

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03% salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g Protopic 0,03% salve indeholder 0,3 mg tacrolimus som tacrolimusmonohydrat (0,03%).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Butylhydroxytoluen (E321) 15 mikrogram/g salve.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Salve

Hvid til svagt gullig salve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Protopic 0,03% salve er indiceret til voksne, unge og børn fra 2 år.

Behandling af eksemudbrud

Voksne og unge (16 år og derover)

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Børn (2 år og derover)

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos børn, der ikke har responderet tilfredsstillende på konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Vedligeholdelsesbehandling

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis til forebyggelse af eksemudbrud og forlængelse af sygdomsfrie intervaller hos patienter, som oplever hyppige eksacerbationer af sygdommen (dvs. forekommer 4 gange eller mere om året), og som har haft et initialt respons på maksimalt 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (læsioner helet, næsten helet eller kun mildt afficeret).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Protopic skal initieres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.

Protopic findes i to styrker, Protopic 0,03% salve og Protopic 0,1% salve.

Dosering

Behandling af eksemudbrud

Protopic kan anvendes til korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig i en længerevarende periode.

Behandlingen med Protopic bør påbegyndes, når de første tegn og symptomer viser sig. Hvert afficeret hudområde bør behandles med Protopic, indtil læsionerne er helet, næsten helet eller kun mildt afficeret. Herefter betragtes patienterne som egnede til vedligeholdelsesbehandling (se nedenfor). Ved de første tegn på tilbagevenden af sygdomssymptomerne (eksemudbrud) bør behandlingen genoptages.

Voksne og unge (16 år og derover)

Behandlingen bør begyndes med Protopic 0,1% to gange om dagen, indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage, skal behandlingen med Protopic 0,1% to gange om dagen genoptages. Hvis den kliniske tilstand tillader det, bør man forsøge at reducere applikationsfrekvensen eller benytte den svagere Protopic 0,03% salve.

Generelt ses forbedring inden for en uge efter behandlingsstart. Hvis der ikke ses tegn på forbedring efter to ugers behandling, bør yderligere behandlingsmuligheder overvejes.

Ældre

Der er ikke foretaget specifikke studier med ældre personer. De kliniske erfaringer, som er tilgængelige for denne patientpopulation, tyder imidlertid ikke på, at dosisjustering er nødvendig.

Pædiatrisk population

Børn (2 år og derover) bør anvende den svagere Protopic 0,03% salve. Behandlingen bør påbegyndes med applikation to gange om dagen i op til 3 uger. Derefter bør applikationsfrekvensen reduceres til en gang om dagen, indtil læsionen er helet (se pkt. 4.4).

Protopic salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før yderligere data er tilgængelige.

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter, som responderer på op til 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (helet, næsten helet eller kun mildt afficeret), er egnede til vedligeholdelsesbehandling.

Voksne og unge (16 år og derover)

Voksne patienter bør anvende Protopic 0,1% salve. For at forhindre eksemudbrud bør Protopic salve påsmøres en gang dagligt to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder, som sædvanligvis er afficeret af atopisk dermatitis. Mellem påsmøringerne bør der være 2-3 dage uden Protopicbehandling.

Efter 12 måneders behandling bør patientens kliniske tilstand vurderes af lægen, og der skal tages stilling til, om vedligeholdelsesbehandlingen skal fortsættes, selv om der ikke findes sikkerhedsdata for vedligeholdelsesbehandling ud over 12 måneder.

Hvis der opstår tegn på et eksemudbrud, bør behandling to gange dagligt genoptages (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

Ældre

Der er ikke foretaget specifikke studier med ældre personer (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

Pædiatrisk population

Børn (2 år og derover) bør anvende den lavere styrke Protopic 0,03% salve. For at forhindre eksemudbrud bør Protopic salve påsmøres en gang dagligt to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder, som sædvanligvis er afficeret af atopisk dermatitis. Mellem påsmøringerne bør der være 2-3 dage uden Protopicbehandling. Efter 12 måneders behandling bør barnets kliniske tilstand vurderes af lægen. Behandlingen bør seponeres for at evaluere sygdomsforløbet og for at vurdere behovet for fortsat behandling.

Protopic salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før der foreligger yderligere data.

Administration

Protopic salve skal påsmøres i et tyndt lag på det afficerede eller sædvanligvis afficerede hudområde. Protopic salve kan benyttes overalt på kroppen, inklusive ansigt, hals og ekstremiteternes fleksurarealer men ikke på slimhinder. Protopic salve må ikke benyttes under okklusion, da denne administrationsmåde ikke er undersøgt hos patienter (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for makrolider generelt eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under behandling med Protopic salve skal hudens eksponering for sollys minimeres og ultraviolet (UV) lys fra et solarium samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) undgås (se pkt. 5.3). Lægen bør informere patienterne om egnede solbeskyttelsesmetoder som f.eks. minimering af den tid, der tilbringes i solen, brug af solbeskyttende cremer samt tildækning af huden med passende beklædning. Protopic salve må ikke anvendes på læsioner, som bedømmes til at være potentielt maligne eller præmaligne. Enhver forandring i huden på behandlingsområdet, som er forskellig fra tidligere eksem, skal undersøges af en læge.

Det kan ikke anbefales at anvende tacrolimussalve til patienter med defekt hudbarriere såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose, generaliseret erythroderma, pyoderma gangraenosum eller kutan *graft versus host*-sygdom. Disse hudsygdomme kan øge den systemiske absorption af tacrolimus. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde med øget tacrolimus-serumkoncentration hos patienter med disse hudsygdomme. Protopic bør ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling med lægemidler, som forårsager immunsuppression.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Protopic anvendes til patienter, som skal have et stort hudareal behandlet over en længere tidsperiode, især hvis det drejer sig om børn (se pkt. 4.2). Patienterne, specielt børn, bør løbende evalueres under behandlingen med Protopic med hensyn til behandlingsrespons og behovet for fortsat behandling. Efter 12 måneders behandling bør denne evaluering indbefatte seponering af Protopic-behandlingen hos børn (se pkt. 4.2). Det er ikke klarlagt, hvilken virkning behandling med Protopic salve har på udviklingen af immunsystemet hos børn under 2 år (se pkt. 4.1).

Protopic indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcinurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcinurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Patienter med atopisk dermatit behandlet med Protopic er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimusniveauer, og hvilken rolle lokal immunsuppression spiller, er ukendt.

Baseret på resultaterne af langtidsstudier og erfaring er der ikke bekræftet nogen forbindelse mellem behandling med Protopic salve og udvikling af maligniteter, men der kan ikke drages endelige konklusioner. Det anbefales at bruge tacrolimus salve med den laveste styrke og den laveste hyppighed i kortest nødvendig tid ifølge lægens vurdering af den kliniske tilstand (se pkt. 4.2).

Lymphadenopati er i sjældne tilfælde (0,8%) set i kliniske afprøvninger. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika. Lymphadenopati som er kendt ved initiering af behandlingen, skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymphadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke kan finde en klar årsag til lymphadenopatien, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose bør behandlingen med Protopic seponeres. Patienter, som udvikler lymphadenopati under behandlingen, bør monitoreres for at sikre, at lymphadenopatien ophører.

Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hudinfektioner. Protopic salve er ikke blevet afprøvet for virkning og sikkerhed ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Protopic salve, skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Behandling med Protopic øger risikoen for follikulitis og infektion med herpes virus (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelssår], Kaposi varicelliforme eruption) (se pkt. 4.8). Man bør tage disse infektioner i betragtning, når man vurderer risici og fordele ved Protopic.

Blødgørende cremer bør ikke benyttes på et behandlet hudområde fra 2 timer før til 2 timer efter påsmøring af Protopic salve. Samtidig behandling med andre hudmidler er ikke blevet undersøgt. Der er ingen erfaring med samtidig behandling med systemiske steroider eller immunsuppressive lægemidler.

Man skal undgå kontakt med øjne eller slimhinder. Hvis salven ved et uheld appliceres på disse områder, skal salven tørres grundigt af og/eller skylles af med vand.

Brug af Protopic salve under okklusion er ikke undersøgt på patienter. Okklusionsforbinding anbefales ikke.

Som ved alle andre topiske lægemidler skal patienten vaske hænder efter påsmøring, med mindre man også ønsker at behandle hænderne.

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, og selv om blodkoncentrationen er lav i forbindelse med lokalbehandling, skal der udvises forsigtighed ved brug af salven til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Advarsler om hjælpestoffer

Protopic salve indeholder hjælpestoffet butylhydroxytoluen (E321), som kan medføre lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) eller irritation af øjne og slimhinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lokale interaktionsstudier med tacrolimus salve.

Da tacrolimus ikke metaboliseres i huden, er der intet potentiale for perkutane interaktioner, der ville kunne påvirke metabolismen af tacrolimus.

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via hepatiske Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Den systemiske eksponering fra lokal anvendelse af tacrolimus er lav (< 1,0 ng/ml) og påvirkes næppe ved samtidig brug af kendte inhibitorer af CYP3A4. Da muligheden for interaktioner imidlertid ikke helt kan udelukkes, bør samtidig administrering af kendte CYP3A4 inhibitorer (f.eks. erythromycin, itraconazol, ketoconazol og diltiazem) til patienter med udbredte og/eller erythrodermiske lidelser ske med forsigtighed.

Pædiatrisk population

Et interaktionsstudie med en proteinkonjugeret vaccine mod *Neisseria meningitidis* serogruppe C er blevet udført hos børn i alderen 2-11 år. Der er ikke observeret nogen virkning på umiddelbart vaccinerespons, generering af immunhukommelse eller humoral og cellemedieret immunitet (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af tacrolimus til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved systemisk administration (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Protopic salve bør kun anvendes til gravide på tvingende indikation.

Amning

Data viser, at tacrolimus udskilles i human mælk efter systemisk administration. Selvom kliniske data har vist, at den systemiske eksponering er lav ved brug af tacrolimussalve, anbefales det ikke at amme under behandling med Protopic salve.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Protopic salve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier oplever omkring 50% af patienter en eller anden form for hudirritation på applikationsstedet. Brændende følelse og kløe forekommer meget almindelig, sædvanligvis af let til moderat intensitet. Dette svinder sædvanligvis i løbet af en uge efter behandlingens start. Erytem er en almindeligt rapporteret bivirkning. Varmefølelse, smerte, paræstesi og udslæt på applikationsstedet er ligeledes almindeligt forekommende. Alkohol intolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af en alkoholisk drik) er også almindelig.

Patienterne har muligvis en forhøjet risiko for folliculitis, akne og virusinfektioner.

Bivirkninger, der formodes at være relaterede til behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		Lokale hudinfektioner uanset specifik ætiologi herunder, men ikke begrænset til: Eczema herpeticum, Follikulitis, Herpes simplex, Herpes virus infektion, Kaposis varicelliforme eruption*		Oftalmisk herpes-infektion*
Metabolisme og ernæring		Alkoholintolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af alkohol)		
Nervesystemet		Paræstesi og dysæstesi (hyperæstesi, brændende følelse)		
Hud og subkutane væv		Pruritus	Akne*	Rosacea* Lentigo*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brænden på applikationsstedet, Kløe på applikationsstedet	Varme på applikationsstedet, Erytem på applikationsstedet, Smerte på applikationsstedet, Irritation på applikationsstedet, Paræstesi på applikationsstedet, Udslæt på applikationsstedet		Ødem på applikationsstedet*
Undersøgelser				Øget medicinkoncentration * (se pkt. 4.4)

*Bivirkningen er blevet rapporteret i forbindelse med erfaringer efter markedsføringen

Vedligeholdelsesbehandling

I et studie med vedligeholdelsesbehandling (behandling to gange ugentlig) hos voksne og børn med moderat til svær atopisk dermatitis forekom følgende bivirkninger oftere end i kontrolgruppen: impetigo på applikationsstedet (7,7% hos børn) og infektioner på applikationsstedet (6,4% hos børn og 6,3% hos voksne).

Pædiatrisk population

Bivirkningernes hyppighed, type og sværhedsgrad hos børn ligner dem, der er indberettet for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering som følge af lokal applikation er usandsynlig.

Hvis salven indtages peroralt kan almindelige støtteforanstaltninger komme på tale. Disse kan omfatte måling af puls og blodtryk samt observation af klinisk status. På grund af salvegrundlagets sammensætning kan provokation af opkastning eller maveskylning ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til dermatitis, ekskl. corticosteroider, ATC-kode: D11AH01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tacrolimus virkningsmekanisme i atopisk dermatitis er ikke fuldt klarlagt. Følgende er observeret, men den kliniske betydning af disse observationer i atopisk dermatitis er ikke kendt.

Via binding til et specifikt cytoplasmisk immunophilin (FKBP12) hæmmer tacrolimus calciumafhængig signal transduktion i T-celler og hindrer på denne måde transkription og syntese af IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF- α og IFN- γ .

In vitro reducerer tacrolimus den stimulerende effekt på T-celler i Langerhans celler isoleret fra normal human hud. Tacrolimus er også vist at hæmme frigørelse af inflammations mediatorer fra hudmastceller og fra basofile og eosinofile leukocyter.

I dyr undertrykker tacrolimussalve inflammatoriske reaktioner i eksperimentelle og spontane dermatismodeller, der ligner den humane atopiske dermatitis. Tacrolimussalve reducerede ikke hudtykkelsen og gav ikke hudatrofi i dyremodeller.

Hos patienter med atopisk dermatitis var bedringen af hudlæsioner under salvebehandling med tacrolimus ledsaget af reduceret Fc receptor expression på Langerhanske celler og en reduktion af deres hyperstimulerende effekt på T-celler. Tacrolimussalve har ingen effekt på kollagensyntesen hos mennesker.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i mere end 18.500 patienter behandlet med tacrolimussalve i fase I til fase III kliniske afprøvninger. Data fra seks større afprøvninger bliver vist her.

I en seks-måneders multicenter, dobbelt-blind, randomiseret afprøvning blev 0,1% tacrolimussalve administreret 2 gange om dagen til voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, og blev sammenlignet med lokal kortikosteroid behandling (0,1% hydrocortisonbutyrat på kroppen og ekstremiteter og 1% hydrocortisonacetat på ansigt og hals). Den primære parameter var responsraten ved måned 3, defineret som delen af patientgruppen med mindst 60% forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til måned 3. Responsraten i 0,1% tacrolimusgruppen (71,6%) var signifikant højere end den i gruppen med lokal kortikosteroid behandling (50,8%, $p < 0,001$; tabel 1). Responsraten ved måned 6 svarede til resultaterne ved måned 3.

Tabel 1: Virkning ved måned 3

	Lokal kortikosteroidbehandling § (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Responsrate på $\geq 60\%$ bedring i mEASI (Primær parameter)§§	50,8%	71,6%
Forbedring $\geq 90\%$ i lægens samlede vurdering	28,5%	47,7%

§ Lokal kortikosteroidbehandling = 0,1% hydrocortisonbutyrat på krop og ekstremiteter, 1% hydrocortisonacetat på ansigt og hals.

§§ højere værdi = større bedring

Incidens og natur af de fleste bivirkninger var ens i de to grupper. Brændende fornemmelse i huden, herpes simplex, alkoholintolerance (facial flushing eller øget hudfølsomhed efter alkoholindtagelse), prikken i huden, hyperæstesi, akne og fungal dermatitis forekom dog hyppigere i tacrolimusgruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i studiets forløb.

I den anden kliniske afprøvning blev børn i alderen 2 år til 15 år med moderat til svær atopisk dermatitis behandlet 2 gange om dagen i 3 uger med 0,03% tacrolimussalve, 0,1% tacrolimussalve eller 1% hydrocortisonacetat-salve. Den primære parameter var area-under-the curve (AUC) af mEASI som procent af baseline mean værdien i behandlingsperioden. Resultaterne af denne multicenter, dobbelt-blinde, randomiserede afprøvning viste at tacrolimussalve, 0,03% og 0,1% har signifikant bedre effekt ($p < 0,001$ for begge) end 1% hydrocortisonacetat-salve (tabel 2).

Tabel 2: Virkning ved uge 3

	Hydrocortison acetat 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Median mEASI som procent af baseline mean AUC (Primær parameter)§	64,0%	44,8%	39,8%
Bedring $\geq 90\%$ i lægens samlede vurdering	15,7%	38,5%	48,4%

§ mindre værdier = større positiv effekt

Incidensen af brændende følelse i huden var højere i gruppen der blev behandlet med tacrolimus end i hydrocortisongruppen. Kløe formindskedes over tid i tacrolimusgruppen, men ikke i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af behandlingsgrupperne.

Formålet med det tredje multicenter, dobbelt-blind, randomiserede studie var at undersøge virkning og sikkerhed af 0,03% tacrolimussalve, når denne blev appliceret 1-2 gange om dagen sammenlignet med administrering af 1% hydrocortisonacetat 2 gange om dagen til børn med moderat til svær atopisk dermatitis. Behandlingens varighed var i indtil 3 uger.

Tabel 3: Virkning ved uge 3

	Hydrocortisonacetat 1% 2 gange om dagen (N = 207)	Tacrolimus 0,03% En gang om dagen (N=207)	Tacrolimus 0,03% To gange om dagen (N=210)
Procent fald i median mEASI (Primær parameter)§	47,2%	70,0%	78,7%
Bedring \geq 90% i lægens samlede vurdering	13,6%	27,8%	36,7%

§ højere værdi = større bedring

Den primære parameter var defineret som den procentvise formindskelse af mEASI fra baseline og indtil afslutning af behandlingen. En statistisk signifikant øget bedring blev vist for administration en gang om dagen og for administrering af 0,03% tacrolimussalve to gange om dagen i sammenligning med administrering af 1% hydrocortisonacetat-salve ($p < 0,001$ for begge). 0,03% tacrolimussalve appliceret 2 gange om dagen var mere effektivt end applikation en gang om dagen (tabel 3). Incidensen af brændende følelse i huden var højere i tacrolimus behandlingsgruppen end i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i løbet af studiet.

I det fjerde studie blev omkring 800 patienter (\geq 2 år gamle) behandlet intermitterende eller kontinuerligt i op til 4 år med 0,1% tacrolimussalve i et åbent langtidsstudie af sikkerhed med 300 patienter der blev behandlet i mindst 3 år og 79 patienter der blev behandlet i mindst 42 måneder. På basis af ændringerne fra baseline i EASI og arealet af afficeret område havde patienterne, uanset alder, bedring af den atopiske dermatitis ved alle de følgende målinger. Der var desuden ingen tegn på tab af virkning i studiets forløb. Den samlede incidens af bivirkninger mindskedes i studiets forløb for alle patienter uanset alder. De tre mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var influenzalignende symptomer (snue, forkølelse, influenza, infektioner i de øvre luftveje o.s.v.) kløe og en brændende fornemmelse i huden. Man så i dette langtidsstudie ingen bivirkninger, der ikke var rapporteret ved kortere behandlingstid og/eller tidligere studier.

Virkning og sikkerhed af tacrolimussalve ved vedligeholdelsesbehandling af mild til svær atopisk dermatitis blev vurderet hos 524 patienter i to fase III multicenter kliniske studier af identisk design, et med voksne patienter (\geq 16 år) og et med pædiatriske patienter (2-15 år). I begge studier indgik patienter med aktiv sygdom i en åben behandlingsperiode på maksimalt 6 uger, hvor de behandlede afficerede læsioner med tacrolimussalve to gange daglig, indtil forbedringen havde nået en prædefineret score (Investigator's Global Assessment [IGA] \leq 2, dvs. helet, næsten helet eller kun mild sygdom). Derefter indgik patienterne i en dobbelt-blindet sygdomskontrolperiode (DCP) i op til 12 måneder. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten tacrolimussalve (0,1% til voksne, 0,03% til børn) eller vehikel, én gang daglig to gange om ugen om mandagen og torsdagen. Hvis der opstod et eksemudbrud, blev patienterne behandlet åbent med tacrolimussalve to gange daglig i maksimalt 6 uger, indtil IGA-score igen var \leq 2.

Det primære endepunkt for begge studier var antallet af eksemudbrud, der krævede en 'betydelig terapeutisk intervention' i DCP, defineret som en forværring med IGA på 3-5 (dvs. moderat, alvorlig eller meget alvorlig sygdom) på den første dag med eksemudbrud, og som krævede mere end 7 dages behandling. Begge studier viste en signifikant effekt af behandling med tacrolimussalve to gange daglig med hensyn til primære og væsentlige sekundære endepunkter over en periode på 12 måneder i

en samlet patientpopulation med mild til alvorlig atopisk dermatitis. I en subanalyse af en samlet patientpopulation med moderat til alvorlig atopisk dermatitis, forblev disse forskelle statistisk signifikante (tabel 4). Der blev ikke observeret bivirkninger i dette studie, som ikke tidligere har været rapporteret.

Tabel 4: Virkning (moderat til alvorlig subpopulation)

	Voksne, ≥ 16 år		Børn, 2 -15 år	
	Tacrolimus 0,1% To gange ugentlig (N=80)	Vehikel To gange ugentlig (N=73)	Tacrolimus 0,03% To gange ugentlig (N=78)	Vehikel To gange ugentlig (N=75)
Median af antallet af eksemudbrud som kræver betydelig intervention justeret for 'time at risk' (% af patienter uden eksemudbrud krævende betydelig intervention)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Median af tiden til første eksemudbrud krævende betydelig intervention	142 dage	15 dage	217 dage	36 dage
Median af antallet af eksemudbrud justeret for 'time at risk' (% patienter uden nogen eksemudbrudsperioder)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Median af tiden til første eksemudbrud	123 dage	14 dage	146 dage	17 dage
Middelværdiprocenten (SD) af antal dage med behandling af eksemudbrud	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$ til fordel for tacrolimussalve 0,1% (voksne) og 0,03% (børn) for primære og væsentlige sekundære endepunkter

Et syv måneder langt dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-studie hos pædiatriske patienter (2-11 år) med moderat til svær atopisk dermatitis er blevet udført. I den ene arm fik patienterne Protopic 0,03% salve (n=121) to gange dagligt i 3 uger og derefter en gang dagligt indtil opheleling. I komparatorarmen fik patienterne 1% hydrocortisonacetat-salve (HA) til hoved og hals og 0,1% hydrocortisonbutyrat-salve til overkrop og ekstremiteter (n=111) to gange dagligt i 2 uger og derefter HA to gange dagligt på alle afficerede områder. I denne periode fik alle patienter og kontrolgruppen (n=44) en primær immunisering og en revaccination med en proteinkonjugeret-vaccine mod *Neisseria meningitidis* serogruppe C.

Studiets primære endepunkt var responsraten på vaccination, defineret som procentdelen af patienter med en serum baktericid antistof (SBA)-titer ≥ 8 ved besøget i den 5. uge. Analyse af responsraten i uge 5 viste ækvivalens mellem behandlingsgrupperne (hydrocortison 98,3%, tacrolimussalve 95,4%; 7-11 år: 100% i begge arme). Kontrolgruppen viste lignende resultater.

Det primære respons på vaccination påvirkedes ikke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Kliniske data har vist, at koncentrationen af tacrolimus i den systemiske cirkulation er lav efter applikation på huden, og i de tilfælde koncentrationen har været målelig, kun målelig i kortere perioder.

Absorption

Data fra raske forsøgspersoner indikerer, at der kun er ringe eller ingen systemisk eksponering af tacrolimus efter en enkelt eller gentagen applikation af tacrolimussalve.

Mål-dalkoncentrationerne for systemisk immunsuppression for oral tacrolimus er 5-20 ng/ml hos transplanterede patienter. Flertallet af de patienter med atopisk dermatitis (voksne og børn), der er blevet behandlet med en enkelt eller med gentagen applikation af tacrolimussalve (0,03-0,1%), og spædbørn fra 5 måneders alderen behandlet med tacrolimussalve (0,03%), havde blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. I de tilfælde man fandt blodkoncentrationer > 1 ng/ml var disse kun af kort varighed. Den systemiske eksponering stiger med øgede behandlingsområder. Men både størrelsen og hastigheden af den lokale absorption falder i takt med, at huden heler. Hos både voksne og børn, der får behandlet 50% af kroppens overflade, er den systemiske eksponering (dvs AUC) af tacrolimus fra Protopic salve cirka 30 gange mindre end hvad man finder ved orale immunosuppressive doser i nyre- og levertransplanterede patienter. Det vides ikke, hvor lave tacrolimus blodkoncentrationer vil kunne give systemisk effekt.

Der har ikke været tegn på systemisk akkumulation af tacrolimus i patienter (voksne og børn), der er blevet behandlet med tacrolimussalve i længere perioder (op til 1 år).

Fordeling

Da den systemiske eksponering er lav ved behandling med tacrolimussalve, er den kraftige plasmabinding af tacrolimus (> 98,8%) næppe klinisk relevant.

Efter lokal applikation af tacrolimussalve, bliver tacrolimus selektivt optaget i huden med minimal diffusion til den systemiske cirkulation.

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at tacrolimus metaboliseres af human hud. Systemisk tilgængeligt tacrolimus er intensivt metaboliseret i leveren via CYP3A4.

Elimination

Efter intravenøs administrering er tacrolimus vist at være et stof med lav clearance. Den gennemsnitlige totale clearance fra kroppen er omkring 2,25 l/time. Den hepatiske clearance af systemisk tilgængeligt tacrolimus kan være nedsat hos patienter med svær nedsættelse af leverfunktionen, eller ved samtidig behandling med lægemidler, der er potente inhibitorer af CYP3A4. Efter gentagen lokal applikation af salven, beregnede man halveringstiden til 75 timer for voksne og 65 timer for børn.

Pædiatrisk population

Tacrolimus' farmakokinetik efter lokal applikation ligner den, der er indberettet for voksne med minimal systemisk eksponering og ingen tegn på akkumulering (se ovenfor).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kronisk toksicitet og lokal tolerabilitet

Gentagen lokal administrering af enten tacrolimussalve eller af salvegrundlag til rotter, kaniner og minigrise medførte lettere dermale ændringer så som erytem, ødem og papler.

Langtids lokalbehandling af rotter med tacrolimussalve medførte systemisk toksicitet med forandringer i nyrer, bugspytkirtel, øjne og centralnervesystem. Forandringerne skyldtes kraftig systemisk eksponering i gnavere på grund af udtalt transdermal absorption af tacrolimus. En noget mindre øgning af kropsvægten i hundyr var eneste tegn på systemisk eksponering i minigrise ved brug af salve med højt indhold af tacrolimus (3%).

Kaniner er specielt følsomme for tacrolimus administreret intravenøst, idet man ser reversibel kardiotoxicitet.

Mutagenicitet

Med relevante *in vitro* og *in vivo* tests har man ikke kunnet påvise tegn på mutagent potentiale af tacrolimus.

Karcinogenicitet

Systemiske karcinogenicitets undersøgelser i mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste ingen tegn på tumorigent potentiale.

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal karcinogenicitet på mus hvor man benyttede 0,1% salve. I denne undersøgelse fandt man en øget forekomst af lymfomer på grund af den høje systemiske eksponering. I et fotokarcinogenicitets studie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimussalve og UV bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimussalven viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære karcinomer) samt et øget antal tumorer. Denne effekt forekom ved de højere koncentrationer på 0,3% og 1%. Relevansen for mennesker er på nuværende tidspunkt ikke kendt. Det er uklart om effekten skyldes en systemisk immunsuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes da potentialet for lokal immunsuppression ved langtidsbrug af tacrolimussalve er ukendt.

Teratogenicitet

I rotter og kaniner ses embryo/føtal toksisk effekt, men kun i doser der har signifikant toksisk effekt på moderdyret. Man fandt reduceret spermfunktion i hanrotter ved høje subkutane doser af tacrolimus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hvid vaselin
Paraffinolie
Propylencarbonat
Hvidt voks
Paraffin
Butylhydroxytoluen (E321)
All-*rac*- α -tocopherol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Laminat tube med en inderbeklædning af low-density-polyætylen lukket med et hvidt polypropylen skrue-låg.

Pakningsstørrelser: 10 g, 30 g og 60 g. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2002
Dato for seneste fornyelse: 20. november 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1% salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g Protopic 0,1% salve indeholder 1,0 mg tacrolimus som tacrolimusmonohydrat (0,1%).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Butylhydroxytoluen (E321) 15 mikrogram/g salve.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Salve

Hvid til svagt gullig salve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Protopic 0,1% salve er indiceret til voksne og unge (16 år og derover).

Behandling af eksemudbrud

Voksne og unge (16 år og derover)

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Vedligeholdelsesbehandling

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis til forebyggelse af eksemudbrud og forlængelse af sygdomsfrie intervaller hos patienter, som oplever hyppige eksacerbationer af sygdommen (dvs. forekommer 4 gange eller mere om året), og som har haft et initialt respons på maksimalt 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (læsioner helet, næsten helet eller kun mildt afficeret).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Protopic skal initieres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.

Protopic findes i to styrker, Protopic 0,03% salve og Protopic 0,1% salve.

Dosering

Behandling af eksemudbrud

Protopic kan anvendes til korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig i en længerevarende periode.

Behandlingen med Protopic bør påbegyndes, når de første tegn og symptomer viser sig. Hvert afficeret hudområde bør behandles med Protopic, indtil læsionerne er helet, næsten helet eller kun mildt afficeret. Herefter betragtes patienterne som egnede til vedligeholdelsesbehandling (se nedenfor). Ved de første tegn på tilbagevenden af sygdomssymptomerne (eksemudbrud) bør behandlingen genoptages.

Voksne og unge (16 år og derover)

Behandlingen bør begyndes med Protopic 0,1% to gange om dagen, indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage, skal behandlingen med Protopic 0,1% to gange om dagen genoptages. Hvis den kliniske tilstand tillader det, bør man forsøge at reducere applikationsfrekvensen eller benytte den svagere Protopic 0,03% salve.

Generelt ses forbedring inden for en uge efter behandlingsstart. Hvis der ikke ses tegn på forbedring efter to ugers behandling, bør yderligere behandlingsmuligheder overvejes.

Ældre

Der er ikke foretaget specifikke studier med ældre personer. De kliniske erfaringer, som er tilgængelige for denne patientpopulation, tyder imidlertid ikke på, at dosisjustering er nødvendig.

Pædiatrisk population

Børn fra 2 til 16 år bør kun anvende Protopic 0,03% salve.

Protopic salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før yderligere data er tilgængelige.

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter, som responderer på op til 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (helet, næsten helet eller kun mildt afficeret), er egnet til vedligeholdelsesbehandling.

Voksne og unge (16 år og derover)

Voksne patienter (16 år gamle og ældre) bør anvende Protopic 0,1% salve.

For at forhindre eksemudbrud bør Protopic salve påsmøres en gang dagligt to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder, som sædvanligvis er afficeret af atopisk dermatitis. Mellem påsmøringerne bør der være 2-3 dage uden Protopicbehandling.

Efter 12 måneders behandling bør patientens kliniske tilstand vurderes af lægen, og der skal tages stilling til, om vedligeholdelsesbehandlingen skal fortsættes, selv om der ikke findes sikkerhedsdata for vedligeholdelsesbehandling ud over 12 måneder.

Hvis der opstår tegn på et eksemudbrud, bør behandling to gange dagligt genoptages (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

Ældre

Der er ikke foretaget specifikke studier med ældre personer (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

Pædiatrisk population

Børn fra 2 til 16 år bør kun anvende Protopic 0,03% salve.

Protopic salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før der foreligger yderligere data.

Administration

Protopic salve skal påsmøres i et tyndt lag på det afficerede eller sædvanligvis afficerede hudområde. Protopic salve kan benyttes overalt på kroppen, inklusive ansigt, hals og ekstremiteternes fleksurarealer men ikke på slimhinder. Protopic salve må ikke benyttes under okklusion, da denne administrationsmåde ikke er undersøgt hos patienter (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for makrolider generelt eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Under behandling med Protopic salve skal hudens eksponering for sollys minimeres og ultraviolet (UV) lys fra et solarium samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) undgås (se pkt. 5.3). Lægen bør informere patienterne om egnede solbeskyttelsesmetoder som f.eks. minimering af den tid, der tilbringes i solen, brug af solbeskyttende cremer samt tildækning af huden med passende beklædning. Protopic salve må ikke anvendes på læsioner, som bedømmes til at være potentielt maligne eller præmaligne. Enhver forandring i huden på behandlingsområdet, som er forskellig fra tidligere eksem, skal undersøges af en læge.

Det kan ikke anbefales at anvende tacrolimussalve til patienter med defekt hudbarriere såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose, generaliseret erythroderma, pyoderma gangraenosum eller kutan *graft versus host-sygdom*. Disse hudsygdomme kan øge den systemiske absorption af tacrolimus. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde med øget tacrolimus-serumkoncentration hos patienter med disse hudsygdomme. Protopic bør ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling med lægemidler, som forårsager immunsuppression.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Protopic anvendes til patienter, som skal have et stort hudareal behandlet over en længere tidsperiode, især hvis det drejer sig om børn (se pkt. 4.2). Patienterne, specielt børn, bør løbende evalueres under behandlingen med Protopic med hensyn til behandlingsrespons og behovet for fortsat behandling. Efter 12 måneders behandling bør denne evaluering indbefatte seponering af Protopic-behandlingen hos børn (se pkt. 4.2).

Protopic indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcinurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcinurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Patienter med atopisk dermatit behandlet med Protopic er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimusniveauer, og hvilken rolle lokal immunsuppression spiller, er ukendt.

Baseret på resultaterne af langtidsstudier og erfaring er der ikke bekræftet nogen forbindelse mellem behandling med Protopic salve og udvikling af maligniteter, men der kan ikke drages endelige konklusioner. Det anbefales at bruge tacrolimussalve med den laveste styrke og den laveste hyppighed i kortest nødvendig tid ifølge lægens vurdering af den kliniske tilstand (se pkt. 4.2).

Lymphadenopati er i sjældne tilfælde (0,8%) set i kliniske afprøvninger. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika. Lymphadenopati som er kendt ved initiering af behandlingen, skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymphadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke kan finde en klar årsag til lymphadenopati, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose bør behandlingen med Protopic seponeres. Patienter, som udvikler lymphadenopati under behandlingen, bør monitoreres for at sikre, at lymphadenopati ophører.

Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hudinfektioner. Protopic salve er ikke blevet afprøvet for virkning og sikkerhed ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Protopic salve, skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Behandling med Protopic øger risikoen for folliculitis og infektion med herpes virus (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelssår], Kaposi varicelliforme eruption) (se pkt. 4.8). Man bør tage disse infektioner i betragtning, når man vurderer risici og fordele ved Protopic.

Blødgørende cremer bør ikke benyttes på et behandlet hudområde fra 2 timer før til 2 timer efter påsmøring af Protopic salve. Samtidig behandling med andre hudmidler er ikke blevet undersøgt. Der er ingen erfaring med samtidig behandling med systemiske steroider eller immunsuppressive lægemidler.

Man skal undgå kontakt med øjne eller slimhinder. Hvis salven ved et uheld appliceres på disse områder, skal salven tørres grundigt af og/eller skylles af med vand.

Brug af Protopic salve under okklusion er ikke undersøgt på patienter. Okklusionsforbinding anbefales ikke.

Som ved alle andre topiske lægemidler skal patienten vaske hænder efter påsmøring, med mindre man også ønsker at behandle hænderne.

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, og selv om blodkoncentrationen er lav i forbindelse med lokalbehandling, skal der udvises forsigtighed ved brug af salven til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Advarsler om hjælpestoffer

Protopic salve indeholder hjælpestoffet butylhydroxytoluen (E321), som kan medføre lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) eller irritation af øjne og slimhinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lokale interaktionsstudier med tacrolimus salve.

Da tacrolimus ikke metaboliseres i huden, er der intet potentiale for perkutane interaktioner, der ville kunne påvirke metabolismen af tacrolimus.

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via hepatisk Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Den systemiske eksponering fra lokal anvendelse af tacrolimus er lav (< 1,0 ng/ml) og påvirkes næppe ved samtidig brug af kendte inhibitorer af CYP3A4. Da muligheden for interaktioner imidlertid ikke helt kan udelukkes, bør samtidig administrering af kendte CYP3A4 inhibitorer (f.eks. erythromycin, itraconazol, ketoconazol og diltiazem) til patienter med udbredte og/eller erythrodermiske lidelser ske med forsigtighed.

Pædiatrisk population

Et interaktionsstudie med en proteinkonjugeret vaccine mod *Neisseria meningitidis* serogruppe C er blevet udført hos børn i alderen 2-11 år. Der er ikke observeret nogen virkning på umiddelbart vaccinerespons, generering af immunhukommelse eller humoral og celledemedieret immunitet (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af tacrolimus til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved systemisk administration (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Protopic salve bør kun anvendes til gravide på tvingende indikation.

Amning

Data viser, at tacrolimus udskilles i human mælk efter systemisk administration. Selvom kliniske data har vist, at den systemiske eksponering er lav ved brug af tacrolimussalve, anbefales det ikke at amme under behandling med Protopic salve.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Protopic salve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier oplever omkring 50% af patienter en eller anden form for hudirritation på applikationsstedet. Brændende følelse og kløe forekommer meget almindelig, sædvanligvis af let til moderat intensitet. Dette svinder sædvanligvis i løbet af en uge efter behandlingens start. Erytem er en almindeligt rapporteret bivirkning. Varmefølelse, smerte, paræstese og udslæt på applikationsstedet er ligeledes almindeligt forekommende. Alkohol intolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af en alkoholisk drik) er også almindelig.

Patienterne har muligvis en forhøjet risiko for folliculitis, akne og virusinfektioner.

Bivirkninger, der formodes at være relaterede til behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		Lokale hudinfektioner uanset specifik ætiologi herunder, men ikke begrænset til: Eczema herpeticum, Follikulitis, Herpes simplex, Herpes virus infektion, Kaposi varicelliforme eruption*		Oftalmisk herpes-infektion*
Metabolisme og ernæring		Alkoholintolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af alkohol)		
Nervesystemet		Paræstesi og dysæstesi (hyperæstesi, brændende følelse)		
Hud og subkutane væv		Pruritus	Akne*	Rosacea* Lentigo*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brænden på applikationsstedet, Kløe på applikationsstedet	Varme på applikationsstedet, Erytem på applikationsstedet, Smerte på applikationsstedet, Irritation på applikationsstedet, Paræstesi på applikationsstedet, Udslæt på applikationsstedet		Ødem på applikationsstedet*
Undersøgelser				Øget medicinkon-

				centration * (se pkt. 4.4)
--	--	--	--	-------------------------------

*Bivirkningen er blevet rapporteret i forbindelse med erfaringer efter markedsføringen

Vedligeholdelsesbehandling

I et studie med vedligeholdelsesbehandling (behandling to gange ugentlig) hos voksne og børn med moderat til svær atopisk dermatitis forekom følgende bivirkninger oftere end i kontrolgruppen: impetigo på applikationsstedet (7,7% hos børn) og infektioner på applikationsstedet (6,4% hos børn og 6,3% hos voksne).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering som følge af lokal applikation er usandsynlig.

Hvis salven indtages peroralt kan almindelige støtteforanstaltninger komme på tale. Disse kan omfatte måling af puls og blodtryk samt observation af klinisk status. På grund af salvegrundlagets sammensætning kan provokation af opkastning eller maveskylning ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til dermatitis, ekskl. corticosteroider, ATC-kode: D11AH01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tacrolimus virkningsmekanisme i atopisk dermatitis er ikke fuldt klarlagt. Følgende er observeret, men den kliniske betydning af disse observationer i atopisk dermatitis er ikke kendt.

Via binding til et specifikt cytoplasmisk immunophilin (FKBP12) hæmmer tacrolimus calciumafhængig signal transduktion i T-celler og hindrer på denne måde transkription og syntese af IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF- α og IFN- γ .

In vitro reducerer tacrolimus den stimulerende effekt på T-celler i Langerhans celler isoleret fra normal human hud. Tacrolimus er også vist at hæmme frigørelse af inflammations mediatorer fra hudmastceller og fra basofile og eosinofile leukocyter.

I dyr undertrykker tacrolimussalve inflammatoriske reaktioner i eksperimentelle og spontane dermatitismodeller, der ligner den humane atopiske dermatitis. Tacrolimussalve reducerede ikke hudtykkelsen og gav ikke hudatrofi i dyremodeller.

Hos patienter med atopisk dermatitis var bedringen af hudlæsioner under salvebehandling med tacrolimus ledsaget af reduceret Fc receptor expression på Langerhanske celler og en reduktion af deres hyperstimulerende effekt på T-celler. Tacrolimussalve har ingen effekt på kollagensyntesen hos mennesker.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i mere end 18.500 patienter behandlet med tacrolimussalve i fase I til fase III kliniske afprøvninger. Data fra seks større afprøvninger bliver vist her.

I en seks-måneders multicenter, dobbelt-blind, randomiseret afprøvning blev 0,1% tacrolimussalve administreret 2 gange om dagen til voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, og blev sammenlignet med lokal kortikosteroid behandling (0,1% hydrocortisonbutyrat på kroppen og ekstremiteter og 1% hydrocortisonacetat på ansigt og hals). Den primære parameter var responsraten ved måned 3, defineret som delen af patientgruppen med mindst 60% forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til måned 3. Responsraten i 0,1% tacrolimusgruppen

(71,6%) var signifikant højere end den i gruppen med lokal kortikosteroid behandling (50,8%, $p < 0,001$; tabel 1). Responsraten ved måned 6 svarede til resultaterne ved måned 3.

Tabel 1: Virkning ved måned 3

	Lokal kortikosteroidbehandling § (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Responsrate på $\geq 60\%$ bedring i mEASI (Primær parameter)§§	50,8%	71,6%
Forbedring $\geq 90\%$ i lægens samlede vurdering	28,5%	47,7%

§ Lokal kortikosteroidbehandling = 0,1% hydrocortisonbutyrat på krop og ekstremiteter, 1% hydrocortisonacetat på ansigt og hals.

§§ højere værdi = større bedring

Incidens og natur af de fleste bivirkninger var ens i de to grupper. Brændende fornemmelse i huden, herpes simplex, alkoholintolerance (facial flushing eller øget hudfølsomhed efter alkoholindtagelse), prikken i huden, hyperæstesi, akne og fungal dermatitis forekom dog hyppigere i tacrolimusgruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i studiets forløb.

I den anden kliniske afprøvning blev børn i alderen 2 år til 15 år med moderat til svær atopisk dermatitis behandlet 2 gange om dagen i 3 uger med 0,03% tacrolimussalve, 0,1% tacrolimussalve eller 1% hydrocortisonacetat-salve. Den primære parameter var area-under-the curve (AUC) af mEASI som procent af baseline mean værdien i behandlingsperioden. Resultaterne af denne multicenter, dobbelt-blind, randomiserede afprøvning viste at tacrolimussalve, 0,03% og 0,1% har signifikant bedre effekt ($p < 0,001$ for begge) end 1% hydrocortisonacetat-salve (tabel 2).

Tabel 2: Virkning ved uge 3

	Hydrocortison acetat 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Median mEASI som procent af baseline mean AUC (Primær parameter)§	64,0%	44,8%	39,8%
Bedring $\geq 90\%$ i lægens samlede vurdering	15,7%	38,5%	48,4%

§ mindre værdier = større positiv effekt

Incidensen af brændende følelse i huden var højere i gruppen der blev behandlet med tacrolimus end i hydrocortisongruppen. Kløe formindskedes over tid i tacrolimusgruppen, men ikke i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af behandlingsgrupperne.

Formålet med det tredje multicenter, dobbelt-blind, randomiserede studie var at undersøge virkning og sikkerhed af 0,03% tacrolimussalve, når denne blev appliceret 1-2 gange om dagen sammenlignet med administrering af 1% hydrocortisonacetat 2 gange om dagen til børn med moderat til svær atopisk dermatitis. Behandlingens varighed var i indtil 3 uger.

Tabel 3: Virkning ved uge 3

	Hydrocortisonacetat 1% 2 gange om dagen (N = 207)	Tacrolimus 0,03% En gang om dagen (N=207)	Tacrolimus 0,03% To gange om dagen (N=210)
Procent fald i median mEASI (Primær parameter)§	47,2%	70,0%	78,7%

Bedring \geq 90% i lægens samlede vurdering	13,6%	27,8%	36,7%
---	-------	-------	-------

§ højere værdi = større bedring

Den primære parameter var defineret som den procentvise formindskelse af mEASI fra baseline og indtil afslutning af behandlingen. En statistisk signifikant øget bedring blev vist for administration en gang om dagen og for administrering af 0,03% tacrolimussalve to gange om dagen i sammenligning med administrering af 1% hydrocortisonacetat-salve ($p < 0,001$ for begge). 0,03% tacrolimussalve appliceret 2 gange om dagen var mere effektivt end applikation en gang om dagen (tabel 3). Incidensen af brændende følelse i huden var højere i tacrolimus behandlingsgruppen end i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i løbet af studiet.

I det fjerde studie blev omkring 800 patienter (\geq 2 år gamle) behandlet intermitterende eller kontinuerligt i op til 4 år med 0,1% tacrolimussalve i et åbent langtidsstudie af sikkerhed med 300 patienter der blev behandlet i mindst 3 år og 79 patienter der blev behandlet i mindst 42 måneder. På basis af ændringerne fra baseline i EASI og arealet af afficeret område havde patienterne, uanset alder, bedring af den atopiske dermatitis ved alle de følgende målinger. Der var desuden ingen tegn på tab af virkning i studiets forløb. Den samlede incidens af bivirkninger mindskedes i studiets forløb for alle patienter uanset alder. De tre mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var influenzalignende symptomer (snue, forkølelse, influenza, infektioner i de øvre luftveje o.s.v.) kløe og en brændende fornemmelse i huden. Man så i dette langtidsstudie ingen bivirkninger, der ikke var rapporteret ved kortere behandlingstid og/eller tidligere studier.

Virkning og sikkerhed af tacrolimussalve ved vedligeholdelsesbehandling af mild til svær atopisk dermatitis blev vurderet hos 524 patienter i to fase III multicenter kliniske studier af identisk design, et med voksne patienter (\geq 16 år) og et med pædiatriske patienter (2-15 år). I begge studier indgik patienter med aktiv sygdom i en åben behandlingsperiode på maksimalt 6 uger, hvor de behandlede afficerede læsioner med tacrolimussalve to gange daglig, indtil forbedringen havde nået en prædefineret score (Investigator's Global Assessment [IGA] \leq 2, dvs. helet, næsten helet eller kun mild sygdom). Derefter indgik patienterne i en dobbelt-blindet sygdomskontrolperiode (DCP) i op til 12 måneder. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten tacrolimussalve (0,1% til voksne, 0,03% til børn) eller vehikel, én gang daglig to gange om ugen om mandagen og torsdagen. Hvis der opstod et eksemudbrud, blev patienterne behandlet åbent med tacrolimussalve to gange daglig i maksimalt 6 uger, indtil IGA-score igen var \leq 2.

Det primære endepunkt for begge studier var antallet af eksemudbrud, der krævede en 'betydelig terapeutisk intervention' i DCP, defineret som en forværring med IGA på 3-5 (dvs. moderat, alvorlig eller meget alvorlig sygdom) på den første dag med eksemudbrud, og som krævede mere end 7 dages behandling. Begge studier viste en signifikant effekt af behandling med tacrolimussalve to gange daglig med hensyn til primære og væsentlige sekundære endepunkter over en periode på 12 måneder i en samlet patientpopulation med mild til alvorlig atopisk dermatitis. I en subanalyse af en samlet patientpopulation med moderat til alvorlig atopisk dermatitis, forblev disse forskelle statistisk signifikante (tabel 4). Der blev ikke observeret bivirkninger i dette studie, som ikke tidligere har været rapporteret.

Tabel 4: Virkning (moderat til alvorlig subpopulation)

	Voksne, \geq 16 år		Børn, 2 -15 år	
	Tacrolimus 0,1% To gange ugentlig (N=80)	Vehikel To gange ugentlig (N=73)	Tacrolimus 0,03% To gange ugentlig (N=78)	Vehikel To gange ugentlig (N=75)
Median af antallet af eksemudbrud som kræver betydelig intervention justeret for 'time at risk' (% af patienter uden	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)

eksemudbrud krævende betydelig intervention)				
Median af tiden til første eksemudbrud krævende betydelig intervention	142 dage	15 dage	217 dage	36 dage
Median af antallet af eksemudbrud justeret for 'time at risk' (% patienter uden nogen eksemudbrudsperioder)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Median af tiden til første eksemudbrud	123 dage	14 dage	146 dage	17 dage
Middelværdiprocenten (SD) af antal dage med behandling af eksemudbrud	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

P<0.001 til fordel for tacrolimussalve 0,1% (voksne) og 0,03% (børn) for primære og væsentlige sekundære endepunkter

Et syv måneder langt dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-studie hos pædiatriske patienter (2-11 år) med moderat til svær atopisk dermatitis er blevet udført. I den ene arm fik patienterne Protopic 0,03% salve (n=121) to gange dagligt i 3 uger og derefter en gang dagligt indtil ophevelse. I komparatorarmen fik patienterne 1% hydrocortisonacetat-salve (HA) til hoved og hals og 0,1% hydrocortisonbutyrat-salve til overkrop og ekstremiteter (n=111) to gange dagligt i 2 uger og derefter HA to gange dagligt på alle afficerede områder. I denne periode fik alle patienter og kontrolgruppen (n=44) en primær immunisering og en revaccination med en proteinkonjugeret-vaccine mod *Neisseria meningitidis* serogruppe C.

Studiets primære endepunkt var responsraten på vaccination, defineret som procentdelen af patienter med en serum baktericid antistof (SBA)-titer ≥ 8 ved besøget i den 5. uge. Analyse af responsraten i uge 5 viste ækvivalens mellem behandlingsgrupperne (hydrocortison 98,3%, tacrolimussalve 95,4%; 7-11 år: 100% i begge arme). Kontrolgruppen viste lignende resultater.

Det primære respons på vaccination påvirkedes ikke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Kliniske data har vist, at koncentrationen af tacrolimus i den systemiske cirkulation er lav efter applikation på huden, og i de tilfælde koncentrationen har været målelig, kun målelig i kortere perioder.

Absorption

Data fra raske forsøgspersoner indikerer, at der kun er ringe eller ingen systemisk eksponering af tacrolimus efter en enkelt eller gentagen applikation af tacrolimussalve.

Mål-dalkoncentrationerne for systemisk immunsuppression for oral tacrolimus er 5-20 ng/ml hos transplanterede patienter. Flertallet af de patienter med atopisk dermatitis (voksne og børn), der er blevet behandlet med en enkelt eller med gentagen applikation af tacrolimussalve (0,03 - 0,1%), og spædbørn fra 5 måneders alderen behandlet med tacrolimussalve (0,03%), havde blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. I de tilfælde man fandt blodkoncentrationer > 1 ng/ml var disse kun af kort varighed. Den systemiske eksponering stiger med øgede behandlingsområder. Men både størrelsen og hastigheden af den lokale absorption falder i takt med, at huden heler. Hos både voksne og børn, der får behandlet 50% af kroppens overflade, er den systemiske eksponering (dvs AUC) af tacrolimus fra Protopic salve cirka 30 gange mindre end hvad man finder ved orale immunosuppressive doser i nyre- og levertransplanterede patienter. Det vides ikke, hvor lave tacrolimus blodkoncentrationer vil kunne give systemisk effekt.

Der har ikke været tegn på systemisk akkumulation af tacrolimus i patienter (voksne og børn), der er blevet behandlet med tacrolimussalve i længere perioder (op til 1 år).

Fordeling

Da den systemiske eksponering er lav ved behandling med tacrolimussalve, er den kraftige plasmabinding af tacrolimus (> 98,8%) næppe klinisk relevant.

Efter lokal applikation af tacrolimussalve, bliver tacrolimus selektivt optaget i huden med minimal diffusion til den systemiske cirkulation.

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at tacrolimus metaboliseres af human hud. Systemisk tilgængeligt tacrolimus er intensivt metaboliseret i leveren via CYP3A4.

Elimination

Efter intravenøs administrering er tacrolimus vist at være et stof med lav clearance. Den gennemsnitlige totale clearance fra kroppen er omkring 2,25 l/time. Den hepatiske clearance af systemisk tilgængeligt tacrolimus kan være nedsat hos patienter med svær nedsættelse af leverfunktionen, eller ved samtidig behandling med lægemidler, der er potente inhibitorer af CYP3A4. Efter gentagen lokal applikation af salven, beregnede man halveringstiden til 75 timer for voksne og 65 timer for børn.

Pædiatrisk population

Tacrolimus' farmakokinetik efter lokal applikation ligner den, der er indberettet for voksne med minimal systemisk eksponering og ingen tegn på akkumulering (se ovenfor).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kronisk toksicitet og lokal tolerabilitet

Gentagen lokal administrering af enten tacrolimussalve eller af salvegrundlag til rotter, kaniner og minigrise medførte lettere dermale ændringer så som erytem, ødem og papler.

Langtids lokalbehandling af rotter med tacrolimussalve medførte systemisk toksicitet med forandringer i nyrer, bugspytkirtel, øjne og centralnervesystem. Forandringerne skyldtes kraftig systemisk eksponering i gnavere på grund af udtalt transdermal absorption af tacrolimus. En noget mindre øgning af kropsvægten i hundyr var eneste tegn på systemisk eksponering i minigrise ved brug af salve med højt indhold af tacrolimus (3%).

Kaniner er specielt følsomme for tacrolimus administreret intravenøst, idet man ser reversibel kardiotoxicitet.

Mutagenicitet

Med relevante *in vitro* og *in vivo* tests har man ikke kunnet påvise tegn på mutagent potentiale af tacrolimus.

Karcinogenicitet

Systemiske karcinogenicitets undersøgelser i mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste ingen tegn på tumorogent potentiale.

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal karcinogenicitet på mus hvor man benyttede 0,1% salve. I denne undersøgelse fandt man en øget forekomst af lymfomer på grund af den høje systemiske eksponering. I et fotokarcinogenicitets studie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimussalve og UV bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimussalven viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære karcinomer) samt et øget antal tumorer. Denne effekt forekom ved de højere koncentrationer på 0,3% og 1%. Relevansen for mennesker er på nuværende tidspunkt ikke kendt. Det er uklart om effekten skyldes en systemisk immunsuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes da potentialet for lokal immunsuppression ved langtidsbrug af tacrolimussalve er ukendt.

Teratogenicitet

I rotter og kaniner ses embryo/føtal toksisk effekt, men kun i doser der har signifikant toksisk effekt på moderdyret. Man fandt reduceret spermfunktion i hanrotter ved høje subkutane doser af tacrolimus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hvid vaselin
Paraffinolie
Propylencarbonat
Hvidt voks
Paraffin
Butylhydroxytoluen (E321)
All-*rac*- α -tocopherol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Laminat tube med en inderbeklædning af low-density-polyætylen lukket med et hvidt polypropylen skruelåg.

Pakningsstørrelser: 10 g, 30 g og 60 g. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. november 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PROTOPIC 0,03% SALVE (10 g, 30 g, 60 g YDRE EMBALLAGE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03% salve
tacrolimusmonohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 g salve indeholder: 0,3 mg tacrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

10 g
30 g
60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Protopic 0,03%

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PROTOPIC 0,03% SALVE (10 g TUBE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Protopic 0,03% salve
tacrolimusmonohydrat
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 g

6. ANDET

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

EU/1/02/201/005

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

PROTOPIC 0,03% SALVE (30 g, 60 g TUBE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03% salve
tacrolimusmonohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 g salve indeholder: 0,3 mg tacrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

30 g

60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PROTOPIC 0,1% SALVE (10 g, 30 g, 60 g YDRE EMBALLAGE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1% salve
tacrolimusmonohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 g salve indeholder: 1,0 mg tacrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

10 g
30 g
60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Protopic 0,1%

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PROTOPIC 0,1% SALVE (10 g TUBE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Protopic 0,1% salve
tacrolimusmonohydrat
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 g

6. ANDET

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

EU/1/02/201/006

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

PROTOPIC 0,1% SALVE (30 g, 60 g TUBE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1% salve
tacrolimusmonohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 g salve indeholder: 1,0 mg tacrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321), all-*rac*- α -tocopherol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

30 g

60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Protopic 0,03% salve tacrolimusmonohydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Protopic til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Protopic
3. Sådan skal du bruge Protopic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Protopic, tacrolimusmonohydrat, er et immunomodulerende lægemiddel.

Protopic 0,03% salve benyttes til at behandle moderat til svær atopisk dermatitis (eksem) hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider og til børn (2 år og ældre), der ikke har responderet tilfredsstillende på konventionel behandling såsom topikale kortikosteroider.

Når moderat til alvorlig atopisk dermatitis er helet eller næsten helet efter op til 6 ugers behandling af et eksemudbrud, og hvis du oplever jævnlige eksemudbrud (dvs. 4 eller flere gange om året), kan det være muligt at forebygge tilbagevenden af eksemudbrud eller at forlænge den tid, du er fri for eksemudbrud ved at bruge Protopic 0,03% salve to gange ugentlig.

Ved atopisk dermatitis ses inflammation af huden (kløe, rødme og tørhed) på grund af en overreaktion af hudens immunsystem. Protopic dæmper den unormale hudreaktion og lindrer hudinflammation og kløe.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Protopic

Brug ikke Protopic

- hvis du er allergisk over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Protopic (angivet i punkt 6) eller over for makrolidantibiotika (f.eks. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Protopic:

- hvis du har **leversvigt**.
- hvis du har **ondartede hudsygdomme** (tumorer), eller hvis du har et **svækket immunsystem** (er immunkompromitteret) uanset årsagen.

- hvis du har en **arvelig hudbarrieresygdom** såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose (kraftig afskalning af huden på grund af fortykkelse af det øverste hudlag), hvis du har en inflammatorisk hudsygdomme som f.eks. **pyoderma gangrenosum** eller hvis du lider af **generaliseret erythrodermi** (rødme på grund af vævsirritation og afskalning af huden overalt på kroppen).
- hvis du har hudreaktioner, som skyldes, at transplanteret knoglemarv reagerer mod kroppens egne celler (kutan transplantat mod vært reaktion – en immunreaktion fra huden, som er en hyppig komplikation hos patienter, der er blevet knoglemarvstransplanteret).
- hvis du har **hævede lymfekirtler** ved behandlingens start. Hvis du får hævede lymfekirtler under behandlingen med Protopic, skal du tale med lægen.
- hvis du har **betændt, beskadiget hud**. Du må ikke smøre salve på betændt, beskadiget hud.
- hvis du bemærker nogen **ændring i din huds udseende**. Fortæl lægen det.
- Baseret på resultaterne af langtidsstudier og erfaring er der ikke bekræftet nogen forbindelse mellem behandling med Protopic salve og udvikling af maligniteter, men der kan ikke drages endelige konklusioner.
- Undgå at udsætte huden for langvarig sollys eller kunstigt sollys som f.eks. solarielys. Hvis du opholder dig udendørs efter at have påsmurt Protopic, brug da et solbeskyttelsesmiddel og tag løst tøj på, der beskytter huden mod solen. Spørg desuden lægen til råds om andre passende solbeskyttelsesmetoder. Hvis du får ordineret lysbehandling, skal du fortælle lægen, at du bruger Protopic, da samtidig brug af Protopic og lysbehandling frarådes.
- Hvis din læge siger, at du skal bruge Protopic to gange ugentligt for at undgå eksemudbrud, bør lægen vurdere din tilstand mindst hver 12. måned, selv om sygdommen forbliver under kontrol. Hos børn bør vedligeholdelsesbehandling stoppes efter 12 måneder for at afklare, om behandlingen stadig behøves.
- Det anbefales at bruge Protopic salve med den laveste styrke og den laveste hyppighed i kortest nødvendig tid. Denne beslutning skal være baseret på din læges vurdering af, hvordan dit eksem reagerer på Protopic salve.

Børn

- Protopic salve er **ikke godkendt til børn under 2 år**. Derfor bør den ikke anvendes til denne aldersgruppe. Tal med lægen.
- Virkningen af behandling med Protopic salve på udviklingen af immunsystemet hos børn, specielt mindre børn, kendes ikke.

Brug af anden medicin og af kosmetik sammen med Protopic

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Du kan bruge fugtighedscreme og lotion under behandlingen med Protopic, men det må ikke bruges 2 timer før og efter påsmøring af Protopic salve.

Brugen af Protopic på samme tid som andre hudmidler, eller mens du tager kortikosteroider (f.eks. kortison) som kapsler eller tabletter, eller lægemidler, der påvirker immunsystemet, er ikke undersøgt.

Brug af Protopic sammen med alkohol

Når man er i behandling med Protopic, kan indtagelse af alkohol medføre pludselig rødmen (flush) og varme i huden.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Protopic indeholder butylhydroxytoluen (E321)

Protopic indeholder butylhydroxytoluen (E321), som kan medføre lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) eller irritation af øjne og slimhinder.

3. Sådan skal du bruge Protopic

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Påsmør Protopic i et tyndt lag på de angrebne hudområder.
- Protopic kan anvendes på de fleste steder af kroppen, også i ansigtet og på halsen, og på bøjefurene af albuer og knæ.
- Undgå at smøre salven i næsen, munden eller i øjnene. Hvis der kommer salve på disse steder, skal den omhyggeligt tørres af og/eller skylles af med vand.
- Dæk ikke behandlede områder med forbindinger.
- Vask hænder efter påsmøring af Protopic, medmindre hænderne også skal behandles.
- Før påsmøring af Protopic salve efter et bad skal du være sikker på, at huden er fuldstændig tør.

Børn (2 år og ældre)

Påsmør Protopic 0,03% salve 2 gange om dagen i op til 3 uger, en gang om morgenen og en gang om aftenen. Derefter skal salven benyttes 1 gang om dagen på de angrebne hudområder indtil eksemen er forsvundet.

Voksne (16 år og ældre)

Der findes to styrker Protopic salve (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% salve) til brug for voksne patienter (16 år og derover). Lægen vil afgøre, hvilken styrke der er bedst for dig.

Sædvanligvis starter man behandlingen med Protopic 0,1% salve 2 gange om dagen, en gang om morgenen og en gang om aftenen, indtil eksemen er forsvundet. Afhængig af, hvordan dit eksem reagerer, vil lægen afgøre om hyppigheden af påsmøringer kan reduceres eller den svagere salve, Protopic 0,03% salve, kan benyttes.

Alle angrebne hudområder skal behandles indtil eksemen er forsvunden. Man ser sædvanligvis bedring indenfor den første uge. Hvis du ikke ser bedring efter 2 uger skal du tale med lægen om andre mulige behandlinger.

Din læge kan fortælle dig, at du skal bruge Protopic salve to gange ugentlig, når dit eksem er helet eller næsten helet (Protopic 0,03% til børn og Protopic 0,1% til voksne). Du skal påsmøre Protopic salve en gang daglig to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder af kroppen, som sædvanligvis er angrebet af eksem. Der bør være 2 – 3 dage mellem påsmøringerne af Protopic. Hvis symptomerne vender tilbage, bør du benytte Protopic to gange daglig som anvist ovenfor og aftale tid hos din læge til vurdering af din behandling.

Hvis du ved et uheld kommer til at indtage noget salve

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at indtage salven, skal du hurtigst muligt kontakte din læge eller apotekspersonalet. Du skal ikke forsøge at fremkalde en opkastning.

Hvis du har glemt at bruge Protopic

Hvis du glemmer at påsmøre salven på det fastsatte tidspunkt, påsmør salve straks du kommer i tanke om det, og fortsæt behandlingen som tidligere.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede):

- brændende fornemmelse og kløe

Disse symptomer er sædvanligvis lette til moderate og forsvinder almindeligvis efter en uges brug af Protopic.

Almindelig (kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede):

- rødme
- varmekølelse
- smerte
- øget hudfølsomhed (særlig over for varme og kulde)
- prikken i huden
- udslæt
- lokal hudinfektion uanset specifik årsag, herunder men ikke begrænset til: vævsirritation eller betændelse i hårsække, herpesvirus-infektioner (f.eks. forkølelsessår, udbredte herpes simplex-infektioner)
- ansigtsrødme eller hudirritation efter indtagelse af alkohol

Ikke almindelig (kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede):

- akne

I forbindelse med behandling to gange ugentligt er infektioner på påsmøringsstedet indberettet for børn og voksne. Børnesår, en overfladisk bakterieinfektion, der sædvanligvis danner blærer eller sår på huden, er indberettet for børn.

Rosacea (rødme af huden i ansigtet), rosacea-lignende eksem, lentigo (brune pletter på huden), ødem (hævelse) ved applikationsstedet og herpes øjeninfektioner er blevet indberettet, efter præparatet er kommet på markedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tuben og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Protopic indeholder:

- Aktivt stof: Tacrolimusmonohydrat.
Et gram af Protopic 0,03% salve indeholder 0,3 mg tacrolimus (som tacrolimusmonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321) og all-*rac*- α -tocopherol.

Udseende og pakningsstørrelser

Protopic er en hvid, lidt gullig salve. Den findes i tuber med enten 10, 30 eller 60 gram salve. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Protopic findes i to styrker (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% salve).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

Fremstiller

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Protopic 0,1% salve tacrolimusmonohydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Protopic til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Protopic
3. Sådan skal du bruge Protopic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Protopic, tacrolimusmonohydrat, er et immunomodulerende lægemiddel.

Protopic 0,1% salve benyttes til at behandle moderat til svær atopisk dermatitis (eksem) hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Når moderat til alvorlig atopisk dermatitis er helet eller næsten helet efter op til 6 ugers behandling af et eksemudbrud, og hvis du oplever jævnlige eksemudbrud (dvs. 4 eller flere gange om året), kan det være muligt at forebygge tilbagevenden af eksemudbrud eller at forlænge den tid, du er fri for eksemudbrud ved at bruge Protopic 0,1% salve to gange ugentlig.

Ved atopisk dermatitis ses inflammation af huden (kløe, rødme og tørhed) på grund af en overreaktion af hudens immunsystem. Protopic dæmper den unormale hudreaktion og lindrer hudinflammation og kløe.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Protopic

Brug ikke Protopic

- hvis du er allergisk over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Protopic (angivet i punkt 6) eller over for makrolidantibiotika (f.eks. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Protopic:

- hvis du har **leversvigt**.
- hvis du har **ondartede hudsygdomme** (tumorer), eller hvis du har et **svækket immunsystem** (er immunkompromitteret) uanset årsagen.
- hvis du har en **arvelig hudbarrieresygdom** såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose (kraftig afskalning af huden på grund af fortykkelse af det øverste hudlag), hvis du har en

inflammatorisk hudsygdomme som f.eks. **pyoderma gangrenosum** eller hvis du lider af **generaliseret erythrodermi** (rødme på grund af vævsirritation og afskalning af huden overalt på kroppen).

- hvis du har hudreaktioner, som skyldes, at transplanteret knoglemarv reagerer mod kroppens egne celler (kutan transplantat mod vært reaktion – en immunreaktion fra huden, som er en hyppig komplikation hos patienter, der er blevet knoglemarvstransplanteret).
- hvis du har **hævede lymfekirtler** ved behandlingens start. Hvis du får hævede lymfekirtler under behandlingen med Protopic, skal du tale med lægen.
- hvis du har **betændt, beskadiget hud**. Du må ikke smøre salve på betændt, beskadiget hud.
- hvis du bemærker nogen **ændring i din huds udseende**. Fortæl lægen det.
- Baseret på resultaterne af langtidsstudier og erfaring er der ikke bekræftet nogen forbindelse mellem behandling med Protopic salve og udvikling af maligniteter, men der kan ikke drages endelige konklusioner.
- Undgå at udsætte huden for langvarig sollys eller kunstigt sollys som f.eks. solarielys. Hvis du opholder dig udendørs efter at have påsmurt Protopic, brug da et solbeskyttelsesmiddel og tag løst tøj på, der beskytter huden mod solen. Spørg desuden lægen til råds om andre passende solbeskyttelsesmetoder. Hvis du får ordineret lysbehandling, skal du fortælle lægen, at du bruger Protopic, da samtidig brug af Protopic og lysbehandling frarådes.
- Hvis din læge siger, at du skal bruge Protopic to gange ugentligt for at undgå eksemudbrud, bør lægen vurdere din tilstand mindst hver 12. måned, selv om sygdommen forbliver under kontrol. Hos børn bør vedligeholdelsesbehandling stoppes efter 12 måneder for at afklare, om behandlingen stadig behøves.
- Det anbefales at bruge Protopic salve med den laveste styrke og den laveste hyppighed i kortest nødvendig tid. Denne beslutning skal være baseret på din læges vurdering af, hvordan dit eksem reagerer på Protopic salve.

Børn

- Protopic 0,1% salve er **ikke godkendt til børn under 16 år**. Derfor bør den ikke anvendes til denne aldersgruppe. Tal med lægen.
- Virkningen af behandling med Protopic salve på udviklingen af immunsystemet hos børn, specielt mindre børn, kendes ikke.

Brug af anden medicin og af kosmetik sammen med Protopic

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Du kan bruge fugtighedscreme og lotion under behandlingen med Protopic, men det må ikke bruges 2 timer før og efter påsmøring af Protopic salve.

Brugen af Protopic på samme tid som andre hudmidler, eller mens du tager kortikosteroider (f.eks. kortison) som kapsler eller tabletter, eller lægemidler, der påvirker immunsystemet, er ikke undersøgt.

Brug af Protopic sammen med alkohol

Når man er i behandling med Protopic, kan indtagelse af alkohol medføre pludselig rødmen (flush) og varme i huden.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Protopic indeholder butylhydroxytoluen (E321)

Protopic indeholder butylhydroxytoluen (E321), som kan medføre lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) eller irritation af øjne og slimhinder.

3. Sådan skal du bruge Protopic

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Påsmør Protopic i et tyndt lag på de angrebne hudområder.
- Protopic kan anvendes på de fleste steder af kroppen, også i ansigtet og på halsen, og på bøjefurene af albuer og knæ.
- Undgå at smøre salven i næsen, munden eller i øjnene. Hvis der kommer salve på disse steder, skal den omhyggeligt tørres af og/eller skylles af med vand.
- Dæk ikke behandlede områder med forbindinger.
- Vask hænder efter påsmøring af Protopic, medmindre hænderne også skal behandles.
- Før påsmøring af Protopic salve efter et bad skal du være sikker på, at huden er fuldstændig tør.

Voksne (16 år og ældre)

Der findes to styrker Protopic salve (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% salve) til brug for voksne patienter (16 år og derover). Lægen vil afgøre, hvilken styrke der er bedst for dig.

Sædvanligvis starter man behandlingen med Protopic 0,1% salve 2 gange om dagen, en gang om morgenen og en gang om aftenen, indtil eksem er forsvundet. Afhængig af, hvordan dit eksem reagerer, vil lægen afgøre om hyppigheden af påsmøringer kan reduceres eller den svagere salve, Protopic 0,03% salve, kan benyttes.

Alle angrebne hudområder skal behandles indtil eksem er forsvunden. Man ser sædvanligvis bedring indenfor den første uge. Hvis du ikke ser bedring efter 2 uger skal du tale med lægen om andre mulige behandlinger.

Din læge kan fortælle dig, at du skal bruge Protopic 0,1% salve to gange ugentlig, når dit eksem er helet eller næsten helet. Du skal påsmøre Protopic 0,1% salve en gang dagligt to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder af kroppen, som sædvanligvis er angrebet af eksem. Der bør være 2 – 3 dage mellem påsmøringerne af Protopic. Hvis symptomerne vender tilbage, bør du benytte Protopic to gange daglig som anvist ovenfor og aftale tid hos din læge til vurdering af din behandling.

Hvis du ved et uheld kommer til at indtage noget salve

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at indtage salven, skal du hurtigst muligt kontakte din læge eller apotekspersonalet. Du skal ikke forsøge at fremkalde en opkastning.

Hvis du har glemt at bruge Protopic

Hvis du glemmer at påsmøre salven på det fastsatte tidspunkt, påsmør salve straks du kommer i tanke om det, og fortsæt behandlingen som tidligere.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede):

- brændende fornemmelse og kløe

Disse symptomer er sædvanligvis lette til moderate og forsvinder almindeligvis efter en uges brug af Protopic.

Almindelig (kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede):

- rødme
- varmfølelse

- smerte
- øget hudfølsomhed (særlig over for varme og kulde)
- prikken i huden
- udslæt
- lokal hudinfektion uanset specifik årsag, herunder men ikke begrænset til: vævsirritation eller betændelse i hårsække, herpesvirus-infektioner (f.eks. forkølelsessår, udbredte herpes simplex-infektioner)
- ansigtsrødme eller hudirritation efter indtagelse af alkohol

Ikke almindelig (kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede):

- akne

I forbindelse med behandling to gange ugentligt er infektioner på påsmøringsstedet indberettet for voksne.

Rosacea (rødme af huden i ansigtet), rosacea-lignende eksem, lentigo (brune pletter på huden), ødem (hævelse) ved applikationsstedet og herpes øjeninfektioner er blevet indberettet, efter præparatet er kommet på markedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tuben og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Protopic indeholder:

- Aktivt stof: Tacrolimusmonohydrat.
Et gram af Protopic 0,1% salve indeholder 1,0 mg tacrolimus (som tacrolimusmonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Hvid vaselin, paraffinolie, propylencarbonat, hvidt voks, paraffin, butylhydroxytoluen (E321) og all-*rac*- α -tocopherol.

Udseende og pakningsstørrelser

Protopic er en hvid, lidt gullig salve. Den findes i tuber med enten 10, 30 eller 60 gram salve. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Protopic findes i to styrker (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% salve).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

Fremstiller

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tacrolimus (topiske formuleringer) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de tilgængelige data om risikoen for betydelig systemisk absorption ved off-label-brug til behandling af pyoderma gangrenosum fra tilfælde i litteraturen konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder topisk tacrolimus, bør udvides til at omfatte pyoderma gangrenosum på listen over tilstande i produktresuméet, for hvilke tacrolimus salve ikke anbefales.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling er CHMP enig i de videnskabelige konklusioner og betingelser for anbefalingen, som PRAC er nået frem til.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tacrolimus (topiske formuleringer) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tacrolimus (topiske formuleringer), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen bør ændres.