, eddig nem tapasztalt nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

#### 4. táblázat: Hatásosság (a közepesen súlyos –súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek alpopulációjában)

|                                                                                                                                                                             | Felnőttek, $\geq 16$ év                          |                                        | Gyermekek, 2–15 év                                |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                             | Takrolimusz<br>0,1%<br>Hetente kétszer<br>(N=80) | Vivőanyag<br>Hetente kétszer<br>(N=73) | Takrolimusz<br>0,03%<br>Hetente kétszer<br>(N=78) | Vivőanyag<br>Hetente kétszer<br>(N=75) |
| Érdemi kezelést igénylő BE-k számának medián értéke a kockázatnak való kitettség időtartamával korrigálva (érdemi beavatkozást igénylő BE-t nem mutató betegek %-os aránya) | 1,0 (48,8%)                                      | 5,3 (17,8%)                            | 1,0 (46,2%)                                       | 2,9 (21,3%)                            |

|                                                                                                                                                           |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Az érdelemi beavatkozást igénylő első BE-ig eltelt idő medián értéke                                                                                      | 142 nap     | 15 nap      | 217 nap     | 36 nap      |
| BE-k számának medián értéke a kockázatnak való kitettség időtartamával korrigálva (azon betegek %-os aránya, akik nem tapasztaltak BE-vel járó időszakot) | 1,0 (42,5%) | 6,8 (12,3%) | 1,5 (41,0%) | 3,5 (14,7%) |
| Az első BE-ig eltelt idő medián értéke                                                                                                                    | 123 nap     | 14 nap      | 146 nap     | 17 nap      |
| Az exacerbációk kezelési napjainak átlagos (SD) százalékos aránya                                                                                         | 16,1 (23,6) | 39,0 (27,8) | 16,9 (22,1) | 29,9 (26,8) |

BE: Betegség exacerbációja

$P < 0,001$  a 0,1%-os (felnőttek) és 0,03%-os (gyermekek) takrolimusz-kenőcs javára az elsődleges és a fő másodlagos végpontok tekintetében

Egy hét hónapos, kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálatban közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekeket (2–11 éves) vizsgáltak. Az egyik betegcsoport ( $n = 121$ ) három hétig kapott naponta kétszer, majd naponta egyszer Protopic 0,03% kenőcsöt a tünetek megszűnéséig. Az összehasonlító betegcsoportot ( $n = 111$ ) két hétig kezelték naponta kétszer az arcon és a nyakon alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát (HA) kenőccsel, valamint a törzsön és a végtagokon alkalmazott 0,1% hidrokortizon-butirát kenőccsel, majd naponta kétszer minden érintett területen HA kenőccsel. Ebben az időszakban a betegek és a kontroll személyek ( $n = 44$ ) C szerocsoportú *Neisseria meningitidis* elleni protein-konjugált vakcinával elsődleges immunizálásban és emlékeztető oltásban részesültek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vakcinációra adott válaszarány volt, amit az 5. heti kontrollvizsgálaton 8-as vagy ennél nagyobb szérumbaktericid ellenanyag (SBA) titert mutató betegek arányával határoztak meg. Az 5. héten észlelt válaszarányok a kezelési csoportok (hidrokortizon: 98,3%, takrolimusz-kenőcs: 95,4%; 7–11 évesek: 100% mindkét csoportban) közötti ekvivalenciára utaltak. A kontroll-csoportban kapott eredmények hasonlóak voltak.

A vakcinációra adott elsődleges válasz nem módosult.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy helyi alkalmazás után a takrolimusz koncentrációja a szisztémás keringésben alacsony és átmeneti, ha egyáltalán kimutatható.

### Felszívódás

Egészséges embereken végzett vizsgálatokban azt találták, hogy a takrolimusz-kenőcs egyszeri vagy ismételt helyi alkalmazása esetén a takrolimusz szisztémásan nem, vagy alig mutatható ki.

Transzplantált betegeknél szisztémás immunszuppresszióhoz az orálisan alkalmazott takrolimusz célkoncentrációjának mélyponti értéke 5–20 ng/ml. A legtöbb atópiás dermatitiszes betegnél (felnőttek és gyermekek), akiket egyszer vagy ismételten kezeltek (0,03-0,1%) takrolimusz kenőccsel, valamint legalább 5 hónapos csecsemőknél, akiket takrolimusz kenőccsel (0,03%) kezeltek, a takrolimusz koncentrációja a vérben 1,0 ng/ml alatt volt. Ha előfordult, az 1 ng/ml-nél magasabb plazmakoncentráció átmeneti volt. A szisztémás felszívódás mértéke a kezelt bőrfelület méretétől függ. A felszívódásnak mind a mértéke, mind a sebessége a bőr gyógyulásával párhuzamosan csökken. A felnőttekben és a gyermekekben is, akik testfelületének átlagban 50%-át kezelték, a takrolimusz AUC-vel kifejezett szisztémás expozíciója a Protopic kenőcsből mintegy 30-szor alacsonyabb, mint ahogy az immunszuppresszió céljából, vese-, illetve májtranszplantáción átesett betegeknél orálisan adott takrolimusz után volt mérhető. Nem ismert az a legalacsonyabb takrolimusz plazmakoncentráció, amelyiknél már szisztémás hatás észlelhető.

Nem észlelték takrolimusz szisztémás akkumulációjának jeleit olyan betegeknél (sem gyermekekben, sem felnőttekben), akiket hosszú ideig (maximálisan 1 évig) kezeltek takrolimusz-tartalmú kenőccsel.

### Eloszlás

A takrolimusz-kenőcsből a hatóanyag-felszívódás csekély, ezért a takrolimusz erős kötődése a szérumfehérjékhez (> 98,8%) nem klinikai jelentőségű.

A takrolimusz-kenőcs helyi alkalmazása esetén a takrolimusz csak a bőrbe hatol be szelektíven és minimális a felszívódás a szisztémás keringésbe.

### Biotranszformáció

Nem volt kimutatható a takrolimusz metabolizmusa emberi bőrben. A szisztémás keringésbe jutó takrolimuszt a máj CYP3A4 enzime metabolizálja.

### Elimináció

Intravénás adás után a takrolimusz lassan ürül a vérből. Az átlagos teljes test clearance közelítően 2,25 l/h. A szisztémásan elérhető takrolimusz máj clearance értéke csökkenhet súlyos májkárosodásban, valamint, ha a beteget egyidejűleg CYP3A4-t erősen gátló gyógyszerekkel is kezelik.

A kenőcs ismételt helyi alkalmazását követően a takrolimusz becsült átlagos felezési ideje felnőttekben 75 óra, gyermekekben 65 óra.

### *Gyermekek és serdülők*

A takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságai helyi alkalmazás után a felnőtteknél jelentettekhez hasonlóak, minimális szisztémás expozíció és a felhalmozódásra utaló jelek nélkül (lásd fent).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Ismételt dózisú toxicitás és lokális tolerancia vizsgálat

A takrolimusz-kenőcs vagy a kenőcs vivőanyagának tartós helyi alkalmazása patkányokon, nyulakon és törpesertéseken enyhe bőrelváltozásokat eredményezett, mint erythema, ödéma és papula. Hosszú távú helyi kezelés a takrolimusz-tartalmú kenőccsel patkányokban a szisztémás toxicitás jeleit mutatta, ami vese, hasnyálmirigy, szem és idegrendszeri elváltozásokban nyilvánult meg. Ez annak volt a következménye, hogy a takrolimusz rácsálók bőrén keresztül jól felszívódik és magas szisztémás koncentrációt ér el. Kissé mérsékeltebb testtömeg-gyarapodás volt az egyetlen szisztémás elváltozás, amelyet magas hatóanyagtartalmú (3%) takrolimusz kenőccsel kezelt nőtény törpesertéseken tapasztaltak.

A nyulak különösen érzékenynek bizonyultak az intravénásan adott takrolimuszra, és reverzibilis cardiotoxicus hatások voltak észlelhetők.

### Mutagenitás

*In vitro* és *in vivo* tesztekben a takrolimusz nem bizonyult genotoxikusnak.

### Karcinogenitás

Szisztémás karcinogenitási vizsgálatokban a takrolimusz egereknél (18 hónap) és patkányoknál (24 hónap) nem bizonyult karcinogénnek.

A 0,1%-os hatóanyagtartalmú kenőccsel lefolytatott 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban egereknél bőrdaganatokat nem észleltek. Ugyanebben a vizsgálatban azonban magas szisztémás expozíció mellett megemelkedett a lymphomák incidenciája.

Egy foto-karcinogenitási vizsgálatban szőrtelen albínó egereket kezeltek hosszú távon takrolimusz kenőccsel és UV besugárzással. A takrolimusz kenőccsel kezelt egereknél statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a bőrtumorok (laphámcarcinoma) kifejlődéséig eltelt idő, és megnőtt a kifejlődött tumorok száma. Ez a hatás a magasabb (0,3%-os és 1%-os koncentrációknál) lépett fel. Jelenleg nem ismert, hogy humán vonatkozásban ennek van-e relevanciája. Nem tisztázott, hogy a takrolimusz ezen hatása a szisztémás immunszuppresszió vagy helyi hatásoknak a következménye. A kockázat emberre nézve nem zárható ki teljesen, mivel a takrolimusz kenőcs hosszú távú alkalmazása esetén a helyi immunszuppresszió veszélye ismeretlen.

### Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál és nyulaknál embrió-/ és foetotoxicus hatást észleltek, de csak olyan dózisokban, amelyek az anyára jelentősen toxikusak voltak. Magas szubkután takrolimusz dózisok adásakor a spermiumok funkciójának csökkenését mutatták ki hím patkányoknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

fehér vazelin  
folyékony paraffin  
propilén-karbonát  
fehér méhviasz  
kemény paraffin  
butilhidroxitoluol (E321)  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

LDPE belső bevonattal ellátott, fehér, csavaros PP kupakkal lezárt tubus.

Kiszerelés: 10 g, 30 g és 60 g.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/02/201/001

EU/1/02/201/002

EU/1/02/201/005

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. február 28.

A forgalombahozatali engedély megújításának dátuma: 2006. november 20.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopic 0,1% kenőcs

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 g Protopic 0,1% kenőcs 1,0 mg takrolimuszt tartalmaz takrolimusz-monohidrát formájában (0,1%).

### Ismert hatású segédanyag

Butilhidroxitoluol (E321) 15 mikrogramm/g kenőcs.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kenőcs

Fehér vagy halványsárgás kenőcs.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Protopic 0,1% kenőcs felnőtteknél és (16 éves és annál idősebb) serdülőknél javallt.

#### A fellobbanás kezelése

*Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelése olyan felnőttek esetében, akik nem reagálnak megfelelően, vagy nem tolerálják a szokásos kezeléseket, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokat.

#### Fenntartó kezelés

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelése a betegség fellobbanásának megelőzése, illetve a fellobbanásmentes időszakok megnyújtása érdekében, olyan betegeknek, akik a betegség gyakori exacerbációját tapasztalják (évente négyszer vagy többször), és akik kezdetben reagáltak a maximum 6 hétig tartó, napi kétszeri takrolimusz-kenőcs alkalmazására (az elváltozások megszűnése, jelentős javulása vagy a tünetek enyhülése).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Protopic-kezelést csak olyan orvos indíthatja el, aki tapasztalattal rendelkezik az atópiás dermatitis diagnosztizálásában és kezelésében.

A Protopic két hatáserősségben kapható, Protopic 0,03% és Protopic 0,1% kenőcs.

#### Adagolás

#### A fellobbanás kezelése

A Protopic egyaránt alkalmazható rövid tartamú és hosszabb, intermittáló kezelésre is. Hosszú távon a kezelés nem lehet folyamatos.

A Protopic-kezelést a jelek és tünetek első megjelenésekor el kell kezdeni. Minden érintett bőrterületet addig kell Protopic-kal kezelni, amíg az elváltozások megszűnnek, majdnem megszűnnek, illetve javulnak. Ezután a betegek alkalmasnak tekinthetők a fenntartó kezelésre (lásd alább). A betegség tüneteinek visszatérésére utaló első jelek megjelenésekor (fellobbanás) újra el kell kezdeni a kezelést.

#### *Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

A kezelést a Protopic 0,1% kenőccsel kell kezdeni, amit az elváltozások megszűnéséig naponta kétszer kell alkalmazni. Ha a tünetek kiújulnak, vissza kell térni a Protopic 0,1% kenőcs napi kétszeri alkalmazására. Ha a beteg klinikai állapota megengedi, meg kell kísérelni a naponkénti alkalmazások számának csökkentését vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcs alkalmazására való áttérést.

Rendszerint a kezelés elkezdése után egy héten belül javulás észlelhető. Ha kéthetes kezelés után sem tapasztalható javulás, egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni.

#### *Idősek*

Idősekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat, azonban az ezzel a betegcsoporttal szerzett klinikai tapasztalatok alapján nincs szükség a dózis módosítására.

#### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekeknél (2–16 éves) a kisebb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcsöt kell alkalmazni.

A Protopic kenőcsöt 2 éves kor alatti gyermekeknél nem szabad alkalmazni, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik reagáltak a legfeljebb hat héten keresztül, napi kétszer alkalmazott takrolimusz kenőccsel történő kezelésre (az elváltozások megszűntek, majdnem megszűntek, illetve javultak), alkalmasak a fenntartó kezelés megkezdésére.

#### *Felnőttek és serdülők (16 évesek vagy annál idősebbek)*

Felnőtt betegeknél a Protopic 0,1% kenőcsöt kell alkalmazni.

A betegség fellobbbanásának megelőzésére a Protopic kenőcsöt naponta egyszer, hetente kétszer (pl. hétfőn és csütörtökön) kell alkalmazni az atópiás dermatitis által gyakran érintett területeken. Az alkalmazások között két-három Protopic-kezelés nélküli napnak kell elteltetnie.

Tizenkét hónapig tartó kezelés elteltével a kezelőorvosnak felül kell vizsgálnia a beteg állapotát, és döntenie kell arról, hogy a 12 hónapon túli fenntartó kezelésre vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok hiányában is folytatni kell-e a fenntartó kezelést.

Ha a betegség fellángolására utaló jelek ismét megjelennek, akkor újra el kell kezdeni a napi kétszeri alkalmazást (lásd fent, A fellobbbanás kezelése című részt).

#### *Idősek*

Idősekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat (lásd fent, A fellobbbanás kezelése című részt).

#### *Gyermekek és serdülők*

Gyermekeknél (2–16 éves) a kisebb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcsöt kell alkalmazni.

A Protopic kenőcsöt 2 éves kor alatti gyermekeknél nem szabad alkalmazni, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Az alkalmazás módja

A Protopic kenőcsöt vékony rétegben kell felvinni az érintett vagy rendszerint érintett bőrfelületekre.

A Protopic kenőcs a test bármely részén alkalmazható, beleértve az arcot, nyakat, valamint a hajlatokat is, kivéve a nyálkahártyákat. Nem szabad a Protopic kenőcsöt okkluzív kötés alatt alkalmazni, mivel ezt az alkalmazási módot nem vizsgálták a betegeknél (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, általában a makrolidokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Protopic kenőcs alkalmazása során minimálisra kell csökkenteni a bőrt érő napfényt és szoláriumból eredő UV-fény használatát, továbbá kerülni kell az UVB- vagy UVA-sugárzással és psoralen-tartalmú anyagokkal végzett kombinációs kezelést (PUVA) (lásd 5.3 pont). Az orvosnak megfelelő fényvédő módszereket kell javasolnia a betegnek, úgymint a napon töltött idő minimálisra csökkentése, fényvédő készítmények alkalmazása, testének megfelelő ruházattal való fedése. A Protopic kenőcs nem alkalmazható potenciálisan malignus vagy premalignus leziók esetén. A kezelőorvosnak ellenőriznie kell, hogy a kezelt területen kialakult-e – az előző ekcémától eltérő – bármilyen új elváltozás.

A takrolimusz-kenőcs alkalmazása nem javasolt, ha a beteg bőrének védőrétege károsodott, például Netherton-szindróma, lemezes ichthyosis, generalizált erythrodermia, pyoderma gangrenosum vagy cutan graft versus host betegség esetén. Ezen betegségek esetében a takrolimusz szisztémás felszívódása megemelkedhet. Ezen betegségek esetében a forgalomba hozatal utáni megfigyelés során a vérben megemelkedett takrolimusz-szintet mértek. A Protopic nem alkalmazható olyan betegeknél, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek, vagy immunszuppressziót okozó terápiában részesülnek.

A Protopic óvatosan alkalmazandó az olyan betegeknél, akiknél kiterjedt bőrterület hosszú időn keresztül érintett, különösen gyermekek esetében (lásd 4.2 pont). A Protopic-kezelés során a betegeket és különösen a pediátriai betegeket folyamatosan kell vizsgálni a kezelésre adott válasz és a kezelés folytatásának szükségessége tekintetében. Gyermekek esetében ennek a vizsgálatnak 12 hónap elteltével magában kell foglalnia a Protopic-kezelés felfüggesztését is (lásd 4.2 pont).

A Protopic hatóanyaga a takrolimusz, amely egy kalcineurin-inhibitor. Szervátültetésen átesett betegeknél a kalcineurin-inhibitor szisztémás adását követően hosszú ideig tartó, szisztémás és nagyfokú immunszuppresszió lymphomák és bőrdaganatok kialakulásának fokozott veszélyével járt együtt. Atópiás dermatitisben szenvedő, Protopic-kal kezelt betegeknél nem találtak jelentős szisztémás takrolimusz-szintet, és a helyi immunszuppresszió szerepe nem ismert.

A hosszú távú vizsgálatok eredményei és a tapasztalatok alapján a Protopic kenőcs és a malignus betegségek kialakulása közötti kapcsolat nem igazolódott, de biztos következtetéseket nem lehet levonni. A klinikai állapot orvos általi megítélése alapján a takrolimusz-kenőcsöt a lehető legalacsonyabb hatáserelességben és a lehető legritkábban javasolt használni, a szükséges legrövidebb ideig (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokban nem gyakran (0,8%-ban) figyeltek meg lymphadenopathiát. Ezek nagy része különböző fertőzésekhez (bőr, légúti, fog) volt kapcsolható, és megfelelő antibiotikus kezelésre megszűnt. A kezelés kezdetekor meglévő lymphadenopathiát ki kell vizsgálni és megfigyelés alatt kell tartani. Ha a lymphadenopathia állandósul, ki kell deríteni ennek okát. Ha a lymphadenopathia oka nem deríthető ki, illetve akut mononucleosis infectiosa esetén fontolóra kell venni a Protopic-kezelés befejezését. Az olyan betegeket, akiknél a kezelés alatt lymphadenopathia alakul ki, gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy bizonyítható legyen, hogy a lymphadenopathia visszafejlődött.

Az atópiás dermatitises betegek hajlamosak felszínes bőrfertőzésekre. A Protopic kenőcs hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták a befertőződött atópiás dermatitisben. Mielőtt a Protopic-kezelés elkezdődne, a kezelendő helyeken kialakult fertőzéseket előzőleg meg kell szüntetni. A Protopic-kezelés megemeli a folliculitis és herpes vírus fertőzések kockázatát (herpes simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposi féle varicelliform kiütések) (lásd 4.8 pont). Ezen fertőzések jelenlétében mérlegelni kell a Protopic-kezelés előnyeit és kockázatait.

A Protopic kenőcs alkalmazását követően ugyanazt a területet 2 órán belül nem szabad bőrlágyító termékkel kezelni. Más, helyileg alkalmazott gyógyszerek egyidejű használatát nem vizsgálták. Nem állnak rendelkezésre tapasztalatok szisztémásan alkalmazott szteroidok és immunszuppresszánsok egyidejű alkalmazására vonatkozóan.

El kell kerülni, hogy a kenőcs szembe vagy nyálkahártyára jusson. Ha véletlenül mégis odajutna, a kenőcsöt alaposan ki kell törölni és/vagy a területet vízzel le kell mosni.

Nem vizsgálták, hogy a Protopic kenőcs alkalmazható-e okkluzív kötés alatt. Okkluzív ruházat viselése nem ajánlott.

Mint egyéb helyileg alkalmazott gyógyszereknél, a kezelés után a betegeknek kezét kell mosniuk, hacsak a kéz nem kezelt bőrfelület.

A takrolimusz főként a májban metabolizálódik. Bár helyi alkalmazáskor a vérszint alacsony, a Protopic kenőcsöt óvatosan kell alkalmazni májelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

A Protopic kenőcs butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz segédanyagként, amely helyi bőrreakciókat (pl.: kontakt dermatitis) vagy szem- és nyálkahártya-irritációt okozhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Formális helyi interakciós vizsgálatokat takrolimuszt tartalmazó kenőccsel nem végeztek.

A takrolimusz nem bomlik el az emberi bőrben, ami azt jelzi, hogy nem valószínűek perkután kölcsönhatások, amelyek a takrolimusz lebomlását befolyásolnák.

A szisztémásan adott takrolimuszt a máj citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzimje metabolizálja. A helyileg alkalmazott takrolimusz-kenőcs csak nagyon kis mértékben szívódik fel szisztémásan (< 1,0 ng/ml), és nem valószínű, hogy ennek mértékét az ismert CYP3A4-gátlók egyidejű használata befolyásolná. Mégis, a kölcsönhatások lehetősége a szisztémásan adott CYP3A4-gátlókkal (pl. eritromicinnel, itraconazollal, ketokonazollal és diltiazemmel) nem zárható ki teljesen olyan betegeknél, akik kiterjedt betegségben és/vagy erythrodermiában szenvednek. Ezekben az esetekben a Protopic kenőcsöt csak óvatosan szabad alkalmazni.

#### Gyermekek és serdülők

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot végeztek a C szerocsoportú *Neisseria meningitidis* elleni protein-konjugált vakcinával 2–11 éves gyermekeknél. Nem figyeltek meg a vakcinára adott azonnali válasza, az immunmemória kialakulására, vagy a humorális és sejtmediált immunitásra gyakorolt hatást (lásd 5.1 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a takrolimusz-tartalmú kenőcs tekintetében. Állatkísérletek során szisztémás alkalmazást követően reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél potenciális veszély nem ismert.

A Protopic kenőcs alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, csak nagyon indokolt esetben.

#### Szoptatás

Humán vizsgálatok bizonyítják, hogy szisztémás alkalmazás után a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Bár a klinikai adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz-kenőcsből szisztémásan csak kevés szívódik fel, a Protopic kenőcs alkalmazásának időszakában a szoptatás nem javasolt.

#### Termékenység

A termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Protopic kenőcs nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatok során a betegek mintegy felében észleltek bőrirritációt a kezelés helyén. Az égő érzés, pruritus nagyon gyakori, a tünetek többnyire enyhék vagy közepes súlyosságúak és a kezelés kezdetétől számított egy héten belül általában elmúlnak. Gyakori mellékhatás a bőr erythema, továbbá megfigyeltek az alkalmazás helyén melegségérzetet, fájdalmat, paraesthesiat és kiütést.

Alkoholintolerancia (alkohol-tartalmú italok fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrirritáció) szintén gyakori.

A betegekben nagyobb lehet a kockázata a folliculitis, akne és herpes vírus fertőzések kialakulásának.

Feltételezhetően a kezelés következtében fellépő mellékhatások a következőkben foglalhatók össze: Gyakorisági mutatók: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| Szervrendszeri kategória                                 | Nagyon gyakori $\geq 1/10$                            | Gyakori $\geq 1/100$ és $< 1/10$                                                                                                                                                                    | Nem gyakori $\geq 1/1000$ és $< 1/100$ | Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                 |                                                       | Helyi bőrfertőzések, etiológiától függetlenül, beleértve többek között az alábbiakat: ekzema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, herpes vírus fertőzések, Kaposi-féle varicelliform kiütések* |                                        | Herpes zoster ophthalmicus*                                                  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek        |                                                       | Alkoholintolerancia (az arc kipirulása vagy bőrirritáció alkoholtartalmú italok fogyasztása után)                                                                                                   |                                        |                                                                              |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                      |                                                       | Paraesthesia és dysaesthesia (hyperaesthesia, égő érzés)                                                                                                                                            |                                        |                                                                              |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei       |                                                       | Pruritus                                                                                                                                                                                            | Acne*                                  | Rosacea*, lentigo*                                                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Kezelt területen égő érzés, kezelt területen pruritus | Kezelt területen melegség érzés, kezelt területen erythema, kezelt területen fájdalom, kezelt területen irritáció,                                                                                  |                                        | Kezelt területen ödéma*                                                      |

|                                                     |  |                                                                   |  |                                                  |
|-----------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|
|                                                     |  | kezelt területen<br>paraesthesia,<br>kezelt területen<br>kiütések |  |                                                  |
| Laboratóriumi és<br>egyéb vizsgálatok<br>eredményei |  |                                                                   |  | Emelkedett<br>gyógyszorszint*<br>(lásd 4.4 pont) |

\* A forgalomba hozatalt követően számoltak be erről a mellékhatásról.

#### Fenntartó kezelés

Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő felnőttek és gyermekek fenntartó kezelésének vizsgálata során (heti kétszeri alkalmazás mellett) a következő mellékhatások esetében tapasztaltak nagyobb előfordulási gyakoriságot a kontrolcsoporthoz képest: impetigo az alkalmazás helyén (gyermekeknél 7,7%) és fertőzések az alkalmazás helyén (gyermekeknél 6,4%, míg felnőtteknél 6,3%).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Helyi alkalmazásnál túlادagolás nem valószínű.

Ha a beteg véletlenül lenyelt volna a kenőcsből, az általános szupportív kezelés lehet megfelelő, amely magában foglalhatja a vitális jelek monitorozását és a klinikai állapot megfigyelését. A kenőcsben lévő vivőanyagok jellege miatt a hánytatás vagy gyomormosás nem ajánlott.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Dermatitis készítményei, kortikoszteroidok kivételével, ATC kód: D11AH01

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A takrolimusz hatásmechanizmusa atópiás dermatitis kezelésében nem ismert minden részletében. Bár ismerjük az alábbi megfigyeléseket, ezek klinikai jelentősége atópiás dermatitis kezelésében nem ismert.

A takrolimusz azáltal, hogy specifikus citoplazmatikus immunofilinhez kötődik (FKBP12), gátolja a kalcium-függő jelátvivő rendszereket a T-sejtekben, amivel meggátolja az IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 és egyéb citokinek, mint pl. a GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  átírását és szintézisét.

*In vitro* a normál emberi bőr Langerhans sejtjeiben a takrolimusz csökkenti a T-sejteket stimuláló hatást. Kimutatták, hogy a takrolimusz gátolja a gyulladásos mediátorok felszabadulását a bőr hízósejtjeiből, basophil és eosinophil leukocitáiból.

Állatkísérletekben a takrolimusz-kenőcs csökkentette a gyulladásos reakciókat olyan kísérletes és spontán dermatitiszes esetekben, amelyek hasonlítanak az emberi atópiás dermatitishez. A takrolimusz-kenőcs nem csökkentette a bőr vastagságát, és nem okozott bőratrófiát állatokban.

Atópiás dermatitiszes betegekben a bőrtünetek javulása a takrolimusz kenőccsel történő kezelés folyamán nagy valószínűséggel a Langerhans sejteken egyrészt az Fc receptor expressziójának gátlásával függ össze, másrészt a sejtek T-lymphocytákat hiperaktiváló hatásának csökkentésével. A takrolimusz-tartalmú kenőcs nem befolyásolja emberben a kollagénszintézist.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Protopic hatásosságát és biztonságosságát több mint 18 500 takrolimusz kenőccsel kezelt betegnek vizsgálta I–III. fázisú vizsgálatokban. Hat nagy vizsgálatnak az eredményei kerülnek itt összefoglalásra.

Egy hat hónapos multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatban naponta kétszer alkalmaztak 0,1% takrolimusz-kenőcsöt közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegeknek, és ezt hasonlították össze helyi kortikoszteroid alapú kezeléssel (0,1% hidrokortizon-butirát a törzsön és a végtagokon, 1% hidrokortizon-acetát az arcon és a nyakon). Az elsődleges végpont a 3 hónapos kezelés hatására adott válaszarány volt, amit a kiindulási vizit és a 3. havi viziten adott mEASI (módosított Ekcéma Area és Súlyossági Index) pontok összehasonlítása alapján legalább 60%-os javulást mutató betegek arányában határoztak meg. A 0,1% takrolimusz kezelési csoportban a válaszarány (71,6%) szignifikánsan nagyobb volt, mint a helyi kortikoszteroid alapú kezelésben részesülők csoportjában (50,8%;  $p < 0,001$ ; 1. táblázat). A 6. hónapnál észlelt válaszarányok hasonlóak voltak a 3. hónapnál mért válaszarányokhoz.

**1. táblázat: Hatékonyság a 3. hónapban**

|                                                                                 | Helyi kortikoszteroid kezelés§<br>(N=485) | Takrolimusz 0,1%<br>(N=487) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Az mEASI-ben (elsődleges végpont) $\geq 60\%$ javulást mutató válaszok aránya§§ | 50,8%                                     | 71,6%                       |
| Az orvos általános értékelése alapján $\geq 90\%$ javulást mutatók aránya       | 28,5%                                     | 47,7%                       |

§ Helyi kortikoszteroid kezelés: 0,1% hidrokortizon-butirát a törzsön és a végtagokon, 1% hidrokortizon-acetát az arcon és a nyakon.

§§ magasabb értékek = nagyobb javulás

A legtöbb mellékhatás incidenciája és formája hasonló volt a két kezelési csoportban. A bőr égő érzése, herpes simplex, alkoholintolerancia (alkoholfogyasztás után arckipirulás és bőrzékenységi), bőrbizsergés, hyperaesthesia, akne, gombás dermatitis gyakrabban fordult elő a takrolimusz kezelési csoportban. A vizsgálat során egyik kezelési csoportban sem fordult elő a laboratóriumi értékekben és a vitális jelekben klinikailag lényeges változás.

A második vizsgálatban, 2 és 15 év közötti közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek kaptak három hétig kezelést naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőccsel, 0,1% takrolimusz kenőccsel vagy 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel. Az elsődleges végpont az mEASI görbe alatti területe (AUC) volt, amit a kiindulási érték hányadában számolt és a kezelés időtartamára átlagolt értékben adták meg. Ennek a multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatnak az eredményei azt mutatták, hogy a 0,03% és 0,1% takrolimusz-kenőcs szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az 1% hidrokortizon-acetát kenőcs (2. táblázat).

**2. táblázat: Hatékonyság a 3. héten**

|                                                                                                | Hidrokortizon-acetát<br>1%<br>(N=185) | Takrolimusz 0,03%<br>(N=189) | Takrolimusz 0,1%<br>(N=186) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Medián mEASI érték a kiindulási átlagos AUC érték százalékában kifejezve (elsődleges végpont)§ | 64,0%                                 | 44,8%                        | 39,8%                       |
| Az orvos általános értékelése alapján $\geq 90\%$ javulást mutatók aránya                      | 15,7%                                 | 38,5%                        | 48,4%                       |

§ alacsonyabb értékek = nagyobb javulás

A bőr helyi égő érzésének incidenciája nagyobb volt a takrolimusz kezelési csoportban, mint a hidrokortizon-csoportban. A pruritus a takrolimusz-csoportban idővel csökkent, de a hidrokortizon-csoportban nem. A klinikai vizsgálat során egyik kezelési csoportban sem fordult elő klinikailag lényeges változás sem a laboratóriumi eredményekben, sem a vitális jelekben.

A harmadik multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálat célja a napi egyszer vagy kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz-kenőcs hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata összehasonlítva napi kétszer alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekekben. A kezelés időtartama legfeljebb három hét volt.

**3. táblázat: Hatékonyság a 3. héten**

|                                                                       | Hidrokortizon-acetát<br>1%<br>Naponta kétszer<br>(N=207) | Takrolimusz 0,03%<br>Naponta egyszer<br>(N=207) | Takrolimusz 0,03%<br>Naponta kétszer<br>(N=210) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Az mEASI százalékos csökkenésének medián értéke (elsődleges végpont)§ | 47,2%                                                    | 70,0%                                           | 78,7%                                           |
| Az orvos általános értékelése szerint ≥90% javulás                    | 13,6%                                                    | 27,8%                                           | 36,7%                                           |

§ magasabb értékek = nagyobb javulás

Az elsődleges végpontot az mEASI érték százalékos csökkenésében adták meg a kezelés végén mért értéket a kiindulási értékhez hasonlítva. Statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást észleltek a naponta egyszer és a naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőcs kezelés mellett, mint a naponta kétszer alkalmazott hidrokortizon-acetát kenőcs kezelés mellett ( $p < 0,001$  mindkettőre). A naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőcs kezelés hatékonyabb volt, mint a naponta egyszer alkalmazott (3. táblázat). A bőr helyi égő érzésének incidenciája nagyobb volt a takrolimusz-csoportban, mint a hidrokortizon-csoportban. A vizsgálat során egyik csoportban sem fordult elő a laboratóriumi eredményekben vagy a vitális jelekben klinikailag lényeges változás.

A negyedik vizsgálatban, megközelítőleg 800 beteg (2 éves vagy idősebb) kapott 0,1% takrolimusz-kenőcsöt intermittálóan vagy folyamatosan egy nyílt, hosszú távú biztonságossági vizsgálatban, ami legfeljebb négy évig tartott, 300 beteg kapott legalább három évig kezelést, és 79 beteg kapott minimum 42 hónapig tartó kezelést. Az EASI pontoknak és az érintett bőrfelületnek a kiindulásihoz viszonyított változása alapján, az életkortól függetlenül a betegek atópiás dermatitisében minden egymást követő időpontban javulást észleltek. Ezenkívül, a vizsgálat során a hatékonyság csökkenése nem volt kimutatható. A mellékhatások incidenciája a vizsgálat előrehaladtával csökkenő tendenciát mutatott a betegek életkorától függetlenül. A három legtöbbször előforduló mellékhatás az influenzaszerű tünetek (megfázás, nátha, influenza, felső légúti infekció stb.), a pruritus és a bőr égő érzése volt. Ebben a hosszú távú vizsgálatban nem fordultak elő olyan mellékhatások, amelyeket ne észleltek volna rövidebb időtartamú és/vagy korábbi klinikai vizsgálatokban.

Az enyhe–súlyos atópiás dermatitis fenntartó kezelésére alkalmazott takrolimusz kenőcs hatásosságának és biztonságosságának értékelésére 524 beteg bevonásával két hasonló szerkezetű, III. fázisú, multicentrikus klinikai vizsgálatot végeztek, az egyiket felnőttek (16. életévüket betöltött), a másikat pedig gyermekek (2–15 éves kor között) körében. Az aktív betegségben szenvedő betegek mindkét vizsgálat esetében nyílt fázisba (open-label period, OLP) léptek be, melynek során az érintett elváltozásokat naponta kétszer kezelték takrolimusz kenőccsel, amíg a javulás el nem ért egy előre meghatározott pontszámot [az Investigator's Global Assessment (vizsgáló globális értékelése, IGA) szerinti  $\leq 2$ -es pontszám, vagyis az elváltozások megszűntek, majdnem megszűntek, illetve javultak], de legfeljebb 6 héten keresztül. Ezután a betegek beléptek a vizsgálat legfeljebb 12 hónapig tartó kettős vak fenntartó (DCP-Disease Control Period) szakaszába. A betegeket vagy a takrolimusz kenőccsel (felnőtteknek 0,1%-os, gyermekeknek 0,03%-os hatáserősségben), vagy a vivőanyaggal kezelték csoportjába randomizálták. A vizsgálati készítményt hetente kétszer, hétfőn és csütörtökön

kellett alkalmazniuk. A betegség exacerbációja esetén a beteget ismét nyílt elrendezésben kezelték takrolimusz kenőccsel naponta kétszer, legfeljebb hat hétig, amíg az IGA pontszám vissza nem tért a  $\leq 2$ -es értékre.

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálat esetében a betegség „érdemi terápiás beavatkozást” igénylő exacerbációinak száma volt a DCP során. Exacerbációnak minősült, ha a fellángolás első napján az IGA elérte a 3-5-ös pontszámot (azaz közepesen súlyos, súlyos és nagyon súlyos betegség), és az exacerbáció több mint 7 napos kezelést igényelt. Mindkét vizsgálat a heti kétszer alkalmazott takrolimusz kenőcs szignifikáns előnyét mutatta az elsődleges és másodlagos végpontok tekintetében, 12 hónapos időszak alatt az enyhe – súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek összesített csoportjában. A közepesen súlyos – súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek összesített alcsoportjában végzett elemzés eredményei alapján is statisztikailag szignifikánsnak mutatkoztak ezek a különbségek (4. táblázat). E vizsgálatok során új, eddig nem tapasztalt nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

**4. táblázat: Hatásosság (a közepesen súlyos –súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegek alpopulációjában)**

|                                                                                                                                                                             | Felnőttek, $\geq 16$ év                          |                                        | Gyermekek, 2–15 év                                |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                             | Takrolimusz<br>0,1%<br>Hetente kétszer<br>(N=80) | Vivőanyag<br>Hetente kétszer<br>(N=73) | Takrolimusz<br>0,03%<br>Hetente kétszer<br>(N=78) | Vivőanyag<br>Hetente kétszer<br>(N=75) |
| Érdemi kezelést igénylő BE-k számának medián értéke a kockázatnak való kitettség időtartamával korrigálva (érdemi beavatkozást igénylő BE-t nem mutató betegek %-os aránya) | 1,0 (48,8%)                                      | 5,3 (17,8%)                            | 1,0 (46,2%)                                       | 2,9 (21,3%)                            |
| Az érdemi beavatkozást igénylő első BE-ig eltelt idő medián értéke                                                                                                          | 142 nap                                          | 15 nap                                 | 217 nap                                           | 36 nap                                 |
| BE-k számának medián értéke a kockázatnak való kitettség időtartamával korrigálva (azon betegek %-os aránya, akik nem tapasztaltak BE-vel járó időszakot)                   | 1,0 (42,5%)                                      | 6,8 (12,3%)                            | 1,5 (41,0%)                                       | 3,5 (14,7%)                            |
| Az első BE-ig eltelt idő medián értéke                                                                                                                                      | 123 nap                                          | 14 nap                                 | 146 nap                                           | 17 nap                                 |
| Az exacerbációk kezelési napjainak átlagos (SD) százalékos aránya                                                                                                           | 16,1 (23,6)                                      | 39,0 (27,8)                            | 16,9 (22,1)                                       | 29,9 (26,8)                            |

BE: Betegség exacerbációja

$P < 0,001$  a 0,1%-os (felnőttek) és 0,03%-os (gyermekek) takrolimusz kenőcs javára az elsődleges és a fő másodlagos végpontok tekintetében

Egy hét hónapos, kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálatban közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekeket (2–11 éves) vizsgáltak. Az egyik betegcsoport ( $n = 121$ ) három hétig kapott naponta kétszer, majd naponta egyszer Protopic 0,03% kenőcsöt a tünetek megszűnéséig. Az összehasonlító betegcsoportot ( $n = 111$ ) két hétig kezelték naponta kétszer az arcon és a nyakon alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát (HA) kenőccsel, valamint a törzsön és a végtagokon alkalmazott 0,1% hidrokortizon-butirát kenőccsel, majd naponta kétszer minden érintett területen HA kenőccsel. Ebben az időszakban a betegek és a kontroll személyek ( $n = 44$ )

C szerocsoportú *Neisseria meningitidis* elleni protein-konjugált vakcinával elsődleges immunizálásban és emlékeztető oltásban részesültek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vakcinációra adott válaszarány volt, amit az 5. heti kontrollvizsgálaton 8-as vagy ennél nagyobb szérum baktericid ellenanyag (SBA) títert mutató betegek arányával határoztak meg. Az 5. héten észlelt válaszarányok a kezelési csoportok (hidrokortizon: 98,3%, takrolimusz kenőcs: 95,4%; 7–11 évesek: 100% mindkét csoportban) közötti ekvivalenciára utaltak. A kontroll-csoportban kapott eredmények hasonlóak voltak. A vakcinációra adott elsődleges válasz nem módosult.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy helyi alkalmazás után a takrolimusz koncentrációja a szisztémás keringésben alacsony és átmeneti, ha egyáltalán kimutatható.

### Felszívódás

Egészséges embereken végzett vizsgálatokban azt találták, hogy a takrolimusz kenőcs egyszeri vagy ismételt helyi alkalmazása esetén a takrolimusz szisztémásan nem, vagy alig mutatható ki. Transzplantált betegeknél szisztémás immunszuppresszióhoz az orálisan alkalmazott takrolimusz célkoncentrációjának mélyponti értéke 5–20 ng/ml. A legtöbb atópiás dermatitises betegnél (felnőttek és gyermekek), akiket egyszer vagy ismételten kezeltek (0,03-0,1%) takrolimusz kenőccsel, valamint legalább 5 hónapos csecsemőknél, akiket takrolimusz kenőccsel (0,03%) kezeltek, a takrolimusz koncentrációja a vérben 1,0 ng/ml alatt volt. Ha előfordult, az 1 ng/ml-nél magasabb plazmakoncentráció átmeneti volt. A szisztémás felszívódás mértéke a kezelt bőrfelület méretétől függ. A felszívódásnak mind a mértéke, mind a sebessége a bőr gyógyulásával párhuzamosan csökken. A felnőttekben és a gyermekekben is, akik testfelületének átlagban 50%-át kezelték, a takrolimusz AUC-vel kifejezett szisztémás expozíciója a Protopic kenőcsből mintegy 30-szor alacsonyabb, mint ahogy az immunszuppresszió céljából, vese-, illetve májtranszplantáción átesett betegeknél orálisan adott takrolimusz után volt mérhető. Nem ismert az a legalacsonyabb takrolimusz plazmakoncentráció, amelyiknél már szisztémás hatás észlelhető. Nem észlelték takrolimusz szisztémás akkumulációjának jeleit olyan betegeknél (sem gyermekekben, sem felnőttekben), akiket hosszú ideig (maximálisan 1 évig) kezeltek takrolimusz-tartalmú kenőccsel.

### Eloszlás

A takrolimusz kenőcsből a hatóanyag-felszívódás csekély, ezért a takrolimusz erős kötődése a szérumfehérjékhez (> 98,8%) nem klinikai jelentőségű. A takrolimusz kenőcs helyi alkalmazása esetén a takrolimusz csak a bőrbe hatol be szelektíven és minimális a felszívódás a szisztémás keringésbe.

### Biotranszformáció

Nem volt kimutatható a takrolimusz metabolizmusa emberi bőrben. A szisztémás keringésbe jutó takrolimuszt a máj CYP3A4 enzimje metabolizálja.

### Elimináció

Intravénás adás után a takrolimusz lassan ürül a vérből. Az átlagos teljes test clearance közelítően 2,25 l/h. A szisztémásan elérhető takrolimusz máj clearance értéke csökkenhet súlyos májkárosodásban, valamint, ha a beteget egyidejűleg CYP3A4-t erősen gátló gyógyszerekkel is kezelik.

A kenőcs ismételt helyi alkalmazását követően a takrolimusz becsült átlagos felezési ideje felnőttekben 75 óra, gyermekekben 65 óra.

### *Gyermekek és serdülők*

A takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságai helyi alkalmazás után a felnőtteknél jelentettekhez hasonlóak, minimális szisztémás expozíció és a felhalmozódásra utaló jelek nélkül (lásd fent).

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

### Ismételt dózisu toxicitás és lokális tolerancia vizsgálat

A takrolimusz kenőcs vagy a kenőcs vivőanyagának tartós helyi alkalmazása patkányoknál nyulaknál és törpesertéseknél enyhe bőrelváltozásokat eredményezett, mint erythema, ödéma és papula. Hosszú

távú helyi kezelés a takrolimusztartalmú kenőccsel patkányoknál a szisztémás toxicitás jeleit mutatta, ami vese, hasnyálmirigy, szem és idegrendszeri elváltozásokban nyilvánult meg. Ez annak volt a következménye, hogy a takrolimuszt rácsálók bőrén keresztül jól felszívódik és magas szisztémás koncentrációt ér el. Kissé mérsékeltebb testtömeg-gyarapodás volt az egyetlen szisztémás elváltozás, amelyet magas hatóanyagtartalmú (3%) takrolimuszt kenőccsel kezelt nőtény törpesertéseken tapasztaltak.

A nyulak különösen érzékenynek bizonyultak az intravénásan adott takrolimuszt, és reverzibilis cardiotoxicus hatások voltak észlelhetők.

#### Mutagenitás

*In vitro* és *in vivo* tesztekben a takrolimuszt nem bizonyult genotoxikusnak.

#### Karcinogenitás

Szisztémás karcinogenitási vizsgálatokban a takrolimuszt egereknél (18 hónap) és patkányoknál (24 hónap) nem bizonyult karcinogénnek.

A 0,1%-os hatóanyagtartalmú kenőccsel lefolytatott 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban egereknél bőrdaganatokat nem észleltek. Ugyanebben a vizsgálatban azonban magas szisztémás expozíció mellett megemelkedett a lymphomák incidenciája.

Egy foto-karcinogenitási vizsgálatban szőrtelen albínó egereket kezeltek hosszú távon takrolimuszt kenőccsel és UV besugárzással. A takrolimuszt kenőccsel kezelt egereknél statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a bőrtumorok (laphámcarcinoma) kifejlődéséig eltelt idő, és megnőtt a kifejlődött tumorok száma. Ez a hatás a magasabb (0,3%-os és 1%-os koncentrációknál) lépett fel. Jelenleg nem ismert, hogy humán vonatkozásban ennek van-e relevanciája. Nem tisztázott, hogy a takrolimuszt ezen hatása a szisztémás immunszuppresszió vagy helyi hatásoknak a következménye. A kockázat emberre nézve nem zárható ki teljesen, mivel a takrolimuszt kenőcs hosszú távú alkalmazása esetén a helyi immunszuppresszió veszélye ismeretlen.

#### Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál és nyulaknál embrió- és foetotoxicus hatást észleltek, de csak olyan dózisokban, amelyek az anyára jelentősen toxikusak voltak. Magas szubkután takrolimuszt dózisok adásakor a spermiumok funkciójának csökkenését mutatták ki hím patkányoknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

fehér vazelin  
folyékony paraffin  
propilén-karbonát  
fehér méhviasz  
kemény paraffin  
butilhidroxitoluol (E321)  
all-*rac*- $\alpha$ - tokoferol

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

LDPE belső bevonattal ellátott, fehér, csavaros PP kupakkal lezárt tubus.

Kiszerezés: 10 g, 30 g és 60 g.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002 február 28.

A forgalombahozatali engedély megújításának dátuma: 2006. november 20.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Írország

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### PROTOPIC 0,03% KENŐCS (10 g, 30 g, 60 g DOBOZ)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopic 0,03% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

0,3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

10 g  
30 g  
60 g

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Külsőleges alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Protopic 0,03%

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PROTOPIC 0,03% KENŐCS (10 g TUBUS)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Protopic 0,03% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát  
Külsőleges alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

10 g

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

EU/1/02/201/005

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****PROTOPIC 0,03% KENŐCS (30 g, 60 g TUBUS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Protopic 0,03% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

0,3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kenőcs

30 g

60 g

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Külsőleges alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### PROTOPIC 0,1% KENŐCS (10 g, 30 g, 60 g DOBOZ)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopic 0,1% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,0 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321), all-*rac*- $\alpha$ - tokoferol.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

10 g  
30 g  
60 g

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Külsőleges alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Protopic 0,1%

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PROTOPIC 0,1% KENŐCS (10 g TUBUS)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Protopic 0,1% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát  
Külsőleges alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

10 g

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

EU/1/02/201/006

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### PROTOPIC 0,1% KENŐCS (30 g, 60 g TUBUS)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopic 0,1% kenőcs  
takrolimusz-monohidrát

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,0 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

30 g

60 g

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Külsőleges alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Protopic 0,03% kenőcs takrolimusz-monohidrát

**Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Protopic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Protopic alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Protopic-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Protopic-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Protopic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Protopic hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát, mely egy immunrendszert módosító szer.

A Protopic 0,03% kenőcs mind a közepesen súlyos, mind a súlyos atópiás dermatitisz (ekcéma) kezelésére szolgál olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően a szokásos kezelésekre, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra vagy nem tolerálják azokat, és gyermekeknél (2 éves vagy annál idősebb), akik nem reagálnak megfelelően a szokásos kezelési módokra, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra.

Amennyiben a közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisz tünetei megszűnnek, vagy majdnem megszűnnek a betegség fellángolásának legfeljebb 6 hetes kezelését követően, és Önél gyakran fordulnak elő fellángolások (évente négyszer vagy többször), akkor lehetséges, hogy a Protopic 0,03% kenőcs heti kétszeri használatával a fellángolások visszatérése megelőzhető vagy a fellángolásmentes időszak meghosszabbítható.

Atópiás dermatitiszben a bőr immunrendszerének túlzott reakciója idézi elő a bőr gyulladását (viszketés, kivörösödés, bőrszárazság). A Protopic megváltoztatja a rendellenes immunválaszt, és kedvezően befolyásolja a bőrgyulladást és a viszketést.

#### 2. Tudnivalók a Protopic alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Protopic-ot

- ha allergiás a takrolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, továbbá az úgynevezett makrolid antibiotikumokra (pl. azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Protopic alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **májelégtelenségben** szenved;
- ha bármilyen **rosszindulatú bőrelváltozása** (daganata) van, vagy bármilyen okból kifolyólag az **immunrendszere gyenge** (immunhiány);

- ha Önnek a **bőr védekező működésének (bőrbarrier) gyengülésével járó örökletes betegsége** van, mint például a Netherton-szindróma, lemezes iktiózis (a bőr kiterjedt hámlása a megvastagodott külső hámréteg miatt), vagy ha Ön gyulladásos bőrbetegségben, mint például **pioderma gangrenózumban** szenved vagy ha **generalizált eritrodermában** (azaz az egész bőrfelülete begyulladt, kivörösödött és hámlik) szenved;
- ha bőrelváltozással járó graft versus host betegsége van (a bőr immunreakciója, ami csontvelőátültetésen átesett betegek esetében gyakori szövődmény);
- ha a kezelés elkezdésekor **duzzadt nyirokcsomói** vannak. Forduljon orvosához, ha nyirokcsomói megduzzadnak a kezelés folyamán;
- ha Önnek **befertőződött bőrelváltozása** van. Ne használja a kenőcsöt a befertőződött bőrfelületekre;
- Ha a **bőrén bármilyen változást észlel**, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A hosszú távú vizsgálatok eredményei és a tapasztalatok alapján a Protopic kenőccsel végzett kezelés és a rosszindulatú daganatos megbetegedések kialakulása közötti kapcsolat nem igazolódott, de biztos következtetéseket nem lehet levonni.
- El kell kerülni, hogy a bőrt tartósan napfény vagy mesterséges napfény érje, mint például szolárium. Ha Ön hosszabb időt tölt a szabadban a Protopic alkalmazása után, használjon fényvédő szert, és viseljen laza ruhaneműt, amely megvédi az Ön bőrét a napsütéstől. Kérdezze meg orvosától, hogy ajánl-e Önnek valamilyen más fényvédő módszert. Ha Önnek más célból fényterápiát rendelnének, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Ön Protopic-kezelésben részesül, mivel nem ajánlatos a Protopic és a fényterápia együttes alkalmazása.
- Ha a kezelőorvosa az atópiás dermatitisz fellángolásának kiküszöbölése érdekében javasolja Önnek a Protopic kenőcs heti kétszeri alkalmazását, akkor az Ön állapotát – a betegség sikeres visszaszorítása ellenére is – legalább 12 havonta ellenőrizni kell. Gyermekek esetében 12 hónap eltelte után a fenntartó kezelést fel kell függeszteni, annak megállapítása érdekében, hogy a folyamatos kezelés továbbra is szükséges-e.
- A takrolimusz kenőcsöt a lehető legalacsonyabb hatáserősségben és a lehető legritkábban javasolt használni, a szükséges legrövidebb ideig. Ezt a kezelőorvosának kell eldöntenie annak alapján, hogy az ő megítélése szerint az Ön ekcémája hogyan javul a Protopic-kezelés hatására.

### Gyermekek

- A Protopic kenőcs alkalmazása **nem engedélyezett 2 évnél fiatalabb gyermekeknél**. Ezért nem alkalmazható ebben a korcsoportban. Kérjük, keresse fel kezelőorvosát.
- Nincs megfelelő adat a Protopic-kezelés gyermekek (különösen kisgyermek) fejlődő immunrendszerére kifejtett hatásáról.

### Egyéb gyógyszerek, kozmetikumok és a Protopic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Használhat hidratáló krémet vagy kenőcsöt a Protopic alkalmazásának idején, azonban ilyen készítményeket nem szabad a Protopic felvitele után két órán belül alkalmazni.

A Protopic együttes alkalmazását más készítményekkel, melyeket szintén a bőrre kell felvinni, vagy szájon át szedhető kortikoszteroidokkal (például kortizon), illetve az immunrendszerre ható készítményekkel nem vizsgálták.

### A Protopic egyidejű alkalmazása alkohollal

A Protopic alkalmazásának idején alkohol fogyasztása a bőr vagy az arc kivörösödését, melegség érzését okozhatja.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A Protopic butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz**

A Protopic butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz, amely helyi bőrreakciókat (például: kontakt dermatitisz) vagy szem- és nyálkahártya-irritációt okozhat.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Protopic-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Protopic-ot vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre.
- A Protopic-ot a legtöbb testrészen lehet alkalmazni, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is.
- Kerülje azonban, hogy a kenőcs az orr- vagy szájüregbe, illetve a szembe kerüljön. Ha a kenőcs véletlenül mégis bekerül ezekbe a testrészekbe, azt alaposan ki kell onnan törölni és/vagy vízzel kimosni.
- Ne fedje be a kezelt bőrfelületet kötszerrel vagy fászlival.
- A Protopic felvitele után alaposan mosson kezet, hacsak nem kezeli a kezét is a kenőccsel.
- Ha a Protopic felvitelét fürdés vagy zuhanyozás után végzi, győződjön meg arról, hogy bőre teljesen száraz.

#### **Alkalmazása (2 éves vagy annál idősebb) gyermekeknél és serdülőknél**

A Protopic 0,03% kenőcsöt alkalmazza, legfeljebb három hétig naponta kétszer, egyszer reggel és egyszer este. Ezután a kenőcsöt naponta egyszer kell alkalmazni az érintett bőrfelületeken az ekcéma megszűnéséig.

#### **Felnőtt betegek (16 évesek és idősebbek)**

Felnőtt betegek (16 évesek és idősebbek) részére a Protopic két hatáserősségben kapható (Protopic 0,03% kenőcs és Protopic 0,1% kenőcs). Kezelőorvosa dönti el, hogy Ön számára melyik a legjobb.

A kezelés általában a Protopic 0,1% kenőccsel kezdődik, amit naponta kétszer kell alkalmazni, egyszer reggel és egyszer este az ekcéma megszűnéséig. Ekcémája gyógyulásának függvényében kezelőorvosa dönti el, hogy csökkenthető-e a kezelések gyakorisága vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcs alkalmazható.

Bőrének minden érintett területét addig kell kezelni, amíg az ekcéma el nem múlik. Rendszerint már egy héten belül észlelhető javulás. Ha két héten belül sem észlel javulást, menjen el kezelőorvosához, aki esetleges egyéb kezelést fog javasolni.

Az atópiás dermatitisz tüneteinek megszűnte vagy majdnem teljes megszűnte után kezelőorvosa heti két alkalommal történő Protopic-kezelést javasolhat Önnek (gyermekeknek Protopic 0,03% kenőcsöt, felnőtteknek Protopic 0,1% kenőcsöt). A Protopic kenőcsöt heti két alkalommal (például hétfőn és csütörtökön) kell alkalmazni, naponta egyszer, az atópiás dermatitisszel érintett bőrfelületen. A Protopic kenőcs alkalmazását követően 2-3 napos szünetet kell tartani a következő alkalmazás előtt. Ha a tünetek újra visszatérnek, alkalmazza a Protopic kenőcsöt naponta kétszer a fent leírt módon, és kérjen időpontot kezelőorvosától, a kezelés ellenőrzése érdekében.

#### **Ha véletlenül lenyelne valamennyi kenőcsöt**

Ha véletlenül lenyelne valamennyi kenőcsöt, minél hamarabb forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne próbálkozzon hányással.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Protopic-ot**

Ha elmulasztotta volna a kenőcs használatát az előírt időpontban, pótolja ezt minél hamarabb, majd folytassa a kezelést az előírás szerint.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- égő érzés, viszketés

Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak és általában a Protopic-kezelés első hete során elmúlnak.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bőr kivörösödése
- melegségérzés
- fájdalom
- fokozott bőrérzékenység (különösen melegre és hidegre)
- a bőr bizsergése
- kiütések
- helyi bőrfertőzés, annak speciális okára való tekintet nélkül, ami többek között a következő lehet: a szőrtüszők gyulladása, ajakherpesz, generalizált herpesz simplex-fertőzés
- alkohol fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrérzékenység szintén gyakori

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- faggyúmirigy-gyulladás (akne)

Gyemekeknél és felnőtteknél a heti kétszeri alkalmazást követően az alkalmazás helyén fellépő fertőzések előfordulásáról számoltak be. Gyermekeknél ótvarról (*impetigó*), vagyis olyan felszíni bakteriális bőrfertőzésről számoltak be, amely általában hólyagokat vagy borsebeket okoz.

A forgalomba hozatal után rozácea-ról (arcpír), rozácea-szerű bőrgyulladásról, lentigóról (barna foltok a bőrön), az alkalmazás helyén fellépő vizenyőről és a szem herpeszes fertőzéseiről számoltak be.

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a Protopic-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tubuson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Protopic?

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát.  
0,3 mg takrolimuszt tartalmaz (takrolimusz-monohidrát formájában) 1 g Protopic 0,03% kenőcsben.
- Egyéb összetevők: fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén-karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321) és *all-rac- $\alpha$* -tokoferol.

### Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Protopic egy fehér vagy halványsárga kenőcs. 10, 30 vagy 60 g kenőcsöt tartalmazó tubusban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba. A Protopic két hatáserősségben kapható (Protopic 0,03% és Protopic 0,1% kenőcs).

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

### A gyártó

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Írország

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

**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

**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

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Protopic 0,1% kenőcs takrolimusz-monohidrát

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Protopic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Protopic alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Protopic-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Protopic-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Protopic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Protopic hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát, mely egy immunrendszert módosító szer.

A Protopic 0,1% kenőcs mind a közepesen súlyos, mind a súlyos atópiás dermatitisz (ekcéma) kezelésére szolgál olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően a szokásos kezelésekre, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra vagy nem tolerálják azokat.

Amennyiben a közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisz tünetei megszűnnek, vagy majdnem megszűnnek a betegség fellángolásának legfeljebb 6 hetes kezelését követően, és Önél gyakran fordulnak elő fellángolások (évente négyszer vagy többször), akkor lehetséges, hogy a Protopic 0,1% kenőcs heti kétszeri használatával a fellángolások visszatérése megelőzhető vagy a fellángolásmentes időszak meghosszabbítható.

Atópiás dermatitiszben a bőr immunrendszerének túlzott reakciója idézi elő a bőr gyulladását (viszketés, kivörösödés, bőrszárazság). A Protopic megváltoztatja a rendellenes immunválaszt, és kedvezően befolyásolja a bőrgyulladást és a viszketést.

#### 2. Tudnivalók a Protopic alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Protopic-ot

- ha allergiás a takrolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, továbbá az úgynevezett makrolid antibiotikumokra (például azitromicin, klaritromicin, eritromicin).

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Protopic alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **májelégtelenségben** szenved;
- ha bármilyen **rosszindulatú bőrelváltozása** (daganata) van, vagy bármilyen okból kifolyólag az **immunrendszere gyenge** (immunhiány);

- ha Önnek a **bőr védekező működésének (bőrbarrier) gyengülésével járó örökletes betegsége** van, mint például a Netherton-szindróma, lemezes iktiózis (a bőr kiterjedt hámlása a megvastagodott külső hámréteg miatt), vagy ha Ön gyulladáisos bőrbetegségben, mint például **pioderma gangrenózumban** szenved vagy ha **generalizált eritrodermában** (azaz az egész bőrfelülete begyulladt, kivörösödött és hámlik) szenved;
- ha bőrelváltozással járó graft versus host betegsége van (a bőr immunreakciója, ami csontvelőátültetésen átesett betegek esetében gyakori szövődmény);
- ha a kezelés elkezdésekor **duzzadt nyirokcsomói** vannak. Forduljon orvosához, ha nyirokcsomói megduzzadnak a kezelés folyamán;
- ha Önnek **befertőződött bőrelváltozása** van. Ne használja a kenőcsöt a befertőződött bőrfelületekre;
- Ha a **bőrén bármilyen változást észlel**, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A hosszú távú vizsgálatok eredményei és a tapasztalatok alapján a Protopic kenőccsel végzett kezelés és a rosszindulatú daganatos megbetegedések kialakulása közötti kapcsolat nem igazolódott, de biztos következtetéseket nem lehet levonni.
- El kell kerülni, hogy a bőrt tartósan napfény vagy mesterséges napfény érje, mint például szolárium. Ha Ön hosszabb időt tölt a szabadban a Protopic alkalmazása után, használjon fényvédő szert, és viseljen laza ruhaneműt, amely megvédi az Ön bőrét a napsütéstől. Kérdezze meg orvosától, hogy ajánl-e Önnek valamilyen más fényvédő módszert. Ha Önnek más célból fényterápiát rendelnének, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Ön Protopic-kezelésben részesül, mivel nem ajánlatos a Protopic és a fényterápia együttes alkalmazása.
- Ha a kezelőorvosa az atópiás dermatitisz fellángolásának kiküszöbölése érdekében javasolja Önnek a Protopic kenőcs heti kétszeri alkalmazását, akkor az Ön állapotát – a betegség sikeres visszaszorítása ellenére is – legalább 12 havonta ellenőrizni kell. Gyermekek esetében 12 hónap eltelte után a fenntartó kezelést fel kell függeszteni, annak megállapítása érdekében, hogy a folyamatos kezelés továbbra is szükséges-e.
- A takrolimusz kenőcsöt a lehető legalacsonyabb hatáserősségben és a lehető legritkábban javasolt használni, a szükséges legrövidebb ideig. Ezt a kezelőorvosának kell eldöntenie annak alapján, hogy az ő megítélése szerint az Ön ekcémája hogyan javul a Protopic-kezelés hatására.

### Gyermekek

- A Protopic 0,1% kenőcs alkalmazása **nem engedélyezett 16 évnél fiatalabb gyermekeknél**. Ezért nem alkalmazható ebben a korcsoportban. Kérjük, keresse fel kezelőorvosát.
- Nincs megfelelő adat a Protopic-kezelés gyermekek (különösen kisgyermekek) fejlődő immunrendszerére kifejtett hatásáról.

### Egyéb gyógyszerek, kozmetikumok és a Protopic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Használhat hidratáló krémet vagy kenőcsöt a Protopic alkalmazásának idején, azonban ilyen készítményeket nem szabad a Protopic felvitele után két órán belül alkalmazni.

A Protopic együttes alkalmazását más készítményekkel, melyeket szintén a bőrre kell felvinni, vagy szájon át szedhető kortikoszteroidokkal (például kortizon), illetve az immunrendszerre ható készítményekkel nem vizsgálták.

### A Protopic egyidejű alkalmazása alkohollal

A Protopic alkalmazásának idején alkohol fogyasztása a bőr vagy az arc kivörösödését, melegség érzését okozhatja.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### A Protopic butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz

A Protopic butilhidroxitoluolt (E321) tartalmaz, amely helyi bőrreakciókat (például: kontakt dermatitisz) vagy szem- és nyálkahártya-irritációt okozhat.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a Protopic-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Protopic-ot vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre.
- A Protopic-ot a legtöbb testrészén lehet alkalmazni, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is.
- Kerülje azonban, hogy a kenőcs az orr- vagy szájüregbe, illetve a szembe kerüljön. Ha a kenőcs véletlenül mégis bekerül ezekbe a testrészekbe, azt alaposan ki kell onnan törölni és/vagy vízzel kimosni.
- Ne fedje be a kezelt bőrfelületet kötszerrel vagy fászlival.
- A Protopic felvitele után alaposan mosson kezet, hacsak nem kezeli a kezét is a kenőccsel.
- Ha a Protopic felvitelét fürdés vagy zuhanyozás után végzi, győződjön meg arról, hogy bőre teljesen száraz.

#### Felnőtt betegek (16 évesek és idősebbek)

Felnőtt betegek (16 évesek és idősebbek) részére a Protopic két hatáserősségben kapható (Protopic 0,03% kenőcs és Protopic 0,1% kenőcs). Kezelőorvosa dönti el, hogy Ön számára melyik a legjobb.

A kezelés általában a Protopic 0,1% kenőccsel kezdődik, amit naponta kétszer kell alkalmazni, egyszer reggel és egyszer este az ekcéma megszűnéséig. Ekcémája gyógyulásának függvényében kezelőorvosa dönti el, hogy csökkenthető-e a kezelések gyakorisága vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopic 0,03% kenőcs alkalmazható.

Bőrének minden érintett területét addig kell kezelni, amíg az ekcéma el nem múlik. Rendszerint már egy héten belül észlelhető javulás. Ha két héten belül sem észlel javulást, menjen el kezelőorvosához, aki esetleges egyéb kezelést fog javasolni.

Az atópiás dermatitisz tüneteinek megszűnte vagy majdnem teljes megszűnte után kezelőorvosa heti két alkalommal történő Protopic 0,1% kezelést javasolhat Önnek. A Protopic 0,1% kenőcsöt heti két alkalommal (például hétfőn és csütörtökön) kell alkalmazni, naponta egyszer, az atópiás dermatitisszel érintett bőrfelületen.

A Protopic kenőcs alkalmazását követően 2-3 napos szünetet kell tartani a következő alkalmazás előtt. Ha a tünetek újra visszatérnek, alkalmazza a Protopic kenőcsöt naponta kétszer a fent leírt módon, és kérjen időpontot kezelőorvosától, a kezelés ellenőrzése érdekében.

#### Ha véletlenül lenyelne valamennyi kenőcsöt

Ha véletlenül lenyelne valamennyi kenőcsöt, minél hamarabb forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne próbálkozzon hányással.

#### Ha elfelejtette alkalmazni a Protopic-ot

Ha elmulasztotta volna a kenőcs használatát az előírt időpontban, pótolja ezt minél hamarabb, majd folytassa a kezelést az előírás szerint.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- égő érzés, viszketés

Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak és általában a Protopic-kezelés első hete során elmúlnak.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bőr kivörösödése
- melegségérzés
- fájdalom
- fokozott bőrérzékenység (különösen melege és hidegre)
- a bőr bizsergése
- kiütések
- helyi bőrfertőzés, annak speciális okára való tekintet nélkül, ami többek között a következő lehet: a szőrtüszők gyulladása, ajakherpesz, generalizált herpesz simplex-fertőzés
- alkohol fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrérzékenység szintén gyakori

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- faggyúmirigy-gyulladás (akne)

Felnőtteknél a heti kétszeri alkalmazást követően az alkalmazás helyén fellépő fertőzések előfordulásáról számoltak be.

A forgalomba hozatal után rozácea-ról (arcpír), rozácea-szerű bőrgyulladásról, lentigóról (barna foltok a bőrön), az alkalmazás helyén fellépő vizenyőről és a szem herpeszes fertőzéseiről számoltak be.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Protopic-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tubuson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Protopic?**

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát.  
1,0 mg takrolimuszt tartalmaz (takrolimusz-monohidrát formájában) 1 g Protopic 0,1% kenőcsben.
- Egyéb összetevők: fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén-karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin, butilhidroxitoluol (E321) és all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

**Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Protopic egy fehér vagy halványsárga kenőcs. 10, 30 vagy 60 g kenőcsöt tartalmazó tubusban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba. A Protopic két hatáserősségben kapható (Protopic 0,03% és Protopic 0,1% kenőcs).

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dánia

**A gyártó**

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Írország

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

#### **IV. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a(z) takrolimuszra (helyi készítmények) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A pyoderma gangrenosum kezelésére történt indikáción túli (off label) alkalmazással kapcsolatos jelentős szisztémás felszívódás kockázatára vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat áttekintve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a helyileg alkalmazott, takrolimuszt tartalmazó készítmények kísérőiratait módosítani kell, azzal, hogy az alkalmazási előírásban azon állapotok felsorolását, amelyben a takrolimusz kenőcs alkalmazása nem javasolt, ki kell egészíteni a pyoderma gangrenosum-mal.

A PRAC ajánlását áttekintve a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A(z) takrolimuszra (helyi készítmények) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP az a véleménye, hogy a(z) takrolimusz (helyi készítmények) hatóanyago(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.