

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Protopy 0,03% kenőcs

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kenőcs

Fehér vagy halványsárgás, homogén kenőcs.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Középsúlyos 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 éves vagy annál idősebb) esetében a hagyományos kezelési módokra, például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra nem reagáló középsúlyos vagy súlyos atópiás dermatitis kezelése.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A kezelést időről-időre szüneteltetni kell, folyamatosan nem végezhető.

A Protopy kenőcsöt vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületekre. A Protopy kenőcs a bőrfelület legtöbb részén alkalmazható, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is, kivéve a nyálkahártyát. Nem szabad a Protopy kenőcsöt szorosan záró kötés alatt alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az érintett bőrfelületeket addig kell kezelni Protopy kenőccsel, amíg az elváltozások megszűnnek, ekkor a kezelést abba kell hagyni. Rendszerint a kezelés elkezdése után már egy héten belül észlelhető javulás. Ha két hetes kezelés után sem tapasztalható javulás, egyéb kezelést kell megfontolni. A Protopy egyaránt alkalmazható rövid tartamú és hosszabb, intermittáló kezelésre is. A betegség tüneteinek újbóli megjelenésekor (fellobbanás) a kezelést újra el kell kezdeni.

A Protopy nem javallott 2 éves kor alatti gyermekek számára, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Gyermekek (2 éves vagy annál idősebb) kezelése

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

#### Felnőttek (16 éves vagy idősebb korúak) kezelése

A Protopy kenőcs két hatáserősségben kapható, Protopy 0,03% és Protopy 0,1% kenőcs. A kezelést a 0,1% kenőccsel kell kezdeni, amit naponta kétszer kell alkalmazni az elváltozások megszűnéséig. Ha a tünetek kiújulnak, vissza kell térni a Protopy 0,1% kenőcs napi kétszer történő alkalmazására. Ha a

beteg klinikai állapota megengedi, meg kell kísérni a napi adagolások számának csökkentését vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopy 0,03% kenőcs alkalmazására való áttérést.

#### Időskorúak (65 éves vagy idősebb) kezelése

Célzott vizsgálatokat időskorú betegeken nem végeztek, azonban ezen a betegcsoporton nyert klinikai tapasztalatok alapján nincs szükség a dózis módosítására.

Mivel a klinikai hatékonysági vizsgálatokat úgy végezték, hogy a kezelést hirtelen hagyták abba, ezért nincs tapasztalat arra nézve, hogy az adagok fokozatos csökkentése befolyásolja-e a relapszusok gyakoriságát.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A makrolid antibiotikumok iránti illetve, a takrolimusszal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

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

A Protopy nem alkalmazható olyan betegeknél, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek, vagy immunszuppressziót okozó terápiában részesülnek.

A Protopy kenőccsel történő kezelésnek a gyermekek (különösen a nagyon fiatalok) fejlődő immunrendszerére gyakorolt hatását nem vizsgálták, ezért ezt figyelembe kell venni, ha a kenőcsöt ilyen életkorú beteg számára írják fel (lásd 4.1 pont).

Protopy 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 javasolnia kell a beteg számára megfelelő fényvédő módszereket, pl. a beteg csökkentse minimálisra a napon töltött időt, alkalmazzon fényvédő kenőcsöket, és fedje testét megfelelő ruházattal. A Protopy kenőcs nem alkalmazható potenciálisan malignus vagy premalignus leziók esetén.

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

A Protopy kenőcs hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták a befertőződött atópiás dermatitisben. Mielőtt a Protopy kezelés elkezdődne, a kezelés helyén kialakult fertőzéseket előzőleg kezelni kell. Az atópiás dermatitisben betegek hajlamosak felszínes bőrfertőzésekre. A Protopy kezelés megemelheti a herpeszvírus fertőzések kockázatát (herpes simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposi féle varicelliform kiütések). Ezen fertőzések jelenlétében különös gondot kell vizsgálni a Protopy kezelés előnyét vagy kockázatát.

A hosszú távú (több évig tartó) helyi immunszuppresszió (esetleges fertőzéseket vagy daganatokat okozó) veszélyei nem ismertek (lásd 5.1 pont).

A Protopy hatóanyaga a takrolimusz, mely egy calcineurin inhibitor. Szervátültetésen átesett betegeknél a calcineurin inhibitor szisztémás adását követően hosszú ideig tartó, szisztémás és nagyfokú immunszuppresszió limfómák és bőrelváltozások kialakulásának fokozott veszélyével járt együtt. Takrolimusz kenőcsöt használó betegeknél rosszindulatú elváltozások – beleértve a cutan és egyéb lymphomát, valamint a bőrrákot – eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Atópiás dermatitisben szenvedő, Protopy-kal kezelt betegeknél nem találtak jelentős szisztémás takrolimuszszintet.

Klinikai vizsgálatokban csak ritkán (0,8%-ban) figyeltek meg lymphadenopathiát. Ezek nagy része különböző fertőzésekhez (bőr, légúti, fog) volt kapcsolható, és megfelelő antibiotikus kezelésre megszűnt.

Az immunszuppresszív kezelésben (pl. szisztémás takrolimusz) részesülő szervátültetett betegek különösen ki vannak téve a lymphoma kialakulás veszélyének, ezért az olyan Protopy-kal kezelt betegeket, akiknél lymphadenopathia alakul ki, gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy

bizonyítható legyen, hogy a lymphadenopathia visszafejlődött. 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 a Protopy kezelés befejezését meg kell fontolni.

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 Protopy kenőcs alkalmazható-e kötés alatt. Szorosan záródó ruhanemű viselése azonban nem ajánlott.

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

A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a májban. Bár helyi alkalmazáskor a vérszint alacsony, mégis a Protopy kenőcsöt óvatosan kell alkalmazni májelégtelenségben szenvedő betegen (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg örökletes epidermialis barrierdefektusban szenved, mint a Netherton szindróma, a Protopy kenőcs alkalmazása nem javasolt, mivel a takrolimusz szisztémás felszívódása jelentősen megemelkedhet. Generalizált erythrodermiában nincs adat a Protopy kezelés biztonságára.

A Protopy óvatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknél kiterjedt bőrtérlet hosszú időn keresztül érintett, különösen gyermekek esetében (lásd 4.2 pont).

#### **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, itakonazollal, ketokonazollal, és diltiazemmel) nem zárható ki teljesen olyan betegeknél, akik kiterjedt betegségben és/vagy erythrodermiában szenvednek. Ezekben az esetekben a Protopy kenőcsöt csak óvatosan szabad alkalmazni.

Protopy kenőcs alkalmazása és vakcináció közötti kölcsönhatást nem vizsgálták. Mivel fennáll annak a lehetősége, hogy a vakcináció sikertelen lesz, vakcinálást vagy a kezelés elkezdése előtt, vagy a Protopy kezelés befejezése után 14 nappal kell végezni. Abban az esetben, ha az immunizálás élő, gyengített vakcinával történik a várakozási idő 28 nap, vagy meg kell fontolni másfajta vakcina alkalmazását.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a takrolimusz tartalmú tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek szisztémás alkalmazást követően reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Protopy kenőcsöt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Humán vizsgálatok bizonyítják, hogy szisztémás alkalmazás utána takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Bár a klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a helyileg alkalmazott takrolimusz kenőcsből szisztémásan csak nagyon kevés szívódik fel, a Protopy kenőcs alkalmazásának időszakában a szoptatás nem javasolt.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Protopy kenőcs külsőleg alkalmazható, és valószínűleg nincs hatással a vezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

#### 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 (> 1/10), gyakori (> 1/100, < 1/10) és nem gyakori (> 1/1000, < 1/100). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Nagyon gyakori: Kezelt területen égő érzés, pruritus

Gyakori: Kezelt területen melegség érzés, kezelt területen erythema, kezelt területen fájdalom, kezelt területen irritáció, kezelt területen paraesthesia, kezelt területen kiütések

##### Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Gyakori: Herpes vírus fertőzések (herpes simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposi féle varicelliform kiütések)

##### A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: Folliculitis, pruritus

Nem gyakori: Akne

##### Idegrendszeri betegségek

Gyakori: Paraesthesia és dysaesthesia (hyperaesthesia, égőérzés)

##### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: Alkoholintolerancia (az arc kipirulása vagy bőrirritáció alkohol tartalmú italok fogyasztása után)

A forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be:

A bőr és bőr alatti szövetek betegségei: Rosacea

Forgalombahozatal után: takrolimusz kenőcsöt alkalmazó betegekben beszámoltak rosszindulatú elváltozásokról, beleértve a cutan és egyéb típusú lymphomát, valamint a bőrrákot (lásd 4.4 pont).

#### 4.9 Túladagolás

Helyi alkalmazásnál túladagolás 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: Egyéb bőrgyógyászati készítmények, ATC kód: D11A X14

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás tulajdonságok

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

A takrolimusz az által, hogy specifikus citoplazmatikus immunofillinhez 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 sejteiben a takrolimusz csökkenti a T-sejteket stimuláló hatást. Kimutatták, hogy a takrolimusz gátolja a gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulását a bőr hízósejtjeiből, basophil és eosinophil leukocitáiból.

Állatkísérletekben a takrolimusz kenőcs csökkentette a gyulladáshoz vezető 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 e sejtek T lymphocytákat hiperaktiváló hatásának csökkentésével. A takrolimusz tartalmú kenőcs nem befolyásolja emberben a kollagénszintézist.

#### Klinikai vizsgálatok eredményei betegeken

A Protopy hatékonyságát és biztonságát több mint 13,500 takrolimusz kenőccsel kezelt betegen vizsgálták Fázis I - Fázis III. vizsgálatokban. Négy nagy vizsgálatnak az eredményei kerülnek itt összefoglalásra. Egy hat hónapos multicentrikus, kettős-vak, randomizált vizsgálatban naponta kétszer alkalmaztak 0,1% takrolimusz kenőcsöt közepes 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 részesülő 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§ (N=485)	Takrolimusz 0,1% (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 arc kipirulás 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 közepes súlyos illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek kaptak három hétig kezelést naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőccsel, vagy 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 értékekben 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 1% (N=185)	Takrolimusz 0,03% (N=189)	Takrolimusz 0,1% (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 ≥ 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 hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata összehasonlítva napi kétszer alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel középsúlyos és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekekben. A kezelés időtartama legfeljebb három hét volt.

3. táblázat Hatékonyság a 3. héten

	Hidrokortizon-acetát 1% Naponta kétszer (N=207)	Takrolimusz 0,03% Naponta egyszer (N=207)	Takrolimusz 0,03% Naponta kétszer (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 évnél 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 való változása alapján, az életkortól függetlenül a betegek atópiás dermatitiszében minden egymást követő időpontban javulást észleltek. Ezen kívül, 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.

## 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. A legtöbb atópiás dermatitises betegnél (felnőttek és gyermekek), akiket egyszer vagy ismételt 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 plazma koncentráció 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-ben kifejezett felszívódás a Protopy kenőcsből, mintegy 30-szor alacsonyabb, mint ahogy az immunsuppresszió céljából, vese illetve máj transzplantáció áttesett 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.

### Megoszlás

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.

### Metabolizmus

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

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

### Ismételt dózisu 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 rágesálók bőrén keresztül jól felszívódik és magas szisztémás koncentrációt ér el. Kissé mérsékeltebb testsúlygyarapodás volt az egyetlen szisztémás elváltozás, amelyet magas hatóanyag tartalmú (3%) takrolimusz kenőccsel kezelt nőtény törpesertéseken tapasztaltak.

A nyulak különösen érzékenynek bizonyultak az intravénásan adott takrolimuszra, és átmeneti cardiotoxicus hatásokat válaszoltak a kezelésre.



## Mutagenitás

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

## Karcinogenitás

Szisztémás karcinogenitási vizsgálatokban a takrolimusz egereken (18 hónap) és patkányokon (24 hónap) nem bizonyult karcinogénnek.

A 0,1%-os hatóanyag tartalmú kenőccsel lefolytatott 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban egereken bőrdaganatokat nem észleltek. Ugyanebben a vizsgálatban azonban a rágcslálokon kimutatott nagyfokú felszívódás mellett megemelkedett a lymphomák incidenciája.

Egy foto-karcinogenezis vizsgálatban szőrtelen albinó egereket kezeltek hosszú távon takrolimusz kenőccsel és UV besugárással. A takrolimusz kenőccsel kezelt egerekben statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a bőrtumorok (laphámcarcinoma) kifejlődéséig eltelt idő, és megnőtt a kifejlődött tumorok száma. Nem tisztázott, hogy a takrolimusz ezen hatása az immunsuppresszió, vagy helyi hatásoknak a következménye. A kockázat emberre nézve nem zárható ki teljesen, mivel a takrolimusz kenőcs hosszú távú alkalmazása esetén a helyi immunsuppresszió veszélye ismeretlen.

## Reprodukciós toxicitás

Patkányokban és nyulakban 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.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Fehér vazelin  
Folyékony paraffin  
Propilén-karbonát  
Fehér méhviasz  
Kemény paraffin

### **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**

10 g, 30 g-os és 60 g töltetű 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 készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

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

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

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

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002/02/28  
A forgalombahozatali engedély megújításának dátuma: 2006/11/20

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

{ÉÉÉÉ/HH/NN}

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

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Protopy 0,1% kenőcs

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 g Protopy 0,1% kenőcs 1,0 mg takrolimuszt tartalmaz takrolimusz-monohidrát formájában.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kenőcs

Fehér vagy halványsárgás, homogén kenőcs.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A kezelést időről-időre szüneteltetni kell, folyamatosan nem végezhető.

A Protopy kenőcsöt vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületekre. A Protopy kenőcs a bőrfelület legtöbb részén alkalmazható, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is, kivéve a nyálkahártyát. Nem szabad a Protopy kenőcsöt szorosan záró kötés alatt alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az érintett bőrfelületeket addig kell kezelni Protopy kenőccsel, amíg az elváltozások megszűnnek, ekkor a kezelést abba kell hagyni. Rendszerint a kezelés elkezdése után már egy héten belül észlelhető javulás. Ha két hetes kezelés után sem tapasztalható javulás, egyéb kezelést kell megfontolni. A Protopy egyaránt alkalmazható rövid tartamú és hosszabb, intermittáló kezelésre is. A betegség tüneteinek újabb megjelenésekor (fellobbanás) a kezelést újra el kell kezdeni.

A Protopy nem javallott 2 éves kor alatti gyermekek számára, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Felnőttek (16 éves vagy idősebb korúak) kezelése

A Protopy kenőcs két hatáserősségben kapható, Protopy 0,03% és Protopy 0,1% kenőcs. A kezelést a 0,1% kenőccsel kell kezdeni, amit naponta kétszer kell alkalmazni az elváltozások megszűnéséig. Ha a tünetek kiújulnak, vissza kell térni a Protopy 0,1% kenőcs napi kétszer történő alkalmazására. Ha a beteg klinikai állapota megengedi, meg kell kísérelni a napi adagolások számának csökkentését vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopy 0,03% kenőcs alkalmazására való áttérést.

#### Időskorúak (65 éves vagy idősebb) kezelése

Célzott vizsgálatokat időskorú betegeken nem végeztek, azonban ezen a betegcsoporton nyert klinikai tapasztalatok alapján nincs szükség a dózis módosítására.

Mivel a klinikai hatékonysági vizsgálatokat úgy végezték, hogy a kezelést hirtelen hagyták abba, ezért nincs tapasztalat arra nézve, hogy az adagok fokozatos csökkentése befolyásolja-e a relapszusok gyakoriságát.

### 4.3 Ellenjavallatok

A makrolid antibiotikumok iránti illetve, a takrolimusszal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Protopy nem alkalmazható olyan betegeknél, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek, vagy immunszuppressziót okozó terápiában részesülnek.

Protopy kenőcs alkalmazása során minimálisra kell csökkenteni a bőrt érő napfényt, és szoláriumból eredő UV fény használatát, továbbá kerülni kell az UVB vagy UVA sugárzással es psoralen tartalmú anyagokkal végzett kombinációs kezelést (PUVA) (lásd 5.3 pont). Az orvosnak javasolnia kell a beteg számára megfelelő fényvédő módszereket, pl. a beteg csökkentse minimálisra a napon töltött időt, alkalmazzon fényvédő kenőcsöket, és fedje testét megfelelő ruházattal. A Protopy kenőcs nem alkalmazható potenciálisan malignus vagy premalignus leziók esetén.

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

A Protopy kenőcs hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták a befertőződött atópiás dermatitisben. Mielőtt a Protopy kezelés elkezdődne, a kezelés helyén kialakult fertőzéseket előzőleg kezelni kell. Az atópiás dermatitis betegek hajlamosak felszínes bőrfertőzésekre. A Protopy kezelés megemelheti a herpesz vírus fertőzések kockázatát (herpesz simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpesz simplex [herpesz labialis], Kaposi féle varicelliform kiütések). Ezen fertőzések jelenlétében különös gonddal kell vizsgálni a Protopy kezelés előnyét vagy kockázatát. A hosszú távú (több évig tartó) helyi immunszuppresszió (esetleges fertőzéseket vagy daganatokat okozó) veszélyei nem ismertek (lásd 5.1 pont).

A Protopy hatóanyaga a takrolimusz, mely egy kalcineurin inhibitor. Szervátültetésen átesett betegeknél a kalcineurin inhibitor szisztémás adását követően hosszú ideig tartó, szisztémás és nagyfokú immunszuppresszió limfómák és bőrelváltozások kialakulásának fokozott veszélyével járt együtt. Takrolimusz kenőcsöt használó betegeknél rosszindulatú elváltozások – beleértve a cutan és egyéb lymphomát, valamint a bőrrákot – esetéről számoltak be (lásd 4.8 pont). Atópiás dermatitisben szenvedő, Protopy-kal kezelt betegeknél nem találtak jelentős szisztémás takrolimuszszintet.

Klinikai vizsgálatokban csak ritkán (0,8%-ban) figyeltek meg lymphadenopathiát. Ezek nagy része különböző fertőzésekhez (bőr, légúti, fog) volt kapcsolható, és megfelelő antibiotikus kezelésre megszűnt.

Az immunszuppresszív kezelésben (pl. szisztémás takrolimusz) részesülő szervátültetett betegek különösen ki vannak téve a lymphoma kialakulás veszélyének, ezért az olyan Protopy-kal kezelt betegeket, akiknél lymphadenopathia alakul ki, gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy bizonyítható legyen, hogy a lymphadenopathia visszafejlődött. 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 a Protopy kezelés befejezését meg kell fontolni.

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 Protopy kenőcs alkalmazható-e kötés alatt. Szorosan záródó ruhanemű viselése azonban nem ajánlott.

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

A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a májban. Bár helyi alkalmazáskor a vérszint alacsony, mégis a Protopy kenőcsöt óvatosan kell alkalmazni májelégtelenségben szenvedő betegen (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg örökletes epidermialis barrierdefektusban szenved, mint a Netherton szindróma, a Protopy kenőcs alkalmazása nem javasolt, mivel a takrolimusz szisztémás felszívódása jelentősen megemelkedhet. Generalizált erythrodermiában nincs adat a Protopy kezelés biztonságára.

A Protopy óvatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknél kiterjedt bőrterület hosszú időn keresztül érintett, különösen gyermekek esetében (lásd 4.2 pont).

#### **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 Protopy kenőcsöt csak óvatosan szabad alkalmazni.

Protopy kenőcs alkalmazása és vakcináció közötti kölcsönhatást nem vizsgálták. Mivel fennáll annak a lehetősége, hogy a vakcináció sikertelen lesz, vakcinálást vagy a kezelés elkezdése előtt, vagy a Protopy kezelés befejezése után 14 nappal kell végezni. Abban az esetben, ha az immunizálás élő, gyengített vakcinával történik a várakozási idő 28 nap, vagy meg kell fontolni másfajta vakcina alkalmazását.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a takrolimusz tartalmú tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek szisztémás alkalmazást követően reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Protopy kenőcsöt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Humán vizsgálatok bizonyítják, hogy szisztémás alkalmazás utána takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Bár a klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a helyileg alkalmazott takrolimusz kenőcsből szisztémásan csak nagyon kevés szívódik fel, a Protopy kenőcs alkalmazásának időszakában a szoptatás nem javasolt.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Protopy kenőcs külsőleg alkalmazható, és valószínűleg nincs hatással a vezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

#### **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 (> 1/10), gyakori (> 1/100, < 1/10) és nem gyakori (> 1/1000, < 1/100). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Nagyon gyakori: Kezelt területen égő érzés, pruritus

Gyakori: Kezelt területen melegség érzés, kezelt területen erythema, kezelt területen fájdalom, kezelt területen irritáció, kezelt területen paraesthesia, kezelt területen kiütések

#### Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Gyakori: Herpes vírus fertőzések (herpes simplex dermatitis [ekzema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposi féle varicelliform kiütések)

#### A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: Folliculitis, pruritus

Nem gyakori: Akne

#### Idegrendszeri betegségek

Gyakori: Paraesthesia és dysaesthesia (hyperaesthesia, égőérzés)

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: Alkoholintolerancia (az arc kipirulása vagy bőrirritáció alkohol tartalmú italok fogyasztása után)

A forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be:  
A bőr és bőr alatti szövetek betegségei: Rosacea

Forgalombahozatal után: takrolimusz kenőcsöt alkalmazó betegekben beszámoltak rosszindulatú elváltozásokról, beleértve a cutan és egyéb típusú lymphomát, valamint a bőrrákot (lásd 4.4 pont).

## 4.9 Túladagolás

Helyi alkalmazásnál túladagolás 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 vívíonyagok jellege miatt a hánytatás vagy gyomormosás nem ajánlott.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb bőrgyógyászati készítmények, ATC kód: D11A X14

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás tulajdonságok

A takrolimusz hatásmechanizmusa atópiás dermatitis kezelésében nem ismert minden részletében. Bár ismerjük az alábbi tényeket, ezek klinikai jelentősége atópiás dermatitis kezelésében nem ismert. A takrolimusz az által, hogy specifikus citoplazmatikus immunofillinhez 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 sejteiben a takrolimusz csökkenti a T-sejteket stimuláló hatást. Kimutatták, hogy a takrolimusz gátolja a gyulladási mediátorok felszabadulását a bőr hízósejtjeiből, basophil és eosinophil leukocitáiból.

Állatkísérletekben a takrolimusz kenőcs csökkentette a gyulladási 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 e sejtek T lymphocytákat hiperaktiváló hatásának csökkentésével. A takrolimusz tartalmú kenőcs nem befolyásolja emberben a kollagénszintézist.

#### Klinikai vizsgálatok eredményei betegekben

A Protopy hatékonyságát és biztonságát több mint 13,500 takrolimusz kenőccsel kezelt beteg vizsgálták Fázis I - Fázis III. vizsgálatokban. Négy nagy vizsgálatnak az eredményei kerülnek itt összefoglalásra. Egy hat hónapos multicentrikus, kettős-vak, randomizált vizsgálatban naponta kétszer alkalmaztak 0,1% takrolimusz kenőcsöt közepsúlyos 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§ (N=485)	Takrolimusz 0,1% (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 arc kipirulás 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 közepsúlyos illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek kaptak három hétig kezelést naponta kétszer alkalmazott 0,03% takrolimusz kenőccsel, vagy 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 1% (N=185)	Takrolimusz 0,03% (N=189)	Takrolimusz 0,1% (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 hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata összehasonlítva napi kétszer alkalmazott 1% hidrokortizon-acetát kenőccsel közepes és súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyermekekben. A kezelés időtartama legfeljebb három hét volt.

3. táblázat Hatékonyság a 3. héten

	Hidrokortizon-acetát 1% Naponta kétszer (N=207)	Takrolimusz 0,03% Naponta egyszer (N=207)	Takrolimusz 0,03% Naponta kétszer (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 évnél 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 való változása alapján, az életkortól függetlenül a betegek atópiás dermatitiszében minden egymást követő időpontban javulást észleltek. Ezen kívül, 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.



## 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. 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 plazma koncentráció 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-ben kifejezett felszívódás a Protopy kenőcsből, mintegy 30-szor alacsonyabb, mint ahogy az immunuszuppresszió céljából, vese illetve máj transzplantáción átesett betegeknek 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 betegekben (sem gyermekekben, sem felnőttekben), akiket hosszú ideig (maximálisan 1 évig) kezeltek takrolimusz tartalmú kenőccsel.

### Megoszlás

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.

### Metabolizmus

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

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

### Ismételt dóziszú 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 rágcsőlk bőrén keresztül jól felszívódik és magas szisztémás koncentrációt ér el. Kissé mérsékeltbb testsúlygyarapodás volt az egyetlen szisztémás elváltozás, amelyet magas hatóanyag tartalmú (3%) takrolimusz kenőccsel kezelt nőstény törpesertéseken tapasztaltak.

A nyulak különösen érzékenyek bizonyultak az intravénásan adott takrolimuszra, és átmeneti cardiotoxicus hatásokat válaszoltak a kezelésre.

### Mutagenitás

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

### Karcinogenitás

Szisztémás karcinogenitási vizsgálatokban a takrolimusz egereken (18 hónap) és patkányokon (24 hónap) nem bizonyult karcinogénnek.

A 0,1%-os hatóanyag tartalmú kenőccsel lefolytatott 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban egereken bőrdaganatokat nem észleltek. Ugyanebben a vizsgálatban azonban a rágszálókon kimutatott nagyfokú felszívódás mellett megemelkedett a lymphomák incidenciája.

Egy foto-karcinogenezis vizsgálatban szőrtelen albinó egereket kezeltek hosszú távon takrolimusz kenőccsel és UV besugárzással. A takrolimusz kenőccsel kezelt egerekben statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a bőrtumorok (laphámcarcinoma) kifejlődéséig eltelt idő, és megnőtt a kifejlődött tumorok száma. Nem tisztázott, hogy a takrolimusz ezen hatása az 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

Patkányokban és nyulakban 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.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Fehér vazelin  
Folyékony paraffin  
Propilén-karbonát  
Fehér méhviasz  
Kemény paraffin

### **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**

10 g, 30 g-os és 60 g töltettségű 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 készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

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

EU/1/02/202/003

EU/1/02/202/004

EU/1/02/202/006

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

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002/02/28

A forgalombahozatali engedély megújításának dátuma: 2006/11/20

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

{ÉÉÉÉ/HH/NN}

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
FELTÉTELEK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Astellas Ireland Co. Ltd.,  
Killorglin,  
Co. Kerry,  
Írország

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

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

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**PROTOPY 0,03% KENŐCS (10 g, 30 g, 60 g DOBOZ)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopy 0,03% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát

### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

0,3 mg takrolimusz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben,

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

10 g  
30 g  
60 g

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

Testfelszíni alkalmazásra

Használat 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

Felhasználható: {hónap/év}

### 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÚNTETETT INFORMÁCIÓK**

Protopy 0.03%

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

**PROTOPY 0,03% KENŐCS (10 g TUBUS)**

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

Protopy 0,03% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát  
Testfelszíni alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

10 g

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

EU/1/02/202/005

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### PROTOPY 0,03% KENŐCS (30 g, 60 g TUBUS)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopy 0,03% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

0,3 mg takrolimusz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben,

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

30 g

60 g

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

Testfelszíni alkalmazásra

Használat 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

Felhasználható: {hónap/év}

#### 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**PROTOPY 0,1% KENŐCS (10 g, 30 g, 60 g DOBOZ)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopy 0,1% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát

### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,0 mg takrolimusz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben,

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

10 g  
30 g  
60 g

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

Testfelszíni alkalmazásra

Használat 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

Felhasználható: {hónap/év}

### 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÚNTETETT INFORMÁCIÓK**

Protopy 0.1%

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

**PROTOPY 0,1% KENŐCS (10 g TUBUS)**

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

Protopy 0,1% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát  
Testfelszíni alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

10 g

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

EU/1/02/202/006

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Protopy 0,1% kenőcs  
Takrolimusz-monohidrát

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,0 mg takrolimusz (monohidrát formában) 1 g kenőcsben,

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs

30 g

60 g

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

Testfelszíni alkalmazásra

Használat 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

Felhasználható: {hónap/év}

#### 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

**Protopy 0,03% kenőcs**  
Takrolimusz-monohidrát

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Protopy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Protopy alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Protopy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Protopy-t tárolni?
6. További információk

### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A PROTOPY ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

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

A Protopy 0,03% kenőcs mind a középsúlyos, mind a súlyos atópiás dermatitis (ekcéma) kezelésére szolgál olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően, vagy nem tolerálják a szokásos kezeléseket, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokat, és gyermekekben (2 éves vagy annál idősebb), akik nem reagálnak megfelelően a szokásos kezelési módokra, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokra. Atópiás dermatitiszben a bőr immunrendszerének túlzott reakciója idézi elő a bőr gyulladást (viszketés, kivörösödés, bőrszárazság). A Protopy megváltoztatja a rendellenes immunválaszt, és kedvezően befolyásolja a bőrgyulladást és a viszketést.

### **2. TUDNIVALÓK A PROTOPY ALKALMAZÁSA ELŐTT**

#### **Ne alkalmazza a Protopy-t**

- Ha allergiás (túlérzékeny) a takrolimusszal, vagy a készítmény bármely más összetevőjével, továbbá ún. makrolid antibiotikumokkal (pl. azitromicinnel, klaritromicinnel, eritromicinnel) szemben.

#### **A Protopy fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A Protopy kenőcs alkalmazása nem engedélyezett 2 évnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezért nem alkalmazható ebben a korcsoportban. Kérjük, keresse fel orvosát.

- Nincs megfelelő adat a Protopy kezelés gyermekek (különösen kisgyermekek) fejlődő immunrendszerére kifejtett hatásáról.
- A Protopy hosszú távú alkalmazásának biztonságossága ismeretlen. Nagyon kis számú embernek, akik Protopy kenőcsöt alkalmaztak, voltak rosszindulatú elváltozásai (például bőr- vagy nyirokdaganat). Mindazonáltal a Protopy kenőcs kezeléssel való összefüggést nem sikerült kimutatni.
- Ha Önnek befertőződött bőrelváltozása van. Ne használja a kenőcsöt a befertőződött bőrfelületekre.
- Ha Önnek májelégtelensége van. Konzultáljon orvosával, mielőtt elkezdi a Protopy használatát.

- A Protopy alkalmazása előtt beszéljen orvosával akkor is, ha bármilyen rosszindulatú bőrelváltozása (daganata) van, vagy bármilyen okból kifolyólag az immunrendszere gyenge (immunhiány).
- Ha Önnek a bőr védőfunkciójának (bőrbarrier) gyengülésével járó örökletes betegsége van, mint pl. a Netherton szindróma, vagy ha generalizált eritrodermiában (azaz az egész bőrfelülete begyulladt, kivörösödött és pikkelyes) szenved. Kérje ki orvosa tanácsát, mielőtt elkezdi a Protopy alkalmazását.
- Tájékoztatnia kell orvosát, ha a kezelés elkezdésekor duzzadt nyirokcsomói vannak. Forduljon orvosához, ha nyirokcsomói megduzzadnak a kezelés folyamán.
- Mielőtt bármilyen oltást kap, közölje orvosával, hogy Protopy kezelésben részesül. Nem szabad védőoltást adni a kezelés folyamán, és a Protopy kezelés befejezését követően még egy bizonyos ideig. Ha élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltást kap (pl. kanyaró, mumpsz, rubeola vagy járványos gyermekbénulás elleni cseppek) a várakozási idő 28 nap, míg ha inaktivált védőoltást kap (tetanusz, diftéria, szarvaskórhágás vagy influenza) a várakozási idő 14 nap.
- El kell kerülni, hogy a bőrt tartósan napfény, vagy mesterséges napfény érje, mint pl. szolárium. Ha Ön hosszabb időt tölt a szabadban a Protopy alkalmazása után, használjon fényvédő szert, és viseljen laza ruhaneműt, amely megvédi az Ön bőrét az erős napsütéstől. Kérdezze meg orvosától, hogy ajánl-e Önnek valamilyen más fényvédő módszert. Ha Önnek más célból fényterápiát rendelnének, tájékoztassa orvosát, hogy Ön Protopy kezelésben részesül, mivel nem ajánlatos a Protopy és a fényterápia együttes alkalmazása.
- Kerülje el, hogy a kenőcs a szemébe vagy nyálkahártyáira jusson (pl. az orr- vagy szájüreg).

#### **Ha más gyógyszert szed vagy kozmetikumot használ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

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

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

Mielőtt védőoltást kapna, mondja meg orvosának, hogy Ön Protopy kezelésben részesül (lásd még „A Protopy fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” c. részt).

#### **A Protopy egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal**

A Protopy alkalmazásának idején alkohol tartalmú italok fogyasztása a bőr vagy az arc kivörösödését, kimelegedését okozhatja.

#### **Terhesség és szoptatás**

Ne használja a Protopy-ot, ha terhes és ha szoptat.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A PROTOPY-OT?**

A Protopy-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A Protopy-ot vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre.

A Protopy-ot a testfelület legnagyobb részére lehet alkalmazni, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is.

Kerülje azonban, hogy a kenőcs az orr- vagy szájüregbe, ill 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 szoros ruházattal.

A Protopy felvitele után alaposan mosson kezet, hacsak nem kezeli a kezét is a kenőccsel.

Ha bőre kezelését röviddel fürdés vagy zuhanyozás után végzi, győződjön meg arról, hogy bőre teljesen száraz.

#### Gyermekek (2 éves vagy annál idősebb)

A Protopy-ot legfeljebb három hétig naponta kétszer alkalmazza, egyszer reggel és egyszer este. Ezután a kenőcsöt naponta egyszer kell alkalmazni az érintett bőrfelületeken az ekcéma megszűnéséig.

#### Felnőtt betegek (16 éves vagy idősebb korúak)

Felnőtt betegek részére a Protopy két hatáserősségben kapható (Protopy 0,03% kenőcs és Protopy 0,1% kenőcs). Kezelőorvosa dönti el, hogy Ön számára melyik a legjobb. A kezelés általában a Protopy 0,1% kenőccsel kezdődik, amit naponta kétszer kell alkalmazni, egyszer reggel és egyszer este az ekcéma megszűnéséig. Ha a tünetek újra jelentkeznek, a Protopy 0,1% kezelést naponta kétszer ismét el kell kezdeni. Ekcémája gyógyulásának függvényében kezelőorvosa dönti el, hogy csökkenthető-e a kezelése gyakorisága vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopy 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 orvosához, aki esetleges egyéb kezelést fog javasolni. Ha a tünetek újból megjelennek, a Protopy kezelés megismételhető.

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

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

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Protopy-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 készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

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

A Protopy-ot használó betegek mintegy felében észleltek a kenőcs alkalmazásának helyén különböző bőrirritációt. Égő érzés, viszketés nagyon gyakori (> 10%). Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak és a Protopy kezelés első hete után elmúlnak. Egyéb gyakori mellékhatás (> 1%) a bőr kivörösödése, melegségérzés, fájdalom, fokozott bőrérzékenység (különösen melege és hidegre), viszketés, kiütések, folliculitis (a szőrtüszők gyulladása vagy fertőzése) megjelenése és vírusos herpesz fertőzések kialakulása (pl. folyadékkal telt hólyagocskák, általános herpes simplex fertőzések). Alkohol fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrérzékenység szintén gyakori. A pattanás nem gyakori mellékhatás. Rozáceaóról és rozácea-szerű bőrgyulladásról is beszámoltak. A forgalombahozatal óta a Protopy kenőcsöt alkalmazó nagyon kis számú embernél tapasztaltak rosszindulatú elváltozásokat (például bőr- vagy nyirokdaganatot). Mindazonáltal a Protopy kenőcs kezeléssel való kapcsolatot a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján sem alátámasztani, sem megcáfolni nem lehetett.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## 5. HOGYAN KELL A PROTOPY-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza a Protopy-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét..

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Protopy

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát.  
0,3 mg takrolimusz (takrolimusz-monohidrát formájában) 1 g Protopy 0,03% kenőcsben.
- Egyéb összetevők: fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén-karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

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

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

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673, München, Németország.

**A gyártó:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Írország.

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

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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

### Eesti

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

### Österreich

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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



**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}**

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Protopy 0,1% kenőcs Takrolimusz-monohidrát

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A PROTOPY ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

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

A Protopy 0,1% kenőcs mind a középsúlyos, mind a súlyos atópiás dermatitis (ekcéma) kezelésére szolgál olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően, vagy nem tolerálják a szokásos kezeléseket, mint például a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokat. Atópiás dermatitiszben a bőr immunrendszerének túlzott reakciója idézi elő a bőr gyulladását (viszketés, kivörösödés, bőrszárazság). A Protopy megváltoztatja a rendellenes immunválaszt, és kedvezően befolyásolja a bőrgyulladást és a viszketést.

#### **2. TUDNIVALÓK A PROTOPY ALKALMAZÁSA ELŐTT**

##### **Ne alkalmazza a Protopy-ot**

- Ha allergiás (műérzékeny) a takrolimusszal, vagy a készítmény bármely más összetevőjével, továbbá ún. makrolid antibiotikumokkal (pl. azitromicinnel, klaritromicinnel, eritromicinnel) szemben.

##### **A Protopy fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

- A Protopy kenőcs alkalmazása nem engedélyezett 2 évnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezért nem alkalmazható ebben a korcsoportban. Kérjük, keresse fel orvosát.
- A Protopy hosszú távú alkalmazásának biztonságossága ismeretlen. Nagyon kis számú embernek, akik Protopy kenőcsöt alkalmaztak, voltak rosszindulatú elváltozásai (például bőr- vagy nyirokdaganat). Mindazonáltal a Protopy kenőcs kezeléssel való összefüggést nem sikerült kimutatni.
- Ha Önnek befertőződött bőrelváltozása van. Ne használja a kenőcsöt a befertőződött bőrfelületekre.
- Ha Önnek májelégtelensége van. Konzultáljon orvosával, mielőtt elkezdi a Protopy használatát.
- A Protopy alkalmazása előtt beszéljen orvosával akkor is, ha bármilyen rosszindulatú bőrelváltozása (daganata) van, vagy bármilyen okból kifolyólag az immunrendszere gyenge (immunhiány).

- Ha Önnek a bőr védőfunkciójának (bőrbarrier) gyengülésével járó örökletes betegsége van, mint pl. a Netherton szindróma, vagy ha generalizált eritrodermiában (azaz az egész bőrfelülete begyulladt, kivörösödött és pikkelyes) szenved. Kérje ki orvosa tanácsát, mielőtt elkezdi a Protopy alkalmazását.
- Tájékoztatnia kell orvosát, ha a kezelés elkezdésekor duzzadt nyirokcsomói vannak. Forduljon orvosához, ha nyirokcsomói megduzzadnak a kezelés folyamán.
- Mielőtt bármilyen oltást kap, közölje orvosával, hogy Protopy kezelésben részesül. Nem szabad védőoltást adni a kezelés folyamán, és a Protopy kezelés befejezését követően még egy bizonyos ideig. Ha élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltást kap (pl. kanyaró, mumpsz, rubeola vagy járványos gyermekbénulás elleni cseppek) a várakozási idő 28 nap, míg ha inaktivált védőoltást kap (tetanusz, diftéria szamarcköhögés vagy influenza) a várakozási idő 14 nap.
- El kell kerülni, hogy a bőrt tartósan napfény, vagy mesterséges napfény érje, mint pl. szolárium. Ha Ön hosszabb időt tölt a szabadban a Protopy alkalmazása után, használjon fényvédő szer, és viseljen laza ruhaneműt, amely megvédi az Ön bőrét az erős napsütéstől. Kérdezze meg orvosától, hogy ajánl-e Önnek valamilyen más fényvédő módszert. Ha Önnek más célból fényterápiát rendelnének, tájékoztassa orvosát, hogy Ön Protopy kezelésben részesül, mivel nem ajánlatos a Protopy és a fényterápia együttes alkalmazása.
- Kerülje el, hogy a kenőcs a szemébe vagy nyálkahártyáira jusson (pl. az orr- vagy szájüreg).

#### **Ha más gyógyszert szed vagy kozmetikumot használ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

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

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

Mielőtt védőoltást kapna, mondja meg orvosának, hogy Ön Protopy kezelésben részesül (lásd még „A Protopy fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” c. részt).

#### **A Protopy egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal**

A Protopy alkalmazásának idején alkohol tartalmú italok fogyasztása a bőr vagy az arc kivörösödését, kimelegedését okozhatja.

#### **Terhesség és szoptatás**

Ne használja a Protopy-ot, ha terhes és ha szoptat..

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A PROTOPY-OT?**

A Protopy-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A Protopy-ot vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre.

A Protopy-ot a testfelület legnagyobb részére lehet alkalmazni, így az arcra és nyakra, valamint a könyök- és térdhajlatokba is.

Kerülje azonban, hogy a kenőcs az orr- vagy szájüregbe, ill 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 szoros ruházattal.

A Protopy felvitele után alaposan mosson kezet, hacsak nem kezeli a kezét is a kenőccsel.

Ha bőre kezelését röviddel fürdés vagy zuhanyozás után végzi, győződjön meg arról, hogy bőre teljesen száraz.

Felnőtt betegek részére ( 16-éves vagy idősebb korúak) a Protopy két hatáserősségben kapható (Protopy 0,03 % kenőcs és Protopy 0,1% kenőcs). Kezelőorvosa dönti el, hogy Ön számára melyik a legjobb. A kezelés általában a Protopy 0,1% kenőccsel kezdődik, amit naponta kétszer kell alkalmazni, egyszer reggel és egyszer este az ekcéma megszűnéséig. Ha a tünetek újra jelentkeznek, a Protopy 0,1% kezelést naponta kétszer ismét el kell kezdeni. Ekcémája gyógyulásának függvényében kezelőorvosa dönti el, hogy csökkenthető-e a kezelések gyakorisága vagy az alacsonyabb hatáserősségű Protopy 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 orvosához, aki esetleges egyéb kezelést fog javasolni. Ha a tünetek újból megjelennek, a Protopy kezelés megismételhető.

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

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

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Protopy-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 készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

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

A Protopy-ot használó betegek mintegy felében észleltek a kenőcs alkalmazásának helyén különböző bőrirritációt. Égő érzés, viszketés nagyon gyakori (> 10%). Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak és a Protopy kezelés első hete után elmúlnak. Egyéb gyakori mellékhatás (> 1%) a bőr kivörösödése, melegségérzés, fájdalom, fokozott bőrérzékenység (különösen melege és hidegre), viszketés, kiütések, folliculitis (a szőrtüszők gyulladása vagy fertőzése) megjelenése és vírusos herpesz fertőzések kialakulása (pl. folyadékkal telt hólyagocskák, általános herpes simplex fertőzések). Alkohol fogyasztása után az arc kipirulása vagy bőrérzékenység szintén gyakori. A pattanás nem gyakori mellékhatás. Rozácea- és rozácea-szerű bőrgyulladásról is beszámoltak. A forgalombahozatal óta a Protopy kenőcsöt alkalmazó nagyon kis számú embernél tapasztaltak rosszindulatú elváltozásokat (például bőr- vagy nyirokdaganatot). Mindazonáltal a Protopy kenőcs kezeléssel való kapcsolatát a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján sem alátámasztani, sem megcáfolni nem lehetett.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## **5. HOGYAN KELL A PROTOPY-OT TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza a Protopy-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Protopy

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz-monohidrát.  
1,0 mg takrolimusz (takrolimusz-monohidrát formájában) 1 g Protopy 0,1% kenőcsben.
- Egyéb összetevők: fehér vazelin, folyékony paraffin, propilén-karbonát, fehér méhviasz, kemény paraffin.

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

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

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673, München, Németország.

**A gyártó:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Írország.

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

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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

### Eesti

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

### Österreich

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo n° 1  
Bloque 14-2<sup>a</sup>  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}**

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt